

ДОСЯГНЕННЯ В ЛІКУВАННІ АФАЗІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ ІНСУЛЬТОМ. НОВА КОНЦЕПЦІЯ ЛІКУВАННЯ (симпозіум ESOC 15 травня 2024 р.)

У середині травня Конгрес Європейської організації з лікування інсульту (ESOC) 2024 у Базелі став платформою для інтенсивних дискусій та обміну ідеями з провідними лікарями й дослідниками в галузі інсульту. На симпозіумі EVER під час Конгресу Європейської організації з лікування інсульту 2024 року професор Alexander Thiel і доктор Michal Karlinski навели нові дані щодо лікування афазії. Модератором заходу був професор Dafin Muresanu.

Dafin Muresanu

President of the European Federation of NeuroRehabilitation Societies (EFNR), Chairman Department of Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca, Romania

Професор Dafin Muresanu розпочав свій виступ, зазначивши, що ESOC все більше зосереджується на нових концепціях у лікуванні інсульту, зокрема на реабілітації після інсульту. Неврологічні розлади є основною причиною інвалідності в усьому світі та другою причиною смерті. Реабілітація — це мультимодальне втручання, яке охоплює тіло, розум і емоційне здоров'я. Розрізняють такі фази відновлення після інсульту: передгостру, гостру, ранню і пізню підгостру та хронічну (рис. 1).

Найбільш перспективною є комбінована терапія, що включає як фізичні, так і фармакологічні підходи, зокрема Церебролізін, оскільки він рекомендований різними міжнародними настановами (рис. 1).



Alexander Thiel

Prof., Dr. med., McGill University Jewish General Hospital, Montreal, QC, Canada

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ АФАЗІЇ ТА ВАРИАНТИ АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ

Резюме доповіді

Основним методом лікування афазії залишається традиційна мовна терапія (TMT), спрямована на відновлення мовних мереж у мозку, які були порушені внаслідок інсульту. Alexander Thiel пояснив, що метою сеансів TMT є саме ці порушені мовні мережі.

Alexander Thiel також надав огляд нефармакологічних підходів, головним чином зосередившись на неінвазивній стимуляції мозку. Він пояснив, що tMS і tDCS можуть бути ефективними, якщо їх застосовувати в ранній підгострій фазі.

Підсумовуючи сказане, Alexander Thiel зазначив, що мовна терапія є важливою та має доведену ефективність щодо лікування афазії. Неінвазивна стимуляція мозку є багатообіцяючою, але потребує подальших регуляторних досліджень для встановлення її ефективності. Щодо фармакотерапії на сьогодні бракує переконливих доказів, хоча поточні дослідження можуть сприяти майбутнім проривам у даному питанні.

Michal Karlinski

MD, PhD, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

МОВНА ТЕРАПІЯ В ПОЄДНАННІ З ЦЕРЕБРОЛІЗИНОМ ПРИСКОРЮЄ ВІДНОВЛЕННЯ В РАЗІ АФАЗІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

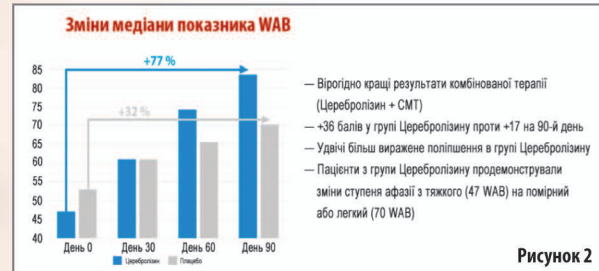
Актуальність. Незважаючи на розширення доступу до стандартної мовної терапії (СМТ), постінсультна афазія суттєво впливає на якість життя кожного пацієнта і залишається основною причиною тривалої непрацездатності. Церебролізін, нейропротекторний і нейротрофічний засіб, продемонстрував ефективність як додатковий щодо інтенсивної реабілітації метод у пацієнтів після інсульту середнього і важкого ступеня, що проявляється парезом правої верхньої кінцівки в поєднанні з афазією. Метою даного дослідження було оцінити ефективність Церебролізіну як доповнення до СМТ у лікуванні постінсультної афазії. **Методи.** Дослідження ESCAS (Efficacy and Safety of Cerebrolysin in Aphasia after AIS) було рандомізованим контрольованим подвійним сліпим дослідженням фази 4, проведеним у двох румунських інсультних центрах. Воно включало пацієнтів-правшів, які мали перший ішемічний інсульт у басейні лівої середньої мозкової артерії, що призвело до афазії Брока або змішаної афазії типу non-fluent. Починаючи з 3–5 днів після початку захворювання пацієнти отримували Церебролізін 30 мл або плацебо на додаток до інтенсивної СМТ, яку проводили трьома 10-денними циклами з двотижневими інтервалами. Основним показником ефективності було поліпшення на 90-й день за Western Aphasia Battery (WAB). **Результати.** З 132 пацієнтів 123 були включені в аналіз Intention To-Treat.

Пацієнти з групи Церебролізіну мали вірогідно більше поліпшення афазії (+36 проти +17 балів за WAB, $p < 0,05$) і частіше досягали відмінного функціонального результату (44,8 проти 29,1 % пацієнтів з показником від 0 до 1 бала за модифікованою шкалою Ренкіна, $p < 0,05$). Аналіз безпеки не показав негативних результатів. **Висновки.** Використання Церебролізіну в комплексі із СМТ демонструє багатообіцяючий потенціал для поліпшення відновлення при постінсультній афазії. Однак для підтвердження ефективності цієї комбінованої терапії необхідні подальші дослідження.

Резюме доповіді

У своїй доповіді Michal Karlinski обговорював результати дослідження ESCAS (Efficacy and Safety of Cerebrolysin in Aphasia after AIS), наголошуючи на необхідності застосування ефективних методів лікування, які можуть покращити результати реабілітації пацієнтів з інсультом, особливо тих, хто страждає від афазії.

Дослідження ESCAS — це проспективне рандомізоване контрольоване подвійне сліпе дослідження, яке оцінює ефективність і безпеку поєднання Церебролізіну з мовною терапією порівняно з використанням плацебо в поєднанні з мовною терапією при лікуванні афазії типу non-fluent після гострого ішемічного інсульту. Вони були включені в дослідження через три-п'ять днів після появи симптомів. Втручання передбачало застосування Церебролізіну в поєднанні з мовною терапією, яка тривала одну годину щодня, протягом 10 днів у три цикли з перервами та порівняння з групою плацебо з такою ж схемою терапії. Основним показником результату є Western Aphasia Battery (WAB) із вторинними показниками, включеною зі шкалою інсульту NIHSS, індексом Бартел і модифікованою шкалою Ренкіна (MRS). Результати показують, що як у групі лікування, так і в контрольній групі спостерігалася поступове поліпшення, але в групі Церебролізіну було продемонстроване стійке вірогідно більш виражене поліпшення показників WAB на 30, 60 і 90-й дні, у той час як група плацебо продемонструвала менш виражене поліпшення (рис. 2).



Подібні тенденції спостерігалися і щодо показників NIHSS та індексу Бартел, при цьому в групі Церебролізіну було продемонстровано більш переваги. Важливо, що вірогідно вищий відсоток пацієнтів у групі Церебролізіну досяг 0–1 бала за шкалою MRS на 90-й день, що вказує на вірогідно краще загальне одужання (рис. 3).



Michal Karlinski зробив висновок, що поєднання Церебролізіну з інтенсивною мовною терапією є безпечним і ефективним методом лікування для поліпшення як неврологічних, так і функціональних результатів у пацієнтів з інсультом і афазією типу non-fluent. Він підкреслив важливість поєднання Церебролізіну з інтенсивною реабілітацією та припустив, що необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити ці висновки в інших групах населення.

Висновки

Комбінована терапія із застосуванням Церебролізіну зменшує постінсультні ускладнення. Результати дослідження ESCAS показують, що Церебролізін може бути цінним доповненням до стратегій реабілітації пацієнтів з інсультом, у яких афазія не зникає протягом перших кількох днів після інсульту.

Докладніше читайте на с. 54



ІНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦІЯ

ЧМТ

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

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



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

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. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Arm- und Handparese 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) 16:51. 7. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoernberg 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 використовувати Швейцарське товариство реабілітації Церебролізін® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати.** Код АТС N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показання: органічні, метаболічні порушення та неідеальні енергетичні заворовання 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 Церебролізін® відзначаються рідко (> 1/10000 < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/1000). При дуже швидкому введенні можливі запалорочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопальярні висипання, кропінь, язва, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендується тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фізлиців у галузі охорони здоров'я.** Р.л. МОЗ України: № 1А/9989/01/01, дієсно від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебролізін®

Возв'єднує нейрони.
Надихає на життя.



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 20, № 6, 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, № 6, 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, № 6, 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. 10,70.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2024-inj-148.

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, № 6, 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 10,70.

Circulation 7 000. Order 2024-inj-148.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: *International Neurological Journal*)

Tel. +38 (067) 325-10-26

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate ДК № 2128

dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Maryna A. TRISHCHYNSKA

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Delva Mykhaylo (Poltava, Ukraine)

Dzyak Lyudmila (Dnipro, Ukraine)

Dubenko Olga (Kharkiv, Ukraine)

Karaban Iryna (Kyiv, Ukraine)

Kyryllova Liudmyla (Kyiv, Ukraine)

Kozyolkin Oleksandr (Zaporizhzhia, Ukraine)

Kopchak Oksana (Kyiv, Ukraine)

Litovchenko Tetyana (Kharkiv, Ukraine)

Mishchenko Tamara (Kharkiv, Ukraine)

Moskovko Sergii (Vinnytsia, Ukraine)

Negrych Tetyana (Lviv, Ukraine)

Oros Mykhailo (Uzhhorod, Ukraine)

Payenok Angelika (Lviv, Ukraine)

Pylypenko Maksym (Kyiv, Ukraine)

Sidelkovskiy Aleksey (Kyiv, Ukraine)

Smolanka Volodymyr (Uzhhorod, Ukraine)

Stoyanov Alexander (Odessa, Ukraine)

Tkachenko Olena (Kyiv, Ukraine)

Trinus Kostiantyn (Kyiv, Ukraine)

Shkrobot Svitlana (Ternopil, Ukraine)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

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

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

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

- Негрнич Т.І., Лафаренко М.Я.*
Сімейні випадки розсіяного склерозу:
гендерні відмінності та клінічний перебіг6
- Прийма М.Ю., Студеняк Т.О.*
Якість життя в пацієнтів з епілепсією,
викликаною гіпокампульним склерозом:
порівняння хірургічного і нехірургічного
підходів 12
- Ganeva D., Tiemann R., Duller S., Strupp M.*
Поліпшення симптомів запаморочення
через 2 місяці лікування Вертігохеелем:
дослідження серії випадків у пацієнтів
із двобічною вестибулопатією
та функціональним запамороченням.....21
- Кожина Г.М., Зеленська К.О., Черненко І.О.*
Клінічний менеджмент тривожних розладів
в умовах повномасштабного вторгнення27
- Фітькало О.С.*
Особливості діагностики ПТСР у пацієнтів
з контузією, ускладненого адиктивною
та іншою коморбідною психопатологією 33
- Негрнич Т.І., Паламарчук Ю.О.*
Оцінка об'єму структур головного мозку
у хворих на розсіяний склероз
у дебюті захворювання як маркер
радіологічних особливостей його перебігу37
- Розова К.В., Гончар О.О., Карабань І.М.,
Карасевич Н.В., Ходаковська М.А., Мельник Н.О.*
Особливості розвитку мітохондріальної
дисфункції при хворобі Паркінсона,
можливості медикаментозної корекції
ультраструктурних порушень58
- T.I. Nehrych, M.Ya. Lafarenko*
Familial cases of multiple sclerosis: gender
differences and clinical course6
- M.Yu. Pryima, T.O. Studeniak*
Quality of life in patients with epilepsy
caused by hippocampal sclerosis:
a comparison of surgical
and non-surgical approaches 12
- D. Ganeva, R. Tiemann, S. Duller, M. Strupp*
Improvement of vertigo symptoms
after 2 months of Vertigoheel treatment:
a case series in patients
with bilateral vestibulopathy
and functional dizziness.....21
- H.M. Kozhyna, K.O. Zelenska, I.O. Chernenko*
Clinical management of anxiety disorders
in the context of full-scale invasion 27
- O.S. Fitkalo*
Features of PTSD diagnosis in patients
with a concussion complicated by addictive
and other comorbid psychopathology..... 33
- T.I. Nehrych, Yu.O. Palamarchuk*
Evaluation of the volume of brain structures
in patients with multiple sclerosis at the disease
onset as a marker of radiological specificities
of its course37
- K.V. Rozova, O.O. Gonchar, I.M. Karaban,
N.V. Karasevich, M.A. Khodakovska, N.O. Melnik*
Features of the mitochondrial dysfunction
development in Parkinson's disease,
possibilities of drug correction
for ultrastructural disorders.....58

<i>Онопрієнко О.П., Тріщинська М.А., Колосова Т.В.</i> Госпітальна оцінка динаміки смертності та первинного виходу на інвалідність після інсульту серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у Лівобережному регіоні України (сучасний погляд на проблему і власні дослідження)66	<i>O.P. Onopriyenko, M.A. Trishchynska, T.V. Kolosova</i> Hospital assessment of the dynamics of mortality and primary disability after a stroke among Chernobyl liquidators in the Left-bank Ukraine (modern view of the problem and own research)66
<i>Гриценко О.Є., Копчак О.О.</i> Клінічні характеристики пацієнтів з мігренню залежно від рівня вітаміну D77	<i>O.Ye. Hrytsenko, O.O. Kopchak</i> Clinical characteristics of patients with migraine depending on vitamin D level77
<i>Смашна О.Є.</i> Стратегії поліпшення функціонування та якості життя ветеранів з посттравматичним стресовим розладом і легкою черепно-мозковою травмою82	<i>O.Y. Smashna</i> Strategies to improve the functioning and quality of life of veterans with post-traumatic stress disorder and mild traumatic brain injury82
Практикуючому неврологу	
<i>Чабан О.С., Сінкевич І.С.</i> Емоційні розлади та когнітивні порушення: можливості корекції.....42	<i>O.S. Chaban, I.S. Sinkevich</i> Emotional disorders and cognitive impairment: option of correction.....42
<i>Палагута Г.В., Фартушна О.Є., Тріщинська М.А., Свистільник В.О., Дмитренко Я.В.</i> Клінічний випадок хвороби Корі — Форбса з пізнім початком у білого дорослого європейця46	<i>H.V. Palahuta, O.Ye. Fartushna, M.A. Trishchynska, V.O. Svystilnyk, Ya.V. Dmytrenko</i> A case report of the late-onset Cori-Forbes disease in a white European adult.....46
<i>Шпак І.В., Железов Д.М., Ворохта Ю.М.</i> Випадок рецидиву нейропатії лівого лицевого нерва під час вагітності49	<i>I.V. Shpak, D.M. Zhelezov, Yu.M. Vorokhta</i> A case of recurrent left facial neuropathy during pregnancy49
Досягнення в лікуванні афазії, спричиненої інсультом. Нова концепція лікування (симпозіум ESOC 15 травня 2024 р.).....54	Advances in the treatment of stroke-induced aphasia. A new treatment concept (ESOC Symposium, May 15, 2024).....54
<i>Dafin Muresanu</i> Вступна частина.....54	<i>Dafin Muresanu</i> Introduction.....54
<i>Alexander Thiel</i> Патофізіологія постінсультної афазії та варіанти ад'ювантної терапії55	<i>Alexander Thiel</i> The pathophysiology of post-stroke aphasia and adjuvant therapy options55
<i>Michal Karlinski</i> Мовна терапія в поєднанні з Церебролізином прискорює відновлення в разі афазії, спричиненої гострим ішемічним інсультом56	<i>Michal Karlinski</i> Speech therapy combined with Cerebrolysin enhances aphasia recovery after acute ischemic stroke56

УДК 616.832-004.2-056.7-055-036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1100>

Негрич Т.І., Лафаренко М.Я.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Сімейні випадки розсіяного склерозу: гендерні відмінності та клінічний перебіг

Резюме. Актуальність. Проведене дослідження спрямоване на аналіз перебігу розсіяного склерозу (РС) у різних сімейних і вікових когортах для встановлення гендерно-специфічних тенденцій щодо виникнення, прогресування і тяжкості захворювання. **Мета:** визначення гендерно-специфічних закономірностей перебігу РС на основі аналізу середнього віку початку захворювання, тривалості перебігу і рівня інвалідності (EDSS) у сімейних кластерах. **Матеріали та методи.** Досліджено когорту з 10 сімей (20 осіб), що включала 16 жінок і 4 чоловіків. Аналіз проведено в межах таких груп: старші члени сімей (9 жінок, 1 чоловік) і молодші члени сімей (7 жінок, 3 чоловіки). Додатково проведено порівняльний аналіз за віком відповідно до класифікації ВООЗ: молоді пацієнти (9 жінок, 4 чоловіки) і пацієнти середнього віку (7 жінок). **Результати.** Вища поширеність РС серед жінок підтверджена аналізом сімейних кластерів. Зокрема, середній вік початку захворювання в жінок становив 34,67 року, що є вищим порівняно з чоловіками, у яких цей показник становив 26 років. Аналіз показників EDSS також виявив значні гендерні відмінності. Середній показник EDSS у чоловіків становив 6,0, що свідчить про вищий рівень інвалідності порівняно із середнім показником EDSS у жінок, який становив 3,44. У групі пацієнтів молодого віку (до 44 років) виявлено ранній початок РС і коротший період захворювання порівняно з пацієнтами середнього віку (від 44 до 59 років), які демонструють тенденцію до пізнішого початку хвороби і мають вищі оцінки EDSS, що вказує на більш тяжку інвалідність. Молоді чоловіки з РС мають пізніший початок захворювання і вищі середні оцінки EDSS, що вказує на більшу тяжкість інвалідності порівняно з молодими жінками, які, незважаючи на швидший початок хвороби, мають нижчі середні оцінки EDSS. **Висновки.** Дослідження виявило значущі гендерні відмінності у перебігу РС, які слід враховувати при клінічному веденні пацієнтів. Одержані результати створюють основу для подальших досліджень і розробки індивідуалізованих підходів до лікування і профілактики РС.

Ключові слова: розсіяний склероз; сімейні випадки; гендерні відмінності; розширена шкала інвалідності (Expanded Disability Status Scale, EDSS)

Вступ

Розсіяний склероз (РС) є автоімунним захворюванням, при якому імунна система атакує мієлінову оболонку центральної нервової системи, що веде до запалення і дегенерації нервових волокон. Цей процес спричиняє різноманітні клінічні прояви, включно з варіабельністю симптомів дебюту і неоднорідним перебігом захворювання [1, 2].

Останні дослідження акцентують увагу на дослідженні екзогенних факторів ризику, виявленні нових генетич-

них детермінант і вивченні взаємодії між генами і середовищем у пацієнтів з РС [3, 4]. На відміну від класичних генетичних захворювань РС характеризується значною гетерогенністю, яка проявляється у взаємодії численних генетичних і негенетичних факторів, що впливають на його виникнення [5, 6]. Частота РС серед родичів хворих перевищує рівень у загальній популяції, хоча захворювання не є спадковим у традиційному розумінні [7].

Симптоми дебюту, клінічний перебіг і активність РС виявляють значну варіабельність, імовірно, обумовлену

як генетичними, так і екзогенними чинниками [8]. Дослідження генетичних аспектів РС підтверджують, що певні гени, пов'язані з імунною функцією, відіграють роль у розвитку захворювання, зокрема це гени, які регулюють імунну відповідь [9]. Розуміння молекулярних механізмів патогенезу РС через генетичні дослідження є важливим для розробки точних діагностичних підходів і персоналізованих методів лікування цього захворювання [10, 11].

Завдяки прогресу в технологіях секвенування геному та інших молекулярних методів дослідження вдалося ідентифікувати конкретні генетичні варіанти, які асоціюються з підвищеним ризиком розвитку РС [12]. Було виявлено деякі генетичні локуси й ділянки, пов'язані із цією хворобою [13, 14]. Наприклад, ідентифіковано гени, які кодують білки, відповідальні за внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, регуляцію росту і диференціацію клітин, а також за участь у регуляції запальних процесів і розвиток імунної відповіді [15, 16].

Генетичні аспекти РС залишаються складними і не повністю розкритими, тому подальші дослідження в цій галузі є критично важливими для сучасної неврології [17]. Визначення генетичних факторів, що впливають на ризик розвитку РС, дозволить покращити наше розуміння етіології цього захворювання і відкриє нові можливості для розробки ефективних методів лікування і профілактики [18–20].

Мета дослідження: визначення гендерно-специфічних закономірностей у перебігу РС на основі аналізу середнього віку початку захворювання, тривалості перебігу і рівня інвалідності (EDSS) у сімейних кластерах.

Матеріали та методи

У цьому дослідженні проведено комплексний статистичний аналіз історій хвороб 20 пацієнтів з РС, що належать до 10 сімей, які були оглянуті, консультовані й проходили лікування в Центрі розсіяного склерозу при Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Для кожного пацієнта були детально зібрані демографічні дані, а також клінічні параметри, такі як вік початку РС, тривалість захворювання та оцінка Розширеного статусу інвалідності (EDSS). Для оцінки вікових відмінностей у прогресуванні й тяжкості РС було проведено порівняльний аналіз між пацієнтами молодого і середнього віку відповідно до класифікації ВООЗ. Учасників дослідження було розподілено на дві вікові групи: молодий вік (до 44 років) і середній вік (від 44 до 59 років). Група пацієнтів молодого віку складалась із 13 пацієнтів (9 жінок і 4 чоловіки), група пацієнтів середнього віку налічувала 7 жінок.

Результати

Серед досліджених випадків сімейного РС жінки значно переважали над чоловіками — 16 із 20 випадків. Середній вік початку захворювання становив

28,6 року, що свідчить про ранній дебют РС. Тривалість захворювання варіювала від 1 до 21 року зі середнім терміном 8,65 року, що відображає різні темпи прогресування в цих сім'ях. Середній показник EDSS, що вказує на тяжкість інвалідності, становив 3,0, тоді як індивідуальні показники коливалися від 1,0 до 7,5.

У жінок із сімейними випадками РС симптоми проявлялися в середньому у віці 31 рік з тривалістю захворювання 7,81 року. Вік початку захворювання варіював від 16 до 45 років, а тривалість хвороби — від 1 до 21 року, що вказує на клінічну гетерогенність у жіночих сімейних кластерах РС. Середній показник EDSS серед жінок становив 3,06 з варіацією від 1,0 до 7,5. Чоловіки, які становили менший відсоток у сімейній когорті РС ($n = 4$), мали середній вік початку захворювання 24,75 року. Середня тривалість хвороби становила 4,5 року, а середній показник EDSS дорівнював 3,13. Вік початку захворювання у чоловіків коливався від 17 до 28 років, а тривалість захворювання варіювала від 1 до 8 років з показниками EDSS від 1,5 до 6,0.

Група старших членів сімей з РС складалась з 9 жінок і 1 чоловіка. Середній вік початку захворювання у цій групі становив 36,5 року з варіацією від 29 до 45 років. Середня тривалість хвороби дорівнювала 13,3 року з діапазоном від 3 до 21 року. Середній показник EDSS серед старших членів сімей становив 3,6, що свідчить про помірний рівень інвалідності, з індивідуальними показниками, що коливаються від 1,5 до 6,0. У єдиного чоловіка в групі РС був діагностований у віці 42 роки, тривалість захворювання — 8 років, показник EDSS — 6,0. Середній вік початку РС серед жінок — старших членів сімей коливався від 29 до 45 років із середнім значенням 34,67 року. Середня тривалість захворювання в жінок становила 12,33 року з варіацією від 3 до 21 року. Середній показник EDSS серед жінок дорівнював 3,44 з індивідуальними показниками від 1,5 до 6,0, що відображає варіабельність функціональних порушень.

Групу молодших членів сімей з РС, які брали участь у дослідженні, становили 3 чоловіки і 7 жінок. Середній вік початку захворювання у цій групі становив 24,8 року з варіацією від 16 до 32 років. Середня тривалість захворювання дорівнювала 4,9 року з індивідуальними значеннями від 1 до 15 років. Середній показник EDSS серед молодших членів сімей становив 2,85 з діапазоном від 1,0 до 7,5. Жінки переважали в цій молодшій віковій групі, середній вік початку захворювання — 23,71 року. У середньому ці жінки мали захворювання протягом 5,14 року із середнім показником EDSS 2,43. Вік початку РС у жінок варіював від 16 до 32 років, тривалість захворювання коливалася від 1 до 15 років, а діапазон EDSS становив від 1,0 до 7,5, відображаючи різноманітність прогресування захворювання. Чоловіки цієї групи мали середній вік початку захворювання 24,33 року з відносно коротшою середньою тривалістю хвороби — 3,33 року. Вік початку РС у

чоловіків варіював від 17 до 28 років, тривалість захворювання коливалася від 1 до 5 років. Середній показник EDSS у чоловіків становив 2,17 з діапазоном від 1,5 до 3,0.

Додатково досліджуваних пацієнтів було поділено на дві вікові групи відповідно до класифікації ВООЗ. У групі молодого віку (до 44 років), що налічувала 13 пацієнтів (9 жінок і 4 чоловіки), середній вік початку захворювання становив 25,62 року з варіацією від 16 до 32 років. Середня тривалість захворювання у цій групі дорівнювала 5,31 року з індивідуальними значеннями від 1 до 18 років. Середній показник шкали інвалідності EDSS становив 2,73 з діапазоном від 1,0 до 7,5. Серед 4 чоловіків молодого віку середній вік початку захворювання становив 24,75 року з варіацією від 17 до 28 років. Середня тривалість захворювання дорівнювала 4,5 року з індивідуальними значеннями від 1 до 8 років. Середній показник EDSS у цій групі становив 3,125 з варіацією від 1,5 до 6,0, що відображає широкий спектр тяжкості інвалідності. Серед 9 жінок молодого віку середній вік початку захворювання дорівнював 22,67 року з варіацією від 16 до 31 року. Середня тривалість захворювання становила 5,44 року з діапазоном від 1 до 18 років. Середній показник EDSS у цій підгрупі становив 2,61 з варіацією від 1,0 до 7,5, що підкреслює значну варіабельність тяжкості інвалідності й гетерогенність прогресування РС у цій віковій категорії. Група пацієнтів середнього віку (від 44 до 59 років) включала 7 жінок, у яких РС був діагностований у середньому у віці 37,14 року. Вік початку захворювання варіював від 29 до 45 років. Середня тривалість захворювання у цій групі становила 14,29 року з діапазоном від 3 до 21 року, що свідчить про значно довшу історію хвороби порівняно з пацієнтами молодшого віку. Середній показник шкали інвалідності EDSS у цій групі дорівнював 3,50, вказуючи на вищий рівень інвалідності, з індивідуальними показниками, що коливаються від 2,0 до 6,0.

Обговорення

РС є автоімунним захворюванням, розвиток якого обумовлений взаємодією численних факторів. До цих факторів відносять генетичні передумови, екологічні впливи, а також можливі статево-специфічні особливості [5, 7].

Роль генетичного внеску в розвиток РС була оцінена на основі досліджень близькоспоріднених пар близнюків і аналізу сімейної спадковості. Результати показали, що монозиготні близнюки мають значно вищий рівень клінічного збігу РС (25–30 %) порівняно з дизиготними (фратернальними) близнюками, у яких цей показник становить лише 3–7 % [21]. Це вказує на те, що, хоча генетичний фактор має важливе значення, його вплив на розвиток РС може бути модульований іншими факторами, такими як екзогенні чинники і взаємодія генів із середовищем [22]. Виявлено, що сімейна історія РС спостерігається в 15–20 % пацієнтів,

що значно перевищує рівень поширеності в загальній популяції. Це підкреслює роль генетичних факторів у розвитку хвороби і вказує на можливу спадкову схильність до РС [23]. Ризик розвитку РС протягом життя у першорядних родичів осіб із РС оцінюється на рівні 3 % (4 % — для братів і сестер, 2 % — для батьків та дітей). Це втричі перевищує ризик для родичів другого і третього ступеня (1 %) і в 10–30 разів перевищує ризик у загальній популяції (0,1–0,3 %). Ризик розвитку РС значно вищий, якщо обидва батьки мають РС. Для напівбратів з РС цей ризик нижчий, ніж для повних братів і сестер. Ризик для напівбратів з РС і осіб, усиновлених сім'ями з РС, подібний до ризику в загальній популяції [21, 23]. Отже, сімейний ризик виникнення РС зростає пропорційно кількості генетично спільних членів родини, але цей ризик не є лінійно залежним від кількості хворих родичів [3, 6].

Хоча ідентифікація генетичних асоціацій, що пов'язані з ризиком розвитку РС, не є кінцевою метою вивчення генетики захворювання, вона є важливою для розуміння механізмів його появи. Визначення причинних генів та їхнього впливу на функціонування клітин має критичне значення. Більшість асоційованих варіантів РС знаходяться в інтронних або інтрагенних регіонах, що впливають на регуляторні механізми й експресію генів [20].

Генетичні дослідження підкреслюють важливість генетичної спадковості щодо ризику розвитку РС, виявляючи ключові аспекти, які можуть впливати на схильність до цього захворювання. Проте, оскільки РС має комплексний і багатофакторний характер, включно з генетичними й екзогенними факторами, для повного розуміння його механізмів необхідні подальші дослідження. Вивчення генетичних асоціацій допомагає визначити потенційні причини і шляхи впливу на розвиток РС, але для створення ефективних профілактичних і лікувальних стратегій потрібен комплексний підхід, що включає інтеграцію генетичних, епідеміологічних і клінічних даних [3, 7, 24].

Наше дослідження надає детальний огляд клінічних профілів членів сімей із сімейним РС, акцентуючи увагу на вікових відмінностях у початку захворювання, тривалості хвороби і ступені інвалідності. Ми проаналізували дані пацієнтів різних вікових груп, щоб виявити потенційні закономірності й відмінності в клінічному перебігу РС. Це включає дослідження віку початку захворювання, тривалості хвороби та варіації в показниках шкали EDSS, що допоможе глибше зрозуміти клінічну гетерогенність і прогресування РС у сімейних кластерах.

Досліджувана нами когорта включала 10 старших членів сімей із діагнозом РС, з яких 9 були жінками. Це відображає значне переважання жінок серед членів сімей з РС, що підтверджує загальні епідеміологічні тенденції, де жінки частіше зазнають автоімунних захворювань, зокрема РС. Крім того, результати дослідження продемонстрували значні гендерно-спе-

цифічні відмінності в клінічних профілях молодих пацієнтів з РС. Молоді чоловіки, як правило, мають пізніший початок і коротший період тривалості захворювання, але вищі середні оцінки за шкалою EDSS, що свідчить про більш тяжку інвалідність. У свою чергу, молоді жінки мають швидший початок і триваліший період захворювання, але нижчі середні оцінки EDSS, що вказує на менш виражену тяжкість інвалідності в середньому. Отримані дані про гендерно-специфічні відмінності підкреслюють важливість врахування статі при лікуванні молодих пацієнтів з РС. Ці відмінності можуть впливати на розвиток інвалідності в пацієнтів і підкреслюють необхідність персоналізованих стратегій лікування і цілеспрямованих втручань для оптимізації результатів у пацієнтів із сімейним РС.

Серед старших членів сімей із діагнозом РС жінки мали пізніший середній вік початку захворювання порівняно з чоловіками: середній вік початку у жінок становив 34,67 року, тоді як у чоловіків — 26 років. Ця відмінність у віці початку РС між статями може свідчити про потенційний вплив гормональних, генетичних або середовищних факторів на розвиток хвороби в сімейних кластерах.

Жінки зазвичай стикаються з РС пізніше і мають довшу тривалість захворювання порівняно з чоловіками, при цьому в жінок відзначається значна варіабельність тяжкості інвалідності, що вимірюється за шкалою EDSS. Аналіз за віковими групами виявив різні закономірності в прогресуванні РС. Молодші пацієнти (до 44 років) зазвичай мають ранній початок захворювання, короткий період тривалості хвороби і широкий діапазон тяжкості інвалідності з оцінками EDSS від помірної до тяжкої.

Порівняно з цим пацієнти середнього віку (від 44 до 59 років) мають тенденцію до пізнішого початку РС, довшої тривалості захворювання і вищих оцінок EDSS, що вказує на більш тяжку інвалідність. Отримані результати підкреслюють необхідність віково-специфічних підходів у керуванні РС, що забезпечують терапевтичні стратегії, адаптовані до унікальних клінічних профілів і закономірностей прогресування серед різних вікових груп.

У нашому дослідженні тривалість захворювання на РС підтверджує значну варіабельність між статями. Серед жінок середня тривалість хвороби становила 12,33 року з діапазоном від 3 до 21 року. У чоловіків середнє значення тривалості хвороби становило 8 років. Ця варіабельність підкреслює відмінності в швидкості прогресування хвороби та клінічні траєкторії, які спостерігаються серед старших членів сімей з РС.

Оцінка тяжкості інвалідності за допомогою показників шкали EDSS також демонструє значні гендерно-специфічні відмінності. У чоловіків середній показник EDSS становив 6,0, що свідчить про вищий рівень інвалідності. Водночас у жінок середній показник EDSS був значно нижчим і становив 3,44, що вказує на менш виражений ступінь інвалідності в середньому. Ці розбіжності відображають різні клінічні фенотипи і рівні

функціональної недостатності серед старших членів сімей з РС, підкреслюючи важливість врахування гендерних аспектів при оцінці прогресування хвороби та розробці індивідуалізованих стратегій лікування.

Широкий діапазон віку початку захворювання (від 18 до 45 років) і показників EDSS (від 1,5 до 6,0) серед жінок в нашому дослідженні підкреслює значну гетерогенність прогресування розсіяного склерозу в сімейних кластерах. Ці варіації відображають складні взаємодії між генетичними схильностями, тригерами середовища і можливими статевими специфічними факторами, які впливають на траєкторії хвороби у старших членів сімей з РС. Такий широкий спектр варіацій у клінічних характеристиках хворих вказує на необхідність індивідуального підходу до лікування та моніторингу хвороби з урахуванням як генетичних, так і середовищних факторів, що можуть впливати на розвиток і прогресування РС.

Висновки

Проведений нами аналіз вказує на статеві-специфічні відмінності в клінічних профілях членів сімей, хворих на сімейний РС. Результати підкреслюють необхідність персоналізованих підходів у лікуванні РС, що враховують статеві-специфічні особливості для оптимізації діагностичної точності, ефективності лікування і результатів довгострокового догляду в сімейних контекстах. Подальше дослідження механізмів, що лежать в основі цих статеві-специфічних відмінностей, є важливим для розширення знань і розробки цільових терапевтичних стратегій, призначених для індивідуальної адаптації до потреб пацієнтів із сімейним РС.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не мало спонсорської підтримки. Робота виконана відповідно до плану наукових досліджень кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення перспективних біологічних, генетичних та нейрорадіологічних маркерів клінічного перебігу розсіяного склерозу», номер державної реєстрації 0122U202000.

Етичні норми. Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного і національного комітетів з етики і Гельсінській декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам. Проведення дослідження затверджене комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок та наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 12 від 20 листопада 2023 р.).

Внесок авторів. Негрич Т.І. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту статті; Лафаренко М.Я. — збирання та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту статті.

Список літератури

1. Brownlee WJ, Tur C, Manole A. HLA-DRB1*1501 influences long-term disability progression and tissue damage on MRI in relapse-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2023;29:333-42. doi: 10.1177/13524585211069926.
2. Marrie RA, Fisk JD, Fitzgerald K, Kowalec K, Maxwell C, Rotstein D, Salter A, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol*. 2023;14:1197195. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197195.
3. Goris A, Vandeborgh M, McCauley JL, Saarela J, Cotsapas C. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurol*. 2022;21:830-42. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00255-1.
4. Nehrych O, Pyrohova VI, Portnoy J, Stimmel M, Foley F, Nehrych TI. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19: validation and adaptation for Ukrainian population. *Int Neurol J*. 2019;5:19-25. doi: 10.22141/2224-0713.5.107.2019.176702.
5. Miner AE, Graves JS. What telomeres teach us about MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;54:103084. doi: 10.1016/j.msard.2021.103084.
6. Badam TV, de Weerd HA, Martínez-Engueta D. A validated generally applicable approach using the systematic assessment of disease modules by GWAS reveals a multi-omic module strongly associated with risk factors in multiple sclerosis. *BMC Genomics*. 2021;22(1):690. doi: 10.1186/s12864-021-07935-1.
7. Slim L, Chatelain C, de Foucauld H, Azencott C-A. A systematic analysis of gene-gene interaction in multiple sclerosis. *BMC Med Genomics*. 2022;15:100. doi: 10.1186/s12920-022-01212-5.
8. Weinstock-Guttman B, Sormani MP, Repovic P. Predicting long-term disability in multiple sclerosis: a narrative review of current evidence and future directions. *Int J MS Care*. 2022;24:184-88. doi: 10.7224/1537-2073.2021-048.
9. Pogoda-Wesołowska A, Dziedzic A, Maciak K, et al. Neurodegeneration and its potential markers in the diagnosing of secondary progressive multiple sclerosis. *Front Mol Neurosci*. 2023;16:1210091. doi: 10.3389/fnmol.2023.1210091.
10. Kruman II, Culmsee C, Chan SL. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci*. 2000;20:6920-26.
11. Mansilla MJ, Presas-Rodríguez S, Teniente-Serra A. Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy. *Cell Mol Immunol*. 2021;18:1353-74. doi: 10.1038/s41423-020-00618-z.
12. Al-Kafaji G, Bakheit HF, AlAli F. Next-generation sequencing of the whole mitochondrial genome identifies functionally deleterious mutations in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2022;17(2). doi: 10.1371/journal.pone.0263606.
13. Tarighi M, Shahbazi M, Saadat P. Decreased frequency of regulatory T cells and level of helios gene expression in secondary progressive multiple sclerosis patients: evidence about the development of multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2023;116:109797. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109797.
14. Song X, Wu W, Warner M, Gustafsson J-Å. Liver X Receptor Regulation of Glial Cell Functions in the CNS. *Biomedicines*. 2022;10(9):2165. doi: 10.3390/biomedicines10092165.
15. Fominykh V, Shadrin AA, Jaholkowski PP. Shared genetic loci between Alzheimer's disease and multiple sclerosis: crossroads between neurodegeneration and immune system. *Neurobiol Dis*. 2023;183:106174. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106174.
16. Ostojic SM. Guanidinoacetic Acid as a Nutritional Adjuvant to Multiple Sclerosis Therapy. *Front Hum Neurosci*. 2022;16:871535. doi: 10.3389/fnhum.2022.871535.
17. Pistono C, Osera C, Cuccia M, Bergamaschi R. Roles of Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis: From Pathogenesis to Potential Tools as Biomarkers and Therapeutics. *Sclerosis*. 2023;1(2):91-112. doi: 10.3390/sclerosis1020011.
18. Taylor BV. What causes multiple sclerosis? Getting closer to the answers. *Med J Aust*. 2022;217(4):180-82. doi: 10.5694/mja.2.51645.
19. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:287-300. doi: 10.1038/s41582-019-0170-8.
20. Edgünlü TG, Yılmaz SG, Emre U. miR-181a-5p is a potential candidate epigenetic biomarker in multiple sclerosis. *Genome*. 2022;65(11):547-61. doi: 10.1139/gen-2022-0040.
21. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022;13:824926. doi: 10.3389/fneur.2022.824926.
22. Ziaei A, Lavery AM, Shao XM. Gene-environment interactions increase the risk of pediatric-onset multiple sclerosis associated with ozone pollution. *Mult Scler J*. 2022;28(9):1330-39. doi: 10.1177/13524585211069926.
23. Sarmanova A, Morris T, Lawson DJ. Population stratification in GWAS meta-analysis should be standardized to the best available reference datasets. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.09.03.281568.
24. Nehrych OI, Nehrych TI. Quality of life in female patients with multiple sclerosis: the impact of sexual dysfunction. *Eur Gynecol Obstet*. 2022;2(3):185-8.

Отримано/Received 03.08.2024

Рецензовано/Revised 14.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.08.2024

Information about authors

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>

Maya Lafarenko, PhD-student, Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: mayalafarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-1705-4021>

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

Information about funding. The study was not sponsored. The work was carried out in accordance with the scientific research plan of the Department of Neurology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University "Study of promising biological, genetic and neuroradiological markers of the clinical course of multiple sclerosis", state registration number: 0122U202000.

Ethical norms. All procedures performed on patients during the study conformed to the ethical standards of the institutional and national ethics committees and the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or similar ethical standards. The conduct of the study was approved by the Commission on the Ethics of Scientific Research, Experimental Development and Scientific Works of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University (protocol No. 12 of November 20, 2023).

Authors' contribution. T.I. Nehrych — concept and design of the study, editing of the text of the article; M.Ya. Lafarenko — collection and processing of materials, analysis of received data, writing the text of the article.

T.I. Nehrych, M.Ya. Lafarenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Familial cases of multiple sclerosis: gender differences and clinical course

Abstract. Background. This study focuses on analyzing the progression of multiple sclerosis (MS) across different familial and age cohorts to determine gender-specific trends in disease onset, progression, and severity. **Objective:** to determine gender-specific regularities in the course of MS based on the analysis of mean age of onset, disease duration, and level of disability (on the Expanded Disability Status Scale (EDSS)) in family clusters. **Materials and methods.** A cohort of 10 family (20 individuals, 16 women and 4 men) was studied. Analysis encompassed older (9 women, 1 man) and younger family members (7 women, 3 men). In addition, a comparative analysis was conducted by age according to the World Health Organization criteria: young patients (9 women, 4 men) and middle-aged patients (7 women). **Results.** The study confirmed a higher prevalence of MS among women within familial clusters. Specifically, the average age of MS onset among women was 34.67 years, which was higher compared to men (26 years). Analysis of

EDSS scores revealed significant gender differences, with men having an average score of 6.0 indicating higher disability levels than in women who had an average score of 3.44. Younger patients (up to 44 years old) exhibited earlier onset and shorter disease duration compared to middle-aged patients (44 to 59 years), who tended to have later disease onset and higher EDSS scores, indicative of more severe disability. Young men with MS showed later disease onset and higher average EDSS scores, reflecting more pronounced disability than in young women who had earlier disease onset but lower EDSS scores. **Conclusions.** The findings highlight substantial gender-specific differences in the course of MS, which should be taken into account in the clinical management of patients. These results provide a foundation for further research and development of personalized approaches to the treatment and prevention of MS. **Keywords:** multiple sclerosis; familial cases; gender differences; Expanded Disability Status Scale

УДК 616.853:616.831.314-004:616-085-089J-036.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1101>Прийма М.Ю.^{1,2}, Студеняк Т.О.^{1,2}¹Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна²Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, м. Ужгород, Україна

Якість життя в пацієнтів з епілепсією, викликаною гіпокампульним склерозом: порівняння хірургічного і нехірургічного підходів

Резюме. Актуальність. Епілепсія, пов'язана з гіпокампульним склерозом, є серйозною неврологічною проблемою, яка значно знижує якість життя пацієнтів. Хірургічне лікування розглядається як ефективний метод поліпшення стану, однак його вплив на якість життя залишається недостатньо вивченим. **Мета:** оцінити вплив хірургічного втручання на якість життя пацієнтів з епілепсією, викликаною гіпокампульним склерозом, з вивченням факторів, які на це впливають, і порівнянням результатів між оперованими й неоперованими пацієнтами. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 100 пацієнтів, які лікувалися в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології в м. Ужгороді з 2014 по 2020 рік. Якість життя оцінювалась за допомогою шкали QOLIE-31-P, а когнітивні й емоційні функції — за допомогою Монреальського когнітивного тесту, шкал Бека та інших методів. Статистичний аналіз здійснювався з використанням *t*-тесту, кореляції Пірсона і тесту хі-квадрат. **Результати.** У пацієнтів, яким було проведено хірургічне лікування з приводу гіпокампульного склерозу, було виявлено вищий рівень загальної якості життя: $66,0 \pm 14,8$ порівняно з $58,2 \pm 13,3$ у неоперованих ($p = 0,008$). Тривалість хвороби до втручання і вік пацієнта на момент операції корелювали з рівнем якості життя ($r = -0,45$; $p < 0,01$; $r = -0,42$; $p < 0,01$ відповідно). Кількість епілептиформних розрядів на доопераційній електроенцефалограмі корелювала з негативною якістю життя пацієнтів ($r = -0,36$; $p < 0,05$). Політерапія мала змішаний вплив: негативний — на когнітивні функції, але позитивний — на рівень тривожності й депресії. **Висновки.** Хірургічне втручання може покращити якість життя пацієнтів з гіпокампульним склерозом. Раннє хірургічне втручання може сприяти кращим результатам, що підкреслює важливість своєчасного й індивідуалізованого підходу до лікування.

Ключові слова: епілепсія; гіпокампульний склероз; якість життя; хірургічне лікування; когнітивні функції; фармакотерапія

Вступ

Епілепсія — це розлад головного мозку, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними й соціальними наслідками цього стану [1]. Це одне з найпоширеніших хронічних захворювань нервової системи, пов'язане зі стигматизацією та зниженням якості життя [2–4]. За даними ВООЗ,

близько 50 мільйонів людей у світі страждають від епілепсії, а поширеність активної епілепсії становить 6,38 на 1000 осіб і не залежить від статі чи віку. Однак показники поширеності захворювання значно вищі в країнах з низьким і середнім рівнем доходу [5].

Однією з найбільш поширених форм епілепсії є скронева епілепсія, яка становить близько 30 % усіх випадків епілепсії та 60 % вогнищевих епілепсій

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

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

Для кореспонденції: Прийма Мар'яна Юрївна, асистент, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, площа Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: marpryima15@gmail.com; тел.: +380 (98) 702-29-04; лікар-невролог, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88018, Україна

For correspondence: Mariana Pryima, Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Narodna square, 3, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: marpryima15@gmail.com; phone: +380 (98) 702-29-04; Neurologist, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Kapushanska st., 24, Uzhhorod, Transcarpathian Region, 88018, Ukraine

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

[6]. У пацієнтів зі скроневою епілепсією часто спостерігаються розлади настрою (24–74 %), депресії (30 %), тривога (10–25 %) та когнітивні порушення (10–20 %) [7, 8]. Гіпокампальний склероз (ГС) є найчастішою причиною фармакорезистентної скроневої епілепсії [9].

Епілепсія має значний вплив на якість життя [10]. Пацієнти з епілепсією часто мають нижчу якість життя порівняно з тими, хто не страждає від цього захворювання [10]. Недостатній рівень освіти й обмежений доступ до медичних послуг можуть суттєво погіршити результати лікування [11]. Описано, що тривога і депресія мають значний вплив на якість життя пацієнтів з епілепсією, а їх лікування може суттєво покращити загальне самопочуття та якість життя хворих [12, 13]. Крім того, було доведено, що тривога з приводу нападів, що додається до самого виникнення нападів, також є одним з найважливіших факторів, які впливають на якість життя у пацієнтів з епілепсією [14].

Основна мета лікування епілепсії — досягнення прийняттого рівня якості життя [3]. Ефективний контроль нападів і мінімізація побічних ефектів ліків є ключовими аспектами цього процесу. Незважаючи на доступність ліків, третина хворих все ще страждає від медикаментозної резистентності [15].

Встановлено, що хірургічне лікування епілепсії є безпечним методом [16], а у випадку лікування медикаментозно резистентної скроневої епілепсії — найбільш ефективним методом, що може допомогти запобігти нападам у значної частини пацієнтів [17]. Однак у світі цей метод залишається недостатньо використовуваним, особливо і країнах з низьким і середнім рівнем доходу [18].

Хірургія позбавляє багатьох пацієнтів нападів [19]. Хоча низка попередніх досліджень продемонструвала, що пацієнти з епілепсією досягли кращих результатів за всіма показниками QOLIE-31-P і нижчих показників тривоги та депресії за HADS після операції, ніж до неї [20–22], є низка досліджень, які демонструють, що якість життя не завжди покращується після хірургічного лікування, вона може покращуватись тимчасово або взагалі погіршуватись [23–25].

Мета нашої роботи — порівняти якість життя і когнітивні функції в пацієнтів з ГС залежно від хірургічного лікування, дослідити фактори, які можуть вплинути на якість життя, і визначити предиктори, що можуть вплинути на вибір методу лікування.

Матеріали та методи

Учасники

У дослідженні взяли участь пацієнти з гіпокампальним склерозом, які проходили обстеження й лікування в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології в м. Ужгороді в період із січня 2014 року по грудень 2023 року.

Критерії включення: наявність однобічного ГС згідно з даними магнітно-резонансної томографії (обстеження проводилося на приладі із силою магнітного

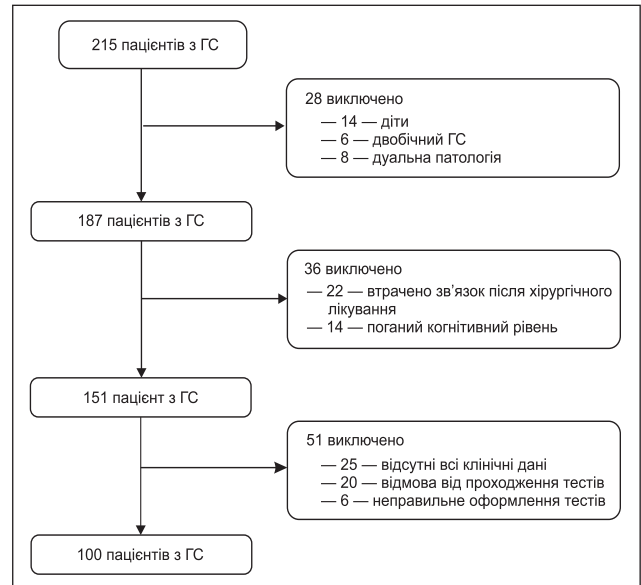


Рисунок 1. Процес включення пацієнтів у дослідження

поля не менше за 1,5 тесла, використовувався епі-протокол, наявність типової семіології скроневи нападів і наявність вогнищевої епілептиформної активності над скроневи відведеннями на боці ураження під час проведення електроенцефалографічного обстеження (не менше за 16 каналів і тривалістю не менше за 30 хвилин).

Критерії виключення: двобічний ГС, наявність дуальної патології на магнітно-резонансній томограмі, дитячий вік пацієнтів, неможливість проведення нейропсихологічної оцінки через тяжкий когнітивний чи психологічний стан пацієнта. Частина пацієнтів відмовилася від проходження нейропсихологічного тестування. З деякими хворими був втрачений зв'язок після нейрохірургічного лікування. Після врахування всіх критеріїв до дослідження було включено 100 пацієнтів із ГС. Деталі відбору пацієнтів наведені на рис. 1.

Пацієнти були розподілені на дві групи: 1 — оперовані; 2 — неоперовані. Усім оперованим пацієнтам проводили типову передньоскроневу лобектомію. Основні характеристики досліджуваних груп наведені в табл. 1.

68 пацієнтів мали фармакорезистентну форму епілепсії. Фармакорезистентність визначалася як відсутність відповіді щонайменше на 2 протиепілептичні препарати в адекватних терапевтичних дозах.

Усі пацієнти були обстежені неврологом-епілептологом, який провів оцінку клінічних особливостей перебігу хвороби (стать, вік, вік початку хвороби, тривалість захворювання, деталі щодо семіології нападів, частоти нападів і протиепілептичної терапії). Було проведено оцінку електроенцефалограми (ЕЕГ) щодо локалізації та частоти епілептиформних феноменів, а також вогнищевого уповільнення. Усім пацієнтам було проведено нейро-

психологічне тестування. Пацієнти без хірургічного втручання оцінювалися під час рутинних візитів до клініки, а пацієнти після хірургічного лікування оцінювалися через рік після операції. Інформацію про частоту і тип нападів отримували з щоденників нападів і в процесі детального опитування пацієнта і його родичів.

Інструменти оцінювання

Для оцінки психологічного стану пацієнтів використовували низку шкал і опитувальників: 1) опитувальник якості життя при епілепсії (QoLIE-31-P); 2) Монреальський когнітивний тест (MoCA); 3) шкалу тривоги Бека; 4) шкалу депресії Бека; 5) тест «10 слів» О. Лурії; 6) оцінка за таблицями Шульте.

Таблиця 1. Основні клінічні характеристики пацієнтів, оперованих і не оперованих з приводу гіпокампального склерозу

Показник	Загальна кількість (n = 100)			Оперовані (n = 41)			Неоперовані (n = 59)		
	Ж : Ч – 52 : 48 R : L – 48 : 52			Ж : Ч – 21 : 20 R : L – 26 : 15			Ж : Ч – 31 : 28 R : L – 33 : 26		
	Д	М	SD	Д	М	SD	Д	М	SD
Вік	11–60	34,3	11,5	20–58	35,8	9,8	11–60	33,2	12,5
Вік початку епілепсії	0,6–51	14,5	11,2	1–37	16,1	8,8	0,6–51	13,4	12,7
Тривалість епілепсії в роках	1–54	19,4	11,8	1–51	18,6	12,0	2–54	20,0	11,9
Кількість ПНП на момент включення	0–3	1,7	0,6	0–3	1,6	0,7	0–3	1,8	0,7
Загальна кількість спроб лікування ПНП	1–10	3,9	1,9	1–10	4,3	2,2	1–7	3,6	1,6

Примітки: Д – діапазон; М – середнє; SD – середнє відхилення; ПНП – протинападні препарати.

Таблиця 2. Порівняння показників якості життя і когнітивних функцій у пацієнтів з гіпокампальним склерозом залежно від хірургічного лікування

Метод оцінки		Група неоперованих (n = 59)	Група оперованих (n = 41)	р-показник
QOLIE-31	Тривога щодо нападів	53,1 ± 22,6	68,3 ± 24,0	p = 0,0017
	Якість життя в цілому	60,9 ± 14,5	65,6 ± 15,5	p = 0,12
	Емоційний стан	57,5 ± 15,2	62,5 ± 15,6	p = 0,11
	Когнітивний стан	56,7 ± 18,7	60,5 ± 21,5	p = 0,35
	Вплив медикаментів	57,1 ± 21,4	63,9 ± 26,5	p = 0,16
	Соціальні функції	61,1 ± 20,8	76,0 ± 20,4	p = 0,0006
	Загальний бал	58,2 ± 13,3	66,0 ± 14,8	p = 0,008
МОСА		21,4 ± 4,0	22,6 ± 2,8	p = 0,08
Тест «10 слів»	1-ша спроба	4,3 ± 1,3	4,5 ± 1,4	p = 0,47
	2-га спроба	6,0 ± 1,7	6,3 ± 1,4	p = 0,31
	3-тя спроба	6,6 ± 2,2	7,4 ± 1,5	p = 0,04
	4-та спроба	7,4 ± 2,0	7,8 ± 1,6	p = 0,33
	5-та спроба	7,9 ± 2,1	8,3 ± 1,7	p = 0,23
Таблиці Шульте	Ефективність роботи	52,0 ± 21,7	46,8 ± 17,8	p = 0,21
	Ступінь входу в роботу	1,08 ± 0,15	1,03 ± 0,13	p = 0,12
	Психічна стійкість	0,89 ± 0,12	0,88 ± 0,09	p = 0,92
Тести перемальювання	Простий малюнок	7,9 ± 2,6	8,6 ± 1,8	p = 0,13
	Складний малюнок	3,4 ± 2,2	3,8 ± 1,5	p = 0,32
Шкала тривоги Бека		12,0 ± 8,9	11,1 ± 9,8	p = 0,65
Шкала депресії Бека		11,0 ± 6,1	10,7 ± 7,1	p = 0,82

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення StatPlus від AnalystSoft Inc. (версія 7). Для оцінки параметричних і непараметричних даних виконували такі тести: критерій Стьюдента, кореляція Пірсона і χ^2 -квадрат Пірсона.

Результати

Було проведено порівняння двох груп пацієнтів: оперованих і неоперованих. Для оцінки відмінностей між цими групами використовували критерій Стьюдента. Результати подані в табл. 2.

З табл. 2 видно, що між групами спостерігалися чіткі відмінності за низкою показників оцінки якості життя за шкалою QOLIE-31. Зокрема, у групі оперованих пацієнтів було зафіксовано значне покращення показника тривожності щодо нападів: $68,3 \pm 24,0$ проти $53,1 \pm 22,6$ у групі неоперованих пацієнтів ($p = 0,0017$). Крім того, оперовані пацієнти продемонстрували вищу оцінку соціальної функції — $76,0 \pm 20,4$, що значно перевищувало показник у групі без хірургічного втручання ($61,1 \pm 20,8$; $p < 0,0006$). Загалом у пацієнтів, які підлягали хірургічному лікуванню з приводу ГС,

було виявлено вищий рівень загальної якості життя: $66,0 \pm 14,8$ порівняно з $58,2 \pm 13,3$ у неоперованих хворих ($p = 0,008$).

Цікаві результати були отримані при використанні методики «10 слів» О. Лурії. Хоча статистично значуща різниця між групами була виявлена лише при третій спробі ($6,6 \pm 2,2$ у неоперованих пацієнтів проти $7,4 \pm 1,5$ у пацієнтів після операції, $p = 0,04$), усі показники в групі пацієнтів після скроневої лобектомії виявилися кращими.

Проведено аналіз кожного з основних параметрів шкали QOLIE-31, а саме: тривоги щодо нападів, якості життя загалом, емоційного стану, когнітивного стану, впливу медикаментів, соціальної функції та загального бала оцінки якості життя (рис. 2).

Як видно з рис. 2, у групі оперованих пацієнтів за всіма параметрами відзначався вищий середній бал. Проте для загальної якості життя, емоційного стану, когнітивного стану і впливу медикаментів різниця не є статистично значущою. Водночас показник якості життя, що стосується тривоги щодо нападів, був вірогідно вищим у групі оперованих пацієнтів — $68,3$ порівняно з $53,1$ у групі без втручання ($p = 0,0017$). Значуща різ-

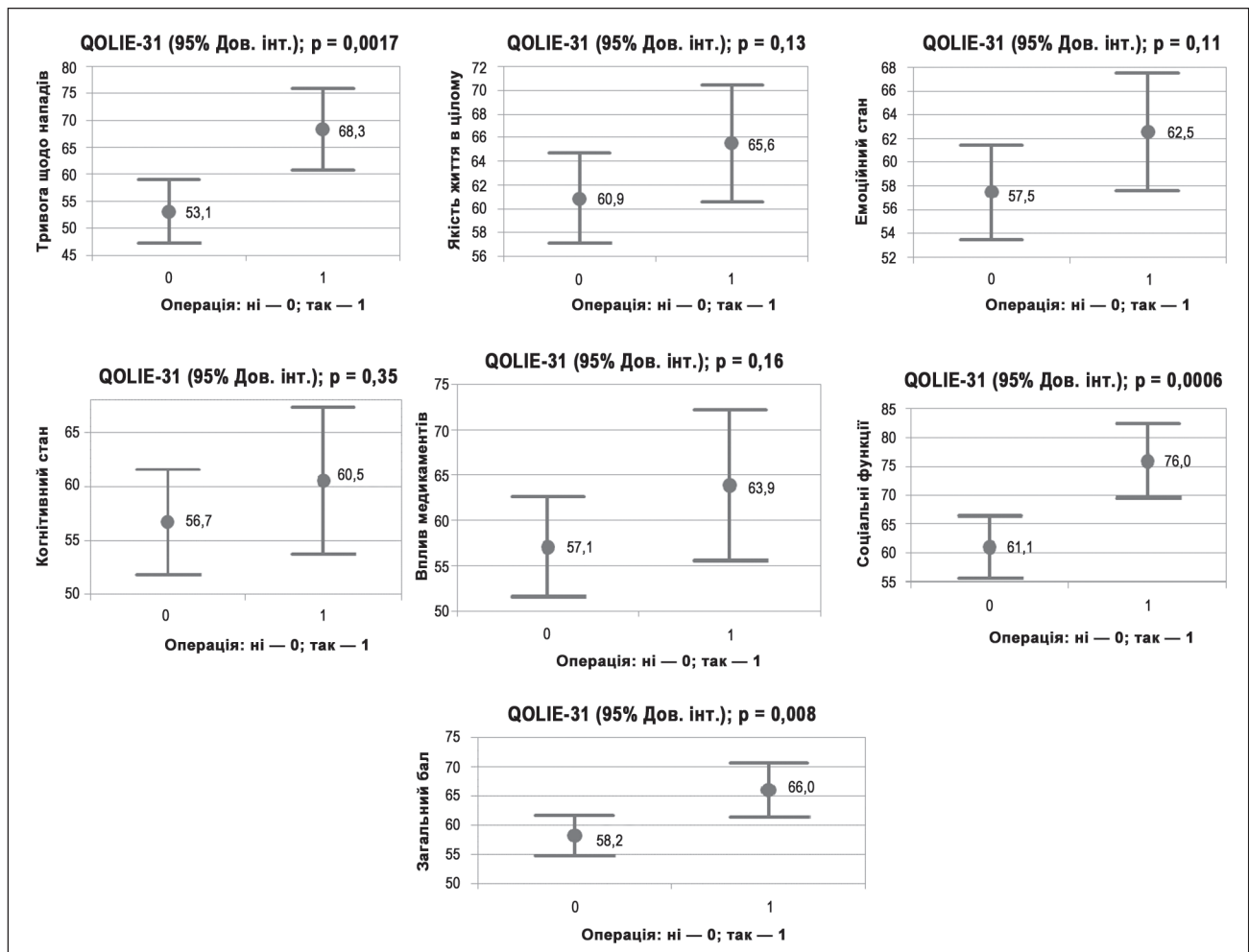


Рисунок 2. Порівняння показників якості життя у хворих з гіпокампульним склерозом залежно від хірургічного лікування

ниця також спостерігалася у сфері соціального функціонування: середній бал для неоперованих пацієнтів становив 61,1 бала, тоді як у групі після хірургічного втручання він досяг 76,0 бала ($p = 0,0006$). Ці результати вплинули на загальну оцінку якості життя за шкалою QOLIE-31: оперована група мала середній бал 66,0, тоді як у неоперованих пацієнтів цей показник становив 58,2 ($p = 0,008$).

Проведено кореляційний аналіз зв'язків між клінічними характеристиками і показниками когнітивного стану і якості життя в пацієнтів з ГС, які не отримували хірургічного лікування.

Виявлено, що чоловіча стать має слабку позитивну кореляцію з результатами тестів з таблицями Шульте: ефективністю роботи ($r = 0,26$; $p = 0,045$) і ступенем входу в роботу ($r = 0,31$; $p = 0,020$). Вік пацієнтів має слабку позитивну кореляцію з психічною стійкістю при роботі з таблицями Шульте ($r = 0,29$; $p = 0,026$), тривогою за шкалою Бека ($r = 0,34$; $p = 0,009$) і депресією за шкалою Бека ($r = 0,30$; $p = 0,021$).

Тривалість хвороби має слабкий негативний зв'язок з результатами другої спроби тесту «10 слів» ($r = -0,26$; $p = 0,025$) і подовженням часу роботи за таблицями Шульте ($r = 0,29$; $p = 0,025$). Наявність в анамнезі ураження центральної нервової системи (фебрильні судоми, нейроінфекції тощо) корелює з нижчими загальними балами за QOLIE-31 ($r = -0,42$; $p = 0,001$) та оцінкою соціальної функції ($r = -0,27$; $p = 0,041$). Односторонні зміни на ЕЕГ мають слабку негативну кореляцію з психічною стійкістю при роботі з таблицями Шульте ($r = -0,26$; $p = 0,050$).

Частота епілептиформних феноменів на стандартних ЕЕГ і вогнищеве уповільнення на ЕЕГ не корелювали з досліджуваними факторами. Однак частота нападів показала слабку позитивну кореляцію із загальним балом QOLIE-31 ($r = 0,38$; $p = 0,003$), соціальною функцією ($r = 0,35$; $p = 0,007$), когнітивною функцією ($r = 0,27$; $p = 0,045$) і тривогою щодо нападів ($r = 0,31$; $p = 0,020$). Наявність епілептичного статусу в анамнезі має слабку негативну кореляцію з тривогою щодо нападів за QOLIE-31 ($r = -0,33$; $p = 0,010$). Фебрильні судоми в дитинстві негативно вплинули на вербальну пам'ять у другій і четвертій спробах тесту «10 слів» ($r = -0,28$; $p = 0,034$; $r = -0,27$; $p = 0,037$).

Кількість препаратів, які пацієнт приймав, корелювала з депресією за шкалою Бека ($r = -0,26$; $p = 0,048$) та емоційним станом за QOLIE-31 ($r = 0,31$; $p = 0,018$). Однак загальна кількість протиепілептичних препаратів позитивно корелювала з тривогою за шкалою Бека ($r = -0,30$; $p = 0,021$).

Проведено кореляційний аналіз показників когнітивного стану і якості життя у пацієнтів з ГС через рік після хірургічного лікування. Стать пацієнта мала слабку негативну кореляцію з п'ятою спробою тесту «10 слів» ($r = -0,36$; $p = 0,019$). Вік пацієнта показав слабку негативну кореляцію зі шкалою МОСА ($r = -0,34$; $p = 0,028$) і результатами тесту «10 слів» у першій, третій, четвертій і п'ятій спробах ($r = -0,41$; $p = 0,008$; $r = -0,40$; $p = 0,009$; $r = -0,35$; $p = 0,024$; $r = -0,33$;

$p = 0,036$). Натомість вік пацієнта позитивно корелював з ефективністю роботи з таблицями Шульте ($r = 0,42$; $p = 0,007$) і депресією за шкалою Бека ($r = 0,36$; $p = 0,021$).

Старший вік пацієнтів корелював зі зниженням якості життя за QOLIE-31 ($r = -0,47$; $p = 0,002$), емоційного стану ($r = -0,52$; $p = 0,0004$), когнітивного стану ($r = -0,44$; $p = 0,004$) і загального бала ($r = -0,40$; $p = 0,009$). Вік початку захворювання слабо негативно корелював з першою спробою тесту «10 слів» ($r = -0,35$; $p = 0,026$), тоді як тривалість хвороби до хірургічного лікування негативно впливала на низку показників.

Тривалість хвороби мала позитивну кореляцію з ефективністю роботи з таблицями Шульте ($r = 0,37$; $p = 0,017$) і гіршими результатами за шкалами тривоги ($r = 0,33$; $p = 0,037$) і депресії Бека ($r = 0,42$; $p = 0,006$). Загальний бал QOLIE-31 ($r = -0,47$; $p = 0,002$), якість життя ($r = -0,42$; $p = 0,006$), емоційний ($r = -0,54$; $p = 0,0004$) і когнітивний стан ($r = -0,47$; $p = 0,002$) показали помірний негативний зв'язок із тривалістю епілепсії до операції.

Фармакорезистентність мала слабкий негативний зв'язок із психічною стійкістю під час роботи з таблицями Шульте ($r = -0,32$; $p = 0,042$). Наявність ремісії в анамнезі корелювала з оцінкою депресії за шкалою Бека ($r = 0,32$; $p = 0,042$) і мала помірний негативний зв'язок із соціальною функцією ($r = -0,51$; $p = 0,001$) та загальною оцінкою за QOLIE-31 ($r = -0,41$; $p = 0,009$).

Оцінка за шкалою Engel не показала кореляції з досліджуваними показниками. Сторона ураження мала слабкі позитивні кореляції з п'ятою спробою тесту «10 слів» ($r = 0,35$; $p = 0,025$) і депресією за шкалою Бека ($r = 0,33$; $p = 0,034$). Типові зміни на ЕЕГ до операції також корелювали з першою спробою тесту «10 слів» ($r = 0,32$; $p = 0,048$).

Частота епілептиформних феноменів на доопераційних ЕЕГ позитивно корелювала зі шкалою МОСА ($r = 0,44$; $p = 0,007$) і другою, третьою, четвертою і п'ятою спробами тесту «10 слів» ($r = 0,51$; $p = 0,031$; $r = 0,51$; $p = 0,001$; $r = 0,54$; $p = 0,0005$; $r = 0,36$; $p = 0,027$). Частота розрядів на ЕЕГ мала негативний зв'язок з ефективністю роботи з таблицями Шульте ($r = -0,34$; $p = 0,041$). Виявлено позитивну кореляцію з тестом перемальовування простого малюнка ($r = 0,35$; $p = 0,031$).

Частота епілептиформних феноменів на ЕЕГ до операції корелювала з якістю життя, зокрема мала негативний зв'язок з депресією за шкалою Бека ($r = -0,41$; $p = 0,011$), а також позитивний зв'язок з емоційним ($r = 0,44$; $p = 0,007$), когнітивним станом ($r = 0,39$; $p = 0,017$) і загальною оцінкою за QOLIE-31 ($r = 0,41$; $p = 0,012$).

Частота нападів до операції негативно впливала на тривогу щодо нападів ($r = -0,32$; $p = 0,044$), тоді як епілептичний статус мав позитивний зв'язок із цим показником ($r = 0,33$; $p = 0,034$).

Відсутність аурі перед нападами негативно корелювала з оцінкою за шкалою МОСА ($r = -0,44$; $p = 0,009$).

і мала позитивний зв'язок з ефективністю роботи за таблицями Шульте ($r = 0,59$; $p = 0,0002$). Монотерапія протинападними препаратами (ПНП) корелювала з другою і п'ятою спробами тесту «10 слів» ($r = 0,41$; $p = 0,008$; $r = 0,31$; $p = 0,048$), тоді як політерапія мала негативний зв'язок з тими ж спробами ($r = -0,40$; $p = 0,010$; $r = -0,33$; $p = 0,037$).

Проведено аналіз впливу протиепілептичної терапії на досліджувані показники. Серед 100 пацієнтів 34 були на монотерапії, 63 — на політерапії, 3 — не приймали лікування. Пацієнти на політерапії в середньому приймали 2,2 препарату. 53 хворих отримували подвійну терапію, 10 — потрійну. Дані щодо препаратів, які приймали пацієнти, наведені на рис. 3.

З рис. 3 видно, що найбільш поширеними препаратами були: леветирацетам (45 %), ламотриджин (36 %), карбамазепін (31 %) і вальпроєва кислота (29 %). Інші ПНП використовувалися менше ніж у 10 % випадків, серед них частіше застосовувалися лакосамід (9 %) і окскарбазепін (7 %).

Проведено кореляційний аналіз між прийомом ПНП і показниками когнітивного стану і якості життя. Результати подані в табл. 3. Препарати топірамат, прегабалін, зонісамід і бензонал не були включені в аналіз через низьку частоту призначення (по 4 і менше пацієнти).

Спостерігалася слабка негативна кореляція між політерапією та результатами другої, третьої і п'ятої спроб у тесті «10 слів» О. Лурії ($r = -0,30$; $p = 0,003$; $r = -0,21$; $p = 0,035$; $r = -0,21$; $p = 0,035$). Водночас монотерапія показала слабку позитивну кореляцію із цими ж спробами.

Виявлено також слабку негативну кореляцію політерапії з оцінками тривоги та депресії за шкалою Бека ($r = -0,29$; $p = 0,003$; $r = -0,21$; $p = 0,050$). Монотерапія, навпаки, мала слабку позитивну кореляцію з показниками тривоги та депресії ($r = -0,31$; $p = 0,002$; $r = -0,21$; $p = 0,036$). Загальна кількість препаратів, прийнятих на момент дослідження, показала слабку негативну кореляцію зі шкалою тривоги Бека ($r = -0,21$; $p = 0,034$) і слабкий позитивний зв'язок з оцінкою емоційного стану за шкалою QOLIE-31 ($r = -0,21$; $p = 0,035$).

Аналіз окремих ПНП показав:

— **карбамазепін:** виявлено слабкий негативний зв'язок з першою спробою тесту «10 слів» ($r = -0,26$; $p = 0,009$);

— **ламотриджин:** прийом пов'язаний з погіршенням візуальної пам'яті, що проявляється через слабкий негативний зв'язок із тестами на перемальовування простого ($r = -0,20$; $p = 0,048$) і складного малюнків ($r = -0,26$; $p = 0,009$);

— **леветирацетам і вальпроєва кислота:** кореляційний аналіз не виявив значущих зв'язків з досліджуваними параметрами;

— **окскарбазепін:** показав слабку негативну кореляцію з якістю соціальної функції за шкалою QOLIE-31 ($r = -0,21$; $p = 0,036$);

— **лакосамід:** виявлено слабкий негативний зв'язок з третьою спробою тесту «10 слів» ($r = -0,20$; $p = 0,049$).

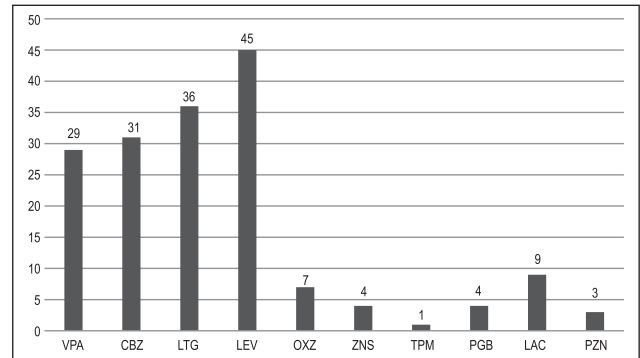


Рисунок 3. Частота використання різних протинападних препаратів у пацієнтів з гіпокампульним склерозом

Примітки: VPA — вальпроєва кислота; CBZ — карбамазепін; LTG — ламотриджин; LEV — леветирацетам; OXZ — окскарбазепін; ZNS — зонісамід; TPM — топірамат; PGB — прегабалін; LAC — лакосамід; BZN — бензонал.

Обговорення

Обмеження дослідження

Дані дослідження слід інтерпретувати з обережністю, оскільки всі пацієнти проходили тестування лише один раз. Деякі кореляції можуть бути мультифакторними й потребувати детальнішого аналізу. Також пацієнти з низькими когнітивними функціями не змогли виконати всі тести, що унеможливило їх включення в загальну базу.

Основні результати та їх обговорення

При порівнянні неоперованих та оперованих пацієнтів за шкалою QOLIE-31 у пацієнтів після операції спостерігалися значно кращі показники тривоги щодо нападів ($p = 0,0017$), соціальної функції ($p = 0,0006$) і загального бала за шкалою QOLIE-31 ($p = 0,008$). Інші показники також були кращими в групі прооперованих хворих, але без вірогідних відмінностей. У загальному аналізі 168 пацієнтів з гіпокампульним склерозом до і після операції за всіма параметрами шкали QOLIE-31 і за показниками депресії і тривоги за шкалою HADS спостерігалася вірогідна позитивна динаміка, особливо для результатів Engel 1 і Engel 2 [26].

Кореляційний аналіз між клінічними характеристиками й показниками когнітивного стану і якості життя в пацієнтів без хірургічного лікування виявив слабкі кореляції, найбільш цікавими серед яких є вплив віку на тривогу та депресію за шкалою Бека: старший вік погіршує тривогу ($r = 0,34$; $p = 0,009$) і депресію ($r = 0,30$; $p = 0,021$). Також виявлено, що ураження центральної нервової системи в анамнезі корелює з гіршими результатами соціальної функції ($r = -0,27$; $p = 0,041$) і загальним балом якості життя за QOLIE-31 ($r = -0,27$; $p = 0,041$) серед пацієнтів на фармакотерапії. Цікаво, що в цій групі частота нападів корелювала з поліпшенням низки параметрів за шкалою QOLIE-31: загальною бала оцінки, соціальної функції, когнітивної функції та тривоги щодо нападів ($r = 0,38$; $p = 0,003$; $r = 0,35$;

Таблиця 3. Кореляції між даними щодо прийому протинападної терапії та показниками когнітивного стану та якості життя у хворих з гіпокампальним склерозом

R	MT	ПТ	КПЗ	VPA	CBZ	LTG	LEV	OXZ	LAC	КСЛ
МОСА	0,017	-0,041	-0,020	0,074	0,012	-0,090	0,082	0,063	-0,178	-0,084
p	0,866	0,687	0,839	0,464	0,899	0,370	0,416	0,533	0,075	0,406
ТДС, 1-ша спроба	0,153	-0,161	-0,048	-0,052	-0,261	-0,064	0,122	-0,027	-0,020	0,002
p	0,130	0,110	0,633	0,602	0,008	0,522	0,224	0,784	0,839	0,980
ТДС, 2-га спроба	0,299	-0,296	-0,158	0,081	-0,049	-0,175	-0,008	-0,014	-0,152	-0,073
p	0,002	0,003	0,117	0,425	0,627	0,083	0,934	0,8875	0,131	0,472
ТДС, 3-тя спроба	0,203	-0,213	-0,113	0,047	-0,016	-0,116	-0,014	0,011	-0,198	-0,036
p	0,044	0,034	0,263	0,636	0,870	0,248	0,888	0,913	0,048	0,719
ТДС, 4-та спроба	0,164	-0,168	-0,126	0,080	-0,004	-0,024	-0,066	-0,082	-0,150	-0,089
p	0,104	0,096	0,208	0,428	0,967	0,811	0,508	0,414	0,134	0,377
ТДС, 5-та спроба	0,203	-0,212	-0,121	0,061	0,015	-0,124	-0,022	-0,046	-0,131	-0,043
p	0,043	0,034	0,228	0,541	0,875	0,218	0,821	0,646	0,192	0,669
Простий малюнок	0,134	-0,140	-0,13	0,062	0,161	-0,199	-0,076	0,011	-0,056	-0,032
p	0,188	0,166	0,197	0,542	0,110	0,047	0,454	0,912	0,576	0,752
Складний малюнок	0,089	-0,105	-0,075	0,032	0,087	-0,262	0,078	0,047	-0,100	0,077
p	0,380	0,302	0,459	0,752	0,387	0,008	0,442	0,638	0,321	0,446
Шкала тривоги Бека	0,306	-0,292	-0,212	-0,088	-0,105	0,063	-0,167	-0,005	0,001	-0,197
p	0,002	0,003	0,034	0,384	0,295	0,529	0,096	0,957	0,984	0,048
Шкала депресії Бека	0,211	-0,198	-0,189	-0,192	0,057	-0,007	-0,156	0,011	-0,069	-0,063
p	0,035	0,049	0,058	0,055	0,573	0,941	0,120	0,908	0,492	0,531
QOLIE-31: тривога щодо нападів	-0,014	0,018	0,055	0,129	-0,006	-0,090	0,187	-0,134	-0,020	0,006
p	0,888	0,856	0,583	0,198	0,952	0,368	0,062	0,180	0,843	0,947
QOLIE-31: якість життя в цілому	-0,134	0,113	0,123	0,049	0,149	0,040	0,055	-0,018	-0,088	0,045
p	0,183	0,262	0,221	0,622	0,138	0,688	0,581	0,854	0,383	0,652
QOLIE-31: емоційний стан	-0,086	0,096	0,211	0,121	0,013	0,021	0,015	0,099	0,090	0,148
p	0,392	0,341	0,034	0,228	0,893	0,832	0,879	0,324	0,369	0,139
QOLIE-31: когнітивний стан	-0,084	0,089	0,032	0,050	0,106	-0,147	0,131	0,009	-0,109	0,076
p	0,408	0,377	0,749	0,619	0,291	0,142	0,192	0,922	0,280	0,448
QOLIE-31: вплив медикаментів	0,113	-0,123	-0,103	-0,119	-0,023	-0,114	0,007	0,088	0,078	-0,052
p	0,262	0,221	0,304	0,237	0,820	0,255	0,939	0,382	0,438	0,602
QOLIE-31: соціальні функції	-0,003	-0,001	-0,066	0,010	0,032	-0,140	0,160	-0,209	-0,116	0,025
p	0,972	0,995	0,512	0,913	0,749	0,163	0,111	0,036	0,246	0,801
QOLIE-31: загальний бал	-0,076	0,077	0,075	0,076	0,084	-0,103	0,134	-0,062	-0,068	0,081
p	0,449	0,447	0,457	0,451	0,404	0,304	0,180	0,539	0,499	0,420

Примітки: MT – монотерапія; ПТ – політерапія; КПЗ – кількість препаратів зараз; VPA – вальпроєва кислота; CBZ – карбамазепін; LTG – ламотриджин; LEV – леветирацетам; OXZ – окскарбазепін; LAC – лакосамід; КСЛ – кількість спроб лікування; ТДС – тест «10 слів».

$p = 0,007$; $r = 0,27$; $p = 0,045$; $r = 0,31$; $p = 0,020$). Це може свідчити про те, що частота нападів не сильно впливає на якість життя, що підтверджується італійським дослідженням, яке показало, що частота нападів має лише слабку кореляцію з якістю життя ($-0,093$) [27].

У групі оперованих пацієнтів було виявлено інші кореляції, які не спостерігалися у неоперованих. Вік пацієнта на момент втручання корелював з погіршенням результатів тесту «10 слів». Також спостерігалися негативні кореляції між віком і показниками QOLIE-31: загальна якість життя ($r = -0,47$; $p = 0,002$), емоційний стан ($r = -0,52$; $p = 0,0004$), когнітивний стан ($r = -0,44$; $p = 0,004$) і загальний бал ($r = -0,40$; $p = 0,009$). Ці результати свідчать, що старший вік пацієнта і триваліша хвороба до операції пов'язані з гіршими результатами якості життя і когнітивних функцій. Тривалість хвороби негативно корелювала із загальною якістю життя ($r = -0,42$; $p = 0,006$), емоційним станом ($r = -0,54$; $p = 0,0004$), когнітивним станом ($r = -0,47$; $p = 0,002$) і загальним балом QOLIE-31 ($r = -0,47$; $p = 0,002$). Впливу тривалості хвороби на вербальну пам'ять не виявлено, на відміну від віку пацієнта. Отримані дані узгоджуються з дослідженням Аппака та співавт., яке показало, що тривалість хвороби погіршує тривогу щодо нападів і емоційний стан пацієнтів після операції [28].

Виявлено незрозумілі кореляції між ремісією в анамнезі та гіршими результатами за шкалою депресії Бека ($r = 0,32$; $p = 0,042$), соціальною функцією ($r = -0,51$; $p = 0,001$) і загальним балом QOLIE-31 ($r = -0,41$; $p = 0,009$). Можливо, пацієнти, які раніше мали ремісію, не отримують очікуваного поліпшення якості життя після операції порівняно зі станом під час медикаментозної ремісії. Цікаве дослідження Wang і співавт. показало, що навчання родичів і доглядачів пацієнта знижує показники депресії і тривоги, а також покращує якість життя після хірургії гіпокампаального склерозу [29].

На відміну від неоперованих пацієнтів, у хворих після операції багато показників корелювали з частотою епілептиформних розрядів на доопераційній ЕЕГ. Якщо вербальна пам'ять погіршувалася, то якість життя поліпшувалася: емоційний стан ($r = 0,44$; $p = 0,007$), когнітивний стан ($r = 0,39$; $p = 0,017$) і загальний бал за QOLIE-31 ($r = 0,41$; $p = 0,012$).

Аналіз впливу фармакотерапії показав, що політерапія корелювала з гіршими результатами тесту «10 слів», але мала позитивний вплив на тривогу ($r = -0,29$; $p = 0,003$) і депресію ($r = -0,21$; $p = 0,050$) за шкалою Бека. Прийом більшої кількості препаратів також впливав на показник тривоги Бека ($r = -0,20$; $p = 0,049$). Німецьке дослідження показало, що кількість препаратів може негативно впливати на тривогу і депресію, але цей ефект знижується за відсутності нападів [30].

Виявлена слабка негативна кореляція між прийомом ламотриджину і тестами на перемальовування простої ($r = -0,20$; $p = 0,048$) і складної фігур ($r = -0,26$; $p = 0,009$) може свідчити про негативний вплив ламотриджину на візуальну пам'ять. Однак ці дані слід трак-

тувати обережно, оскільки інші дослідження не виявили негативного впливу ламотриджину на когнітивну функцію [31].

Висновки

Хірургічне лікування гіпокампаального склерозу може покращити якість життя пацієнтів, але старший вік і триваліша хвороба пов'язані з гіршими результатами. Висока частота епілептиформних феноменів на ЕЕГ може позитивно корелювати з якістю життя після втручання. Політерапія може негативно впливати на когнітивні функції, але сприяти зменшенню тривоги та депресії.

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

Список літератури

1. Fisher RS et al. *ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-482. doi: 10.1111/epi.12550.*
2. Beghi E. *The Epidemiology of Epilepsy. Neuroepidemiology. 2020;54(2):185-191. doi: 10.1159/000503831.*
3. Chen Y et al. *Associated and predictive factors of quality of life in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy & Behavior. 2018;86:85-90. doi: https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.025.*
4. Fiest KM, Birbeck GL, Jacoby A, Jette N. *Stigma in Epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14(5):444. doi: 10.1007/s11910-014-0444-x.*
5. Fiest KM et al. *Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. 2017;88(3):296-303.*
6. Alvarez-Linera J. *Temporal lobe epilepsy (TLE) and neuroimaging. Clinical Neuroradiology: The ESNR Textbook. Cham: Springer International Publishing, 2019. P. 891-914.*
7. Allone C et al. *Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. J Neurol Sci. 2017;381:7-15. doi: https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.007.*
8. Olejnik A, Bala A, Dziedzic T, Rysz A, Marchel A, Kunert P. *Executive dysfunction profile in mesial temporal lobe epilepsy. Acta Neuropsychologica. 2023;22:1-13.*
9. Прийма М.Ю., Студеняк Т.О. *Типовий перебіг гіпокампаального склерозу: огляд літератури. Міжнародний неврологічний журнал. 2024. Т. 20. № 4. С. 167-175. doi: 10.22141/2224-0713.20.4.2024.1078.*
10. Bishop M, Allen CA. *The impact of epilepsy on quality of life: a qualitative analysis. Epilepsy & Behavior. 2003;4(3):226-233.*
11. De La Cruz Ramirez WF, Chacón Zuñiga DE, Sánchez-Boluarte SS, Vásquez Perez CM, Nuñez Del Prado Murillo LN, Delgado Rios JC. *Postsurgical outcomes in a cohort of patients with hippocampal sclerosis: Initial experience in a referral epilepsy center in Peru. Epilepsia Open. 2023;8(3):1175-1181. doi: 10.1002/epi4.12784.*
12. Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. *The Relative Impact of Anxiety, Depression, and Clinical Seizure Features on Health-related Quality of Life in Epilepsy. Epilepsia. 2004;45(5):544-550. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.47003.x.*
13. Schachter SC. *Improving quality of life beyond seizure control. Epileptic Disorders. 2005;7(S1):S34-S38. doi: https://doi.org/10.1684/j.1950-6945.2005.tb00150.x.*

14. Mula M, Morley A. Developments in depression in epilepsy: screening, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2019 Mar;19(3):269-276. doi: 10.1080/14737175.2019.1585244.
15. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):279-286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
16. Hagemann A, Bien CG, Kalbhenn T, Hopf JL, Grewe P. Epilepsy Surgery in Extratemporal vs Temporal Lobe Epilepsy. *Neurology.* 2022;98(19):e1902-e1912. doi: 10.1212/WNL.00000000000020194.
17. Mohan M et al. The long-term outcomes of epilepsy surgery. *PLoS One.* 2018;13(5). doi: 10.1371/journal.pone.0196274.
18. Engel J Jr. The current place of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(2):192-197.
19. Studeniak T, Smolanka V, Borovik OI. The effect of the presence of epileptic attacks on the clinical duration of supratentorial brain meningiomas. *Wiad Lek.* 2020;73(3):541-545. doi: 10.36740/wlek202003126.
20. Maragos GA, Geropoulos G, Kechagias K, Ziogas IA, Mylonas KS. Quality of Life After Epilepsy Surgery in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery.* 2019;85(6). https://journals.lww.com/neurosurgery/fulltext/2019/12000/quality_of_life_after_epilepsy_surgery_in.2.aspx.
21. Seiam AHR, Dhaliwal H, Wiebe S. Determinants of quality of life after epilepsy surgery: Systematic review and evidence summary. *Epilepsy and Behavior.* 2011;21(4):441-445. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.05.005.
22. Kelleth MW, Smith DF, Baker GA, Chadwick DW. Quality of life after epilepsy surgery. 1997.
23. Langfitt JT et al. Worsening of quality of life after epilepsy surgery. *Neurology.* 2007;68(23):1988-1994. doi: 10.1212/01.wnl.0000264000.11511.30.
24. Ives-Deliperi V, Butler JT. Quality of life one year after epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior.* 2017;75:213-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.014>.
25. Winslow J, Hu B, Tesar G, Jehi L. Longitudinal trajectory of quality of life and psychological outcomes following epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior.* 2020;111:107283.
26. Bala A et al. Determinants of the Quality of Life in Patients with Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy: A Comparison of the Results before and after Surgery. *Brain Sci.* 2024;14(3). doi: 10.3390/brainsci14030241.
27. Luoni C et al. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: Results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia.* 2011;52(12):2181-2191. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03325.x.
28. Annaka H, Nomura T, Hasegawa N. Factors influencing quality of life in extratemporal lobe epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy: a cross-sectional study using medical records. 2024. doi: 10.3389/fneur.2024.1443903.
29. Wang Y et al. An intensive education program for caregivers ameliorates anxiety, depression, and quality of life in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis who underwent cortico-amygdalohippocampectomy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2020;53(9):1-10. doi: 10.1590/1414-431x20209000.
30. Siebenbrodt K et al. Determinants of quality of life in adults with epilepsy: a multicenter, cross-sectional study from Germany. *Neurol Res Pract.* 2023;5(1). doi: 10.1186/s42466-023-00265-5.
31. Dusanter C. et al. Cognitive effect of antiepileptic medications in medial temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurol.* 2023;30(12):3692-3702. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.16050>.

Отримано/Received 05.08.2024

Рецензовано/Revised 16.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2024

Information about authors

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

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

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

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

¹Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

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

Quality of life in patients with epilepsy caused by hippocampal sclerosis: a comparison of surgical and non-surgical approaches

Abstract. Background. Epilepsy associated with hippocampal sclerosis is a significant neurological issue that substantially impairs patients' quality of life. Surgical treatment is considered an effective method for improving people's state; however, its impact on quality of life remains underexplored. Objective: to assess the impact of surgical intervention on the quality of life of patients with epilepsy caused by hippocampal sclerosis by studying the factors that influence it and comparing outcomes between operated and non-operated patients. **Materials and methods.** The study involved 100 patients treated at the Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology in Uzhhorod from 2014 to 2020. Quality of life was assessed using the QOLIE-31-P scale, cognitive and emotional functions were evaluated using the Montreal Cognitive Assessment Test, Beck Depression Inventory, and other methods. Statistical analysis was performed using the t-test, Pearson correlation coefficient,

and chi-square test. **Results.** Patients who underwent surgical treatment for hippocampal sclerosis showed a higher level of overall quality of life: 66.0 ± 14.8 compared to 58.2 ± 13.3 in non-operated patients ($p = 0.008$). Disease duration before intervention and patient's age at the time of surgery correlated with quality of life ($r = -0.45$, $p < 0.01$; $r = -0.42$, $p < 0.01$, respectively). The number of epileptiform discharges on preoperative EEG correlated with poorer quality of life ($r = -0.36$, $p < 0.05$). Polytherapy had mixed effects: negative one on cognitive functions but positive one on anxiety and depression levels. **Conclusions.** Surgery can improve the quality of life in patients with hippocampal sclerosis. Early surgical intervention may lead to better outcomes highlighting the importance of timely and individualized treatment approaches.

Keywords: epilepsy; hippocampal sclerosis; quality of life; surgical treatment; cognitive functions; pharmacotherapy

Ganeva D.¹, Tiemann R.², Duller S.³, Strupp M.¹

¹Department of Neurology, German Center for Vertigo and Balance Disorders, LMU University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

²AMS Advanced Medical Services GmbH, Mannheim, Germany

³Consultant, Graz, Austria

Поліпшення симптомів запаморочення через 2 місяці лікування Вертігохеелем: дослідження серії випадків у пацієнтів із двобічною вестибулопатією та функціональним запамороченням

Вступ

Двобічна вестибулопатія (ДВП) і функціональне запаморочення (ФЗ) — поширені захворювання, типовим провідним симптомом яких є запаморочення. ДВП характеризується хронічним запамороченням, хиткістю та осцилопсією, що виникають унаслідок двобічного ураження периферичного відділу вестибулярної системи [2, 3].

ФЗ — збірний термін для характеристики соматоформного/психогенного, а також стійкого постурально-перцептивного запаморочення [4, 5]. Останнє чинить значний негативний вплив на функціональні можливості та якість життя (ЯЖ) [6]; його поширеність в осіб віком > 60 та > 85 років становить 30 і 50 % відповідно [7]. Незалежно від причини запаморочення метою терапії є зменшення частоти, інтенсивності і тривалості нападів запаморочення за допомогою ефективних ліків із хорошим профілем безпеки.

Вертігохеель — натуральний безрецептурний лікарський засіб, схвалений німецьким регуляторним органом для лікування запаморочення різного генезу. Згідно з даними експериментальних досліджень, Вертігохеель посилює центральну вестибулярну компенсацію на тлі одnobічної периферичної вестибулопатії [8]. Механізм дії Вертігохеелю остаточно не вивчений та продовжує досліджуватися. В одному випробуванні продемонстровані судинорозширювальні властивості Вертігохеелю, що супроводжуються активацією сигнальних шляхів циклічних нуклеотидів [9]. В іншій роботі, заснованій на даних 4 клінічних досліджень, підтверджується ефективність та хороша переносимість Вертігохеелю порівняно з такими ліками, як бетагістин, екстракт гіпкого білоба, дименгідринат [10, 11].

Мета цього дослідження — оцінка впливу Вертігохеелю на стан пацієнтів із ДВП і ФЗ у реальній клінічній практиці.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження

У цьому відкритому проспективному моноцентричному неінтервенційному дослідженні (серії випадків) Вертігохеель призначали за звичайною схемою відповідно до інструкції із застосування. Розподіл пацієнтів до тієї чи іншої терапевтичної стратегії не залежав від плану спостереження, а здійснювався лікарем.

Пацієнти

Набір хворих із ДВП і ФЗ проводили в неврологічному відділенні лікарні LMU (м. Мюнхен). Досліджувану популяцію становили особи чоловічої та жіночої статі віком ≥ 18 років із підтвердженими ДВП [3] або ФЗ [5] згідно із чинними діагностичними критеріями Товариства Barany. У випробуванні взяли участь хворі з помірними/тяжкими симптомами, оціненими за шкалою вестибулярних порушень (Dizziness Handicap Index, DHI) в 30–90 балів і тривалістю > 3 міс. до включення в дослідження. Пацієнтів, які отримували Вертігохеель протягом 2 міс. до початку дослідження, не залучали до випробування.

Основні результати

Учасникам дослідження було проведено низку обстежень перед включенням до випробування та через 2 ± 1 міс. після лікування Вертігохеелем.

Непрацездатність, спричинену запамороченням і хиткістю, оцінювали за допомогою опитувальної шкали DHI [12], який складається із 25 пунктів (діапазон 0–100 балів; що вищим є бал, то гірше). DHI має 3 підшкали: фізична (7 запитань, щонайбільше — 28 балів), функціональна (9 запитань, щонайбільше — 36 балів) та емоційна (9 запитань, щонайбільше — 36 балів). Зміни

значень DHI в динаміці лікування вважали первинною кінцевою точкою.

ЯЖ аналізували за допомогою опитувальника EQ-5D-5L [13]. Оцінювали 5 параметрів: мобільність, самообслуговування, звичну діяльність, біль/дискомфорт, тривогу/депресію. Значення індексу EQ-5D-5L побудовано на підставі оцінки 5 рівнів вираженості кожного показника згідно з німецьким набором значень для EQ-5D-5L [14]. Використовували також візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Зміни значення індексу EQ-5D-5L та ВАШ вважали вторинною кінцевою точкою.

Оскільки ФЗ пов'язане із супутніми психіатричними розладами (переважно депресивними/тривожними станами) [17], пацієнтів із ФЗ додатково обстежували на наявність депресії та тривоги за допомогою опитувальників PHQ-9 [18, 19] і GAD-7 [20, 21]. Зміни зазначених показників аналізували в динаміці лікування.

Результати

Учасники та початкові характеристики

У дослідженні взяли участь хворі на ФЗ ($n = 40$) та ДВП ($n = 20$); загалом ініціальний візит пройшли 62 пацієнти. На початковому етапі діагностичні критерії Вагану щодо ДВП не були підтверджені у 8 із 21 обстеженої особи; дані цих пацієнтів виключені з аналізу. У сформованій когорті переважали особи чоловічої статі: серед хворих на ДВП було 10 чоловіків і 3 жінки, серед осіб із ФЗ — 22 чоловіки та 19 жінок. Середній вік хворих на ДВП становив $64,1 \pm 11,2$ року, хворих на ФЗ — $64,4 \pm 14,9$ року. З первинно сформованої когорти (41 пацієнт із ФЗ, 13 пацієнтів із ДВП) вибули 2 хворі на ФЗ; вони не входили до групи подальшого динамічного спостереження. Остаточний склад обстежуваної групи

був представлений 39 пацієнтами із ФЗ і 13 хворими із ДВП; усі вони з'явилися на фінальний візит. Проміжок часу між початковим і фінальним візитом через 2 міс. лікування становив у середньому $67,7 \pm 20,4$ днів (медіана — 63, щонайменше — 32, щонайбільше — 174 дні).

Первинна кінцева точка: DHI

Непрацездатність, спричинену запамороченням і хиткістю, оцінювали за допомогою DHI на початку дослідження та через 2 міс. лікування (рис. 1).

Середнє значення DHI в пацієнтів із ДВП зменшилося на 13,2 бала в динаміці лікування (початкове значення — 45,4 бала, через 2 міс. — 32,2 бала) (рис. 1А); ці зміни визнали статистично вірогідними ($p < 0,001$). Зниження (поліпшення) показника DHI на ≥ 18 балів розглядали як мінімальну клінічно важливу різницю [12] та спостерігали в 4 (31 %) із 13 хворих на ДВП. У жодного хворого на ДВП не спостерігали збільшення (погіршення) показника DHI на ≥ 18 балів.

У пацієнтів із ФЗ середнє значення DHI в динаміці лікування знизилося на 12 балів (початкове значення — 46,5 бала, через 2 міс. — 34,5 бала) (рис. 1Б); ці зміни визнали статистично вірогідними ($p < 0,001$) порівняно з відсутністю змін. Зниження (поліпшення) показника DHI на ≥ 18 балів спостерігали в 13 (33 %) із 39 пацієнтів із ФЗ. В одного пацієнта із ФЗ показник DHI збільшився на ≥ 18 балів (+20 балів — із 32 до 52).

ЯЖ за опитувальником EQ-5D-5L

Опитування з використанням EQ-5D-5L проводили під час включення до дослідження та через 2 міс. лікування; індекс EQ-5D-5L розраховували на підставі 5 вимірювань [14]. Додатково використовували ВАШ з

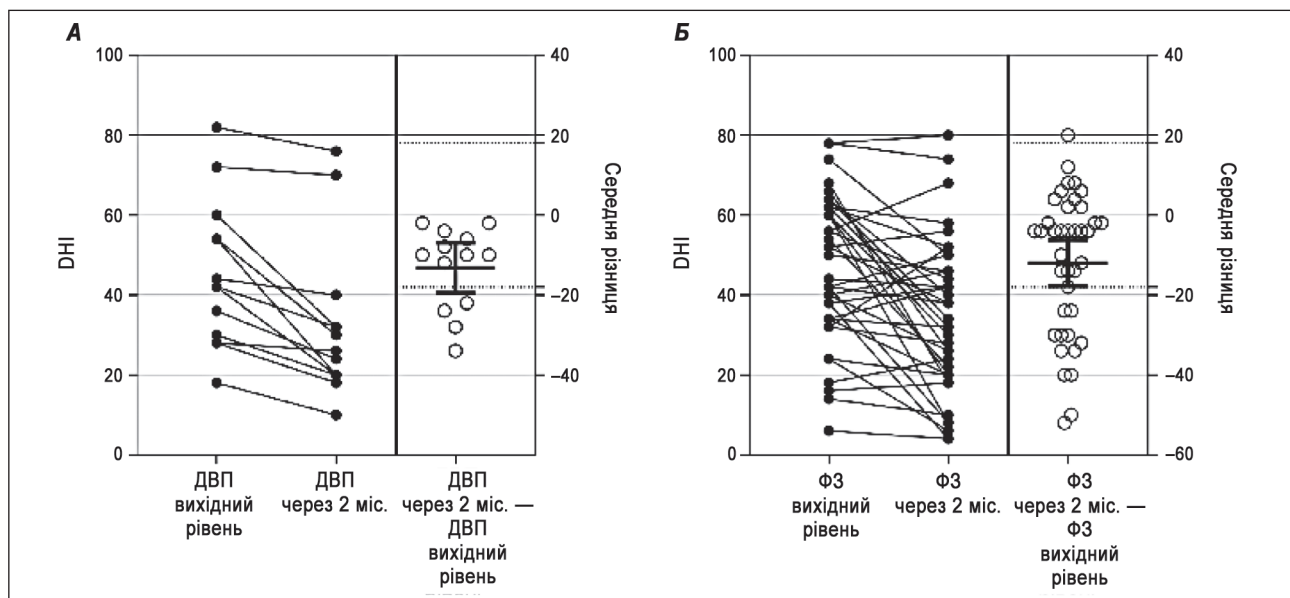


Рисунок 1. Зміни значень шкали DHI в пацієнтів із ДВП (А) та ФЗ (Б) у динаміці лікування

Примітки: кожна точка — дані одного пацієнта; зміни DHI наведені у вигляді середніх значень із 95% довірчим інтервалом. Пунктирні лінії демонструють МКВР у 18 балів.

опитувальника EQ-5D-5L. Зміни обох зазначених показників оцінювали в динаміці лікування та застосовували як вторинні кінцеві точки (рис. 2).

Середні значення EQ-5D-5L у пацієнтів із ДВП збільшилися (поліпшилися) на 0,067 бала (початкове значення — 0,829 бала, через 2 міс. — 0,895 бала); ці зміни не досягли рівня статистичної значущості ($p = 0,09$) порівняно з відсутністю змін. Значення ВАШ у пацієнтів із ДВП також не зазнали суттєвих змін у динаміці лікування.

У пацієнтів із ФЗ середнє значення індексу EQ-5D-5L збільшилося (поліпшилося) на 0,121 бала (початкове значення — 0,693 бала, через 2 міс. — 0,814 бала; $p = 0,02$). Оцінка за ВАШ також поліпшилася на 7,2 бала (початкове значення — 57,8 бала, через 2 міс. — 66,1 бала; $p = 0,03$).

Тривога та депресія в пацієнтів із ФЗ

Рівень тривоги та депресії у пацієнтів із ФЗ оцінювали за допомогою опитувальників GAD-7 та PHQ-9 під час включення до дослідження та через 2 міс. лікування. Зміни зазначених показників використовували як вторинну кінцеву точку.

Загальний показник за шкалою GAD-7 знизився в середньому на 2 бали (початкове значення — 8,4 бала, через 2 міс. — 6,3 бала); ці зміни визнали статистично вірогідними ($p = 0,01$) порівняно з відсутністю змін. Зниження (поліпшення) на ≥ 4 бали, яке розцінювали як мінімальну клінічно важливу різницю [22], спостерігали в 11 із 38 (29 %) пацієнтів. У 2 хворих зафіксували збільшення значень шкали GAD-7 на ≥ 4 бали (погіршення). Із 38 пацієнтів, включених до аналізу, 25 (66 %) осіб після закінчення лікування залишилися в тій самій

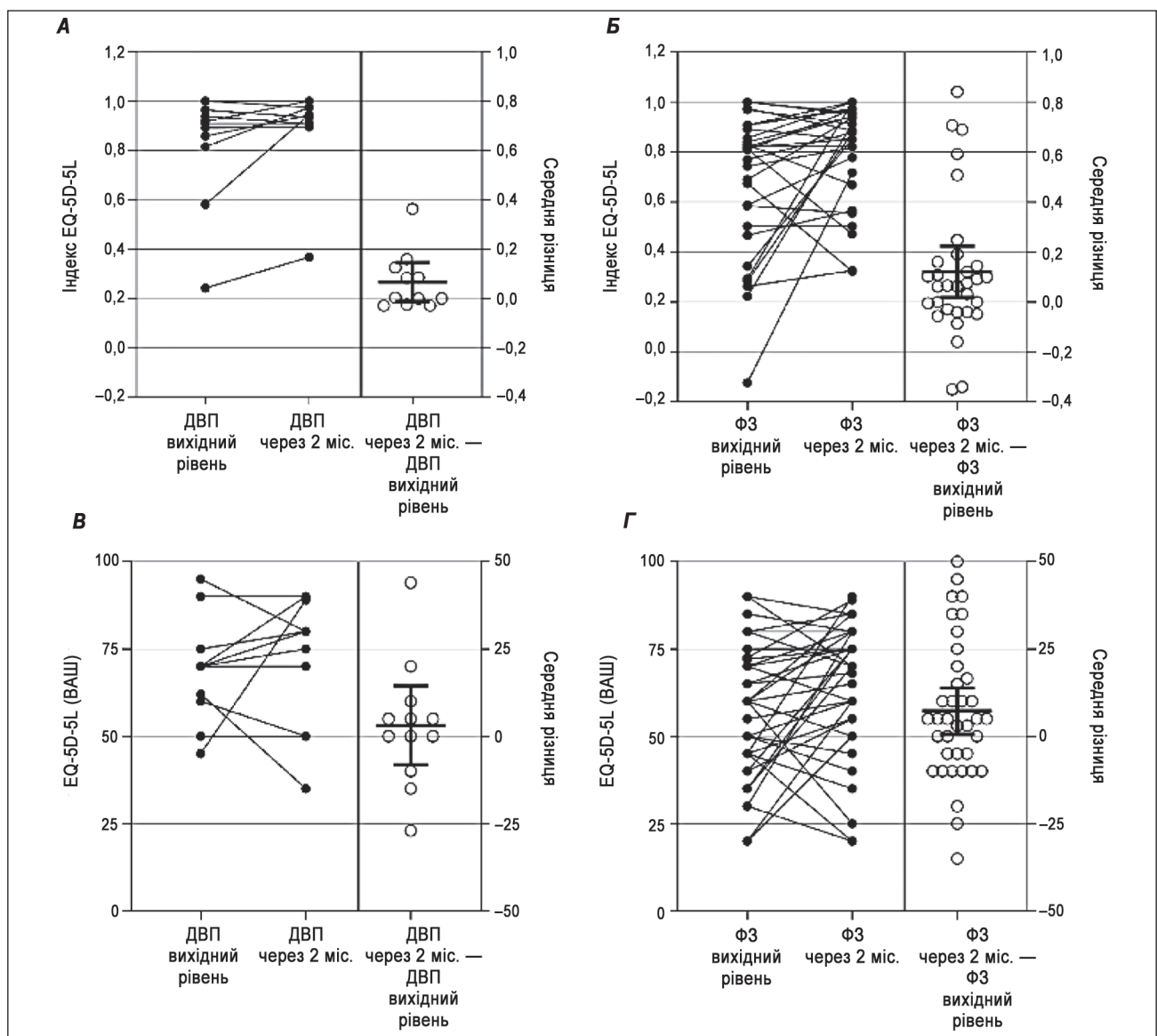


Рисунок 2. Зміни значень індексу EQ-5D-5L та ВАШ у пацієнтів із ДВП (А, В) і ФЗ (Б, Г) у динаміці лікування

Примітки: кожна точка — дані одного пацієнта; зміни досліджуваних показників у динаміці лікування наведені у вигляді середніх значень із 95% довірчим інтервалом.

категорії, що і на початку дослідження, в 11 (29 %) хворих спостерігали зменшення тривоги, у 2 (5 %) пацієнтів констатували збільшення тривоги.

Значення шкали RHQ-9 знизилися в середньому на 2,2 бала (початкове значення — 8,2 бала, через 2 міс. — 5,9 бала); зміни визнали статистично значущими ($p < 0,001$) порівняно з відсутністю змін. Зниження (поліпшення) на ≥ 5 балів, яке трактували як мінімальну клінічно важливу різницю [19], спостерігали в 6 із 39 (15 %) пацієнтів. У жодному випадку не спостерігали підвищення значень за шкалою RHQ-9 на ≥ 5 балів.

Обговорення

У відкритому проспективному неінтервенційному дослідженні спостерігали хворих на ДВП ($n = 13$) і ФЗ ($n = 41$), які приймали безрецептурний препарат Вертігохеель протягом 2 міс. Продемонстровано, що непрацездатність, спричинена запамороченням і хиткістю, яку вимірювали за шкалою ДНІ та вважали первинною кінцевою точкою, вірогідно зменшилася в обох групах через 2 міс. лікування Вертігохеелем. В осіб із ДВП середнє значення ДНІ знизилося на 13,2 бала ($p < 0,001$). У хворих із ФЗ середнє значення ДНІ зменшилося на 12 балів ($p < 0,001$). У 31 та 33 % пацієнтів із ДВП і ФЗ поліпшення становило ≥ 18 балів, що розцінювалося як клінічно значуще.

У пацієнтів із ФЗ спостерігали вірогідне поліпшення таких вторинних кінцевих точок, як ЯЖ, тривога та депресія. У динаміці спостереження у хворих на ДВП не зафіксовано статистично вірогідного поліпшення таких вторинних кінцевих точок, як ЯЖ, постурографія, вестибулярна функція. Відсутність впливу на ЯЖ у пацієнтів із ДВП може бути зумовлена незначною вибіркою ($n = 13$).

Це дослідження серії випадків надало докази того, що лікування протягом 2 міс. препаратом Вертігохеель пацієнтів із ФЗ, ДВП (у яких провідною скаргою є персистуюче запаморочення) може поліпшити стан

хворих. З огляду на неінтервенційний характер випробування докази ефективності, отримані в цьому дослідженні, можуть розглядатися як недостатні для рекомендації щодо рутинного використання Вертігохеелю в клінічній практиці. У хворих на ДВП Вертігохеель може бути доповненням до вестибулярних вправ і загальноприйнятої терапії [23]. Те саме можна сказати щодо лікування ФЗ, хоча бракує результатів добре спланованих плацебо-контрольованих досліджень зі стандартної терапії [24–27].

Загалом дослідження наводить докази клінічної безпеки досліджуваного препарату та обмежені докази (через дизайн дослідження) його ефективності в пацієнтів із персистуючим запамороченням, зумовленим ФЗ або ДВП. Отримані результати заохочують до проведення подальших досліджень, які включають рандомізовані контрольовані дослідження, для доповнення цих реальних доказів.

Висновки

Терапія препаратом Вертігохеель протягом 2 міс. може поліпшити симптоми в пацієнтів із ФЗ або ДВП. Однак слід урахувати обмеження неінтервенційного, обсерваційного дизайну дослідження. Результати цього випробування можуть слугувати підґрунтям для проведення проспективного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з таким самим дозуванням і періодом лікування.

Друкується скорочено

Оригінал статті: Ganeva D. et al. Improvement of vertigo symptoms after 2 months of Vertigoheel treatment: a case series in patients with bilateral vestibulopathy and functional dizziness. Front Neurol. 2023. doi: 10.3389/fneur.2023.1264884

Переклала з англ. Тетяна Можина, газета «Здоров'я України», січень, 2024 ■

ВЕРТИГОХЕЕЛЬ

Лікарські засоби

Дія

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

Показання

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

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

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



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

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

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

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

ПІДТРИМКА
ПОЛЕГШУЄ ЖИТТЯ

 acino



ЕСЦИТАМ® АСИНО

есциталопрам



- ◆ Доведена ефективність при депресіях і тривогах¹⁻⁵
- ◆ Біоеквівалентний оригінальному есциталопраму⁶
- ◆ АНТИДЕПРЕСАНТ № 1 в Україні⁷

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЕСЦИТАМ® АСИНО.

Діюча речовина. Есциталопрам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або 20 мг. Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Фармакологічні властивості. Есциталопрам є антидепресантом, селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, що зумовлює клінічні і фармакологічні ефекти препарату, має високу спорідненість до основного зв'язувального елемента і суміжного з ним алостеричного елемента транспортера серотоніну та не має зовсім або має дуже слабку здатність зв'язуватися з низкою рецепторів, включаючи серотонінові 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-рецептори, дофамінові D₁- та D₂-рецептори, α₁-, α₂-, β-адренергічні рецептори, гістамінові H₁, M-холінорецептори, бензодіазепінові та опіатні рецептори. Показання. Лікування великих депресивних епізодів, панічних розладів з або без агорафобії, соціальних тривожних розладів (соціальна фобія), генералізованих тривожних розладів, обсесивно-компульсивних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до есциталопраму або до інших компонентів препарату, одночасне лікування інгібіторами MAO або пімізидом. Побічні реакції. Нудота, зниження або посилення апетиту, діарея, запор, блювання, сухість у роті, тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо, аноргазмія у жінок, безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор, синусити, позіхання, посилене потовиділення, артралгія, міалгія, розлади еякуляції у чоловіків, імпотенція, втома, пірєксія, збільшення маси тіла, симптом відміни тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України: № UA/15764/01/01, UA/15764/01/02, Наказ МОЗ України № 2405 від 03.11.2021. 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. Інструкція для медичного застосування препарату Есцитам. Р.П. МОЗ України: № UA/15764/01/01, UA/15764/01/02, Наказ МОЗ України № 2405 від 03.11.2021. 2. Boulenger et al. Curr Med Res Opin 2006; 22:1331-4. 3. Khan et al. Clin Drug Invest 2007; 27:481-92. 4. Montgomery et al. Int J Psychopharmacology 2006; 21:297-309. 5. Baldwin et al. Br J Psychiatry 2006; 189:264-1. 6. Bioequivalence Study Number 2007-003996-38, Clin. Report. Dec. 2007, Summary, p. 8. 7. В АТС класі N06A, 1-ше підріччя 2024, UAH роздрібна реалізація Sale out, Україна, база даних «Pharmxplore» © ТОВ «Проксіма Пічерч», 2009-2024.

УДК 159.9:618.2+618.4]:61

Кожина Г.М.¹, Зеленська К.О.¹, Черненко І.О.²¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²Клініка психіатричної допомоги (з палатами для наркологічних хворих) Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» Міністерства оборони України, м. Київ, Україна

Клінічний менеджмент тривожних розладів в умовах повномасштабного вторгнення

Резюме. Мета роботи — розробка й оцінка ефективності системи комплексної терапії тривожних розладів в умовах повномасштабного вторгнення. Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне клініко-психопатологічне й психодіагностичне обстеження 147 хворих на тривожні розлади. Під час роботи була запропонована й апробована комплексна програма терапії тривожних розладів з використанням Есцитаму при генералізованому тривожному розладі та Пароксину при панічному розладі, соціальному тривожному розладі та агорафобії, когнітивно-поведінкової терапії та психоосвіти для усіх хворих з додатковим застосуванням при генералізованому тривожному розладі тренінгів з релаксації, вправ на відновлення дихання та медитацій; при панічному розладі — підтримуючої психотерапії; при соціальному тривожному розладі й агорафобії — експозиційної терапії. Проведене дослідження показало високу ефективність розробленої програми: швидку редукцію тривожної симптоматики, зниження показників тривоги за шкалою тривоги та депресії Гамільтона, зниження рівнів ситуативної та особистісної тривожності за шкалою Спілберґера — Ханіна, вірогідне підвищення показників якості життя і поліпшення функціонування в усіх сферах життя.

Ключові слова: тривога; Есцитам; Пароксин; психотерапія; психоосвіта; якість життя

Вступ

Війна з усіма її проявами — це надпотужний стресовий чинник, який має вплив на психіку людини зараз і впливатиме ще кілька років після того, як бойові дії завершаться [1, 2].

За прогнозами Міністерства охорони здоров'я України, кількість людей, які відчуватимуть негативні наслідки для свого психічного здоров'я, буде зростати з кожним днем. Навіть у тих, хто зміг психологічно впоратися в перші роки повномасштабного вторгнення, може виникнути ментальне виснаження, оскільки адаптація до тривалого перебування в умовах війни також може суттєво вплинути на психічне здоров'я [3, 4].

За оцінками експертів, у майбутньому близько 15 мільйонів українців потребуватимуть психологічної підтримки, з них 3–4 млн потребуватимуть медикаментозного лікування. При цьому психологічної підтримки будуть потребувати 1,8 млн військових і ветеранів, 7 млн осіб старшого віку, близько 4 млн дітей і підлітків. Прогнозована потреба в допомозі з питань психічного здоров'я на первинній ланці медицини — 27 млн звернень [5, 6].

Збройні конфлікти сучасності призводять до появи в постраждалих від бойових дій специфічних симптомів, що виникають через комплексний вплив фізичних, психологічних, інформаційних та інших факторів війни, таких як: загроза життю; імовірність

потрапляння під обстріл чи бомбардування, отримання поранення; загроза втрати або втрата близької людини; повітряна тривога; необхідність перебування в бомбосховищі або правило «двох стін»; суттєва зміна життєвого стереотипу; вимушене переселення; розлучення родин; розрив соціальних зв'язків; руйнування життєвих планів; фінансові труднощі; втрата майна; інформаційний стрес і відчуття небезпеки у відносно спокійних місцях [7, 8].

Деякі експерти вважають, що існує явище «колективної травми», яке є психологічною реакцією на травматичну подію, що впливає на все суспільство. Такі події можуть мати різні наслідки для психічного здоров'я людей, які їх пережили, і приводити до розвитку тривожних розладів, депресії та посттравматичного стресового розладу [9, 10].

У 2023 р. Українським інститутом майбутнього було проведено дослідження «Емоційно-психологічний стан українців», яке показало переважання в більшості українців астеничного і тривожного симптомокомплексів і розладів сну [11].

Проведене у березні 2024 року Gradus Research Company дослідження «Психічне здоров'я та ставлення українців до психологічної допомоги. Хвиля 3» показало переважання в настрої українців тривоги, внутрішньої напруги, втоми й роздратування [12].

Тривога — універсальна психофізіологічна реакція на стресорний вплив, що є першою стадією стресу, але якщо тривога викликає щоденні або часті проблеми в повсякденному житті, то є підстави підозрювати тривожний розлад [13].

Тривожні розлади характеризуються надмірним переживанням страху й тривоги і відповідними порушеннями поведінки, при цьому симптоми настільки виражені, що призводять до значного дистресу або порушень в особистій, сімейній, соціальній, навчальній, професійній та інших важливих сферах функціонування [14].

Дослідження клінічної структури, розробка персоналізованих підходів до діагностики, лікування й профілактики тривожних розладів у людей, які пережили бойові дії, є однією з найважливіших соціальних і медичних проблем нашого суспільства. Це необхідно, оскільки тривожні розлади не лише спричиняють страждання пацієнтів, але й заважають їхньому особистому й соціальному функціонуванню [15–17].

Вищевикладене обумовило актуальність нашого дослідження, метою якого є розробка й оцінка ефективності системи комплексної терапії тривожних розладів в умовах повномасштабного вторгнення.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне обстеження 147 хворих на тривожні розлади обох статей, середній вік $35,6 \pm 4,7$ року. Клінічна структура тривожних розладів була представлена генералізованим тривожним розладом (36,5 % обстежених), панічним розладом (34,9 %), соціальним тривожним розладом (18,2 %) та агорафобією (10,4 %).

Під час роботи використані такі методи дослідження: комплексне клініко-психопатологічне й психодіагностичне обстеження з використанням: опитувальника вираженості психопатологічної симптоматики Symptoms Checklist-90-Revised (SCL-90-R; L.R. Derogatis, 1973, адаптація Н.В. Тарабріної, 2001), шкали Гамільтона для оцінки депресії та тривоги (Hamilton, 1960), шкали самооцінки рівня тривожності Ч.Д. Спілбергера (в адаптації Ю.Л. Ханіна, 1981) та опитувальника якості життя (Mezzich, Cohen, Ruiperez, Liu, Yoon, 1999, у модифікації Н.О. Марути, 2004).

Результати

Клінічна картина генералізованого тривожного розладу представлена стійкою тяжкоконтрольованою тривогою, постійною напруженістю, постійним невинуватим занепокоєнням, порушенням сну, метушливістю.

Панічному розладу властивий раптовий сплеск сильного страху, який досягає піку протягом декількох хвилин.

При соціальному тривожному розладі спостерігається виражений страх або тривога щодо однієї або декількох соціальних ситуацій, у яких людина піддається можливому контролю з боку інших людей.

Агорафобії притаманні виражений страх і тривога щодо двох (або більше) з наступних п'яти ситуацій: використання громадського транспорту, перебування у відкритому просторі (на автостоянках, ринках, мостах) або в закритих приміщеннях (в магазинах, на виставках, у театрах), перебування в натовпі, перебування поза домом наодинці.

У структурі тривожних розладів особливе місце посідають соматичні ознаки тривоги: серцево-судинні: тахікардія, кардіалгія, коливання артеріального тиску, пітливість, відчуття браку повітря, задуха, запаморочення, головний біль, тремор, здригання, парестезії, нудота, сухість у роті, диспепсія, безпричинні субфебрилітет і озноб.

Як свідчать результати дослідження, тривожні розлади воєнного часу мають свою специфіку, їм притаманні: надмірна «токсична» тривога, невинуватим лякливості; надмірна турбота про безпеку, надпильність; кошмарні сновидіння й постійні повторювані думки про травматичні події, пов'язані з війною; песимістичні думки про майбутнє; нездатність отримувати задоволення від діяльності, яка до війни була джерелом радощів; неможливість концентруватися на ресурсах «тут і зараз»; стійка уникаюча поведінка.

Як свідчать результати психодіагностичного дослідження вираженості психопатологічної симптоматики за методикою SCL-90-R, в обстежених хворих відзначаються високі показники за шкалами: тривожності (86,7 % обстежених); obsесивності (64,8 %); фобічної тривоги (69,8 %) і соматизації (55,3 %).

Обстеженим хворим притаманні тяжкий тривожний (75,9 %) і помірний депресивний (57,9 %) епізоди за клінічними шкалами тривоги (HAM-A) і депресії (HAM-D) Гамільтона; високі рівні як ситуативної

(68,9 %), так і особистісної (64,8 %) тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна.

Як показали результати аналізу показників структури якості життя, в обстежених хворих відзначалися низькі показники у сферах: психологічного благополуччя, міжособистісної взаємодії, соціоемоційної підтримки, самореалізації та громадської підтримки.

Клінічний менеджмент тривожних розладів воєнного часу будується на інтегративному підході з огляду на сучасні клінічні настанови (National Institute for Health and Care Excellence; Anxiety Disorders Association of Canada; World Federation of Societies of Biological Psychiatry; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) і передбачає використання фармакотерапії, психотерапії та психоосвіти.

Важливою характеристикою антидепресанту є його доказова база, яка передбачає наявність двох або більше подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень, що свідчать про його ефективність.

З урахуванням рівня доказовості ІА (наявність великих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень і метааналізу кількох рандомізованих контрольованих досліджень) і схвалення FDA (Food and Drug Administration — Управління з нагляду за якістю продуктів і медикаментів США) у нашому дослідженні ми використовували для фармакотерапії тривожних розладів есциталопрам і пароксетин.

Рекомендації Канадської мережі з проблем лікування афективних і тривожних розладів CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) відносять есциталопрам до окремої підгрупи антидепресантів — алостеричні інгібітори зворотного захоплення серотоніну — з огляду на його унікальний механізм дії, обумовлений зв'язуванням як ортостеричних, так і алостеричних ділянок SERT (білка — транспортера серотоніну), що зумовлює більш ефективне інгібування зворотного транспорту серотоніну до пресинаптичного закінчення нейрона, а це призводить до підвищення його позаклітинних рівнів [18, 19]. Ефективність і безпека есциталопраму при лікуванні генералізованого

тривожного розладу доведена в трьох рандомізованих контрольованих дослідженнях [20].

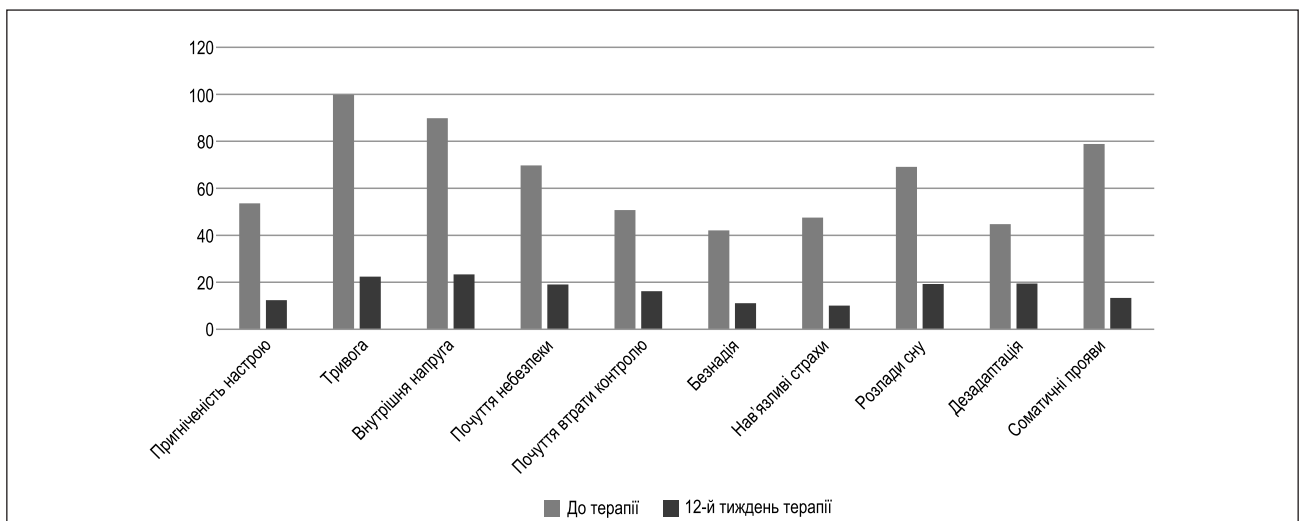
Відомо, що пароксетин має доведену анксиолітичну дію, найбільш виражену серед усіх антидепресантів. Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень показав високу ефективність і добру переносимість пароксетину в терапії дорослих із соціальним тривожним розладом, зокрема, пароксетин був ефективним для полегшення симптомів страху й уникнення і поліпшення соціальної активності [21, 22].

У нашому дослідженні ми використовували Есцитам (есциталопрам) у дозуванні 10–20 мг 1 раз на добу в терапії генералізованого тривожного розладу і Пароксин (пароксетин) у дозуванні 20–40 мг 1 раз на добу в терапії панічного розладу, соціального тривожного розладу й агорафобії.

Психотерапевтичний комплекс включав використання когнітивно-поведінкової терапії для всіх хворих з додатковим застосуванням при генералізованому тривожному розладі тренінгів з релаксації, вправ на відновлення дихання і медитацій; при панічному розладі — підтримуючої психотерапії; при соціальному тривожному розладі й агорафобії — експозиційної терапії.

Важливою складовою терапевтичного комплексу була психоосвіта, спрямована на формування більш адекватного розуміння тривожних і пов'язаних із тривожною соматичних симптомів, навчання навичок оволодіння базовими техніками самопомогі під час виникнення тривожних пароксизмів, інтрузивних сподів, навичок саморегуляції та самоуправління емоційним і фізичним станом.

Як показали результати дослідження, на тлі проведення розробленої комплексної програми терапії тривожних розладів відзначена позитивна динаміка психічного стану, швидка редукція тривожної симптоматики й нівелювання соматичних проявів патологічної тривоги, поліпшення функціонування в усіх сферах життя, а також можливість подолання ситуацій, які раніше викликали емоційний дискомфорт (рис. 1).



Рисунки 1. Динаміка психопатологічної симптоматики на тлі комплексної терапії в обстежених хворих (%)

Таблиця 1. Динаміка тривоги і депресії за шкалою Гамільтона в обстежених хворих (%)

Вираженість тривоги і депресії		До терапії	12-й тиждень терапії
Відсутність	Тривоги	0,0	26,4
	Депресії	5,7	33,4
Легкий епізод	Тривоги	2,0	44,5
	Депресії	22,3	51,2
Помірний епізод	Тривоги	22,1	16,5
	Депресії	57,9	8,6
Тяжкий епізод	Тривоги	75,9	12,6
	Депресії	14,1	6,8

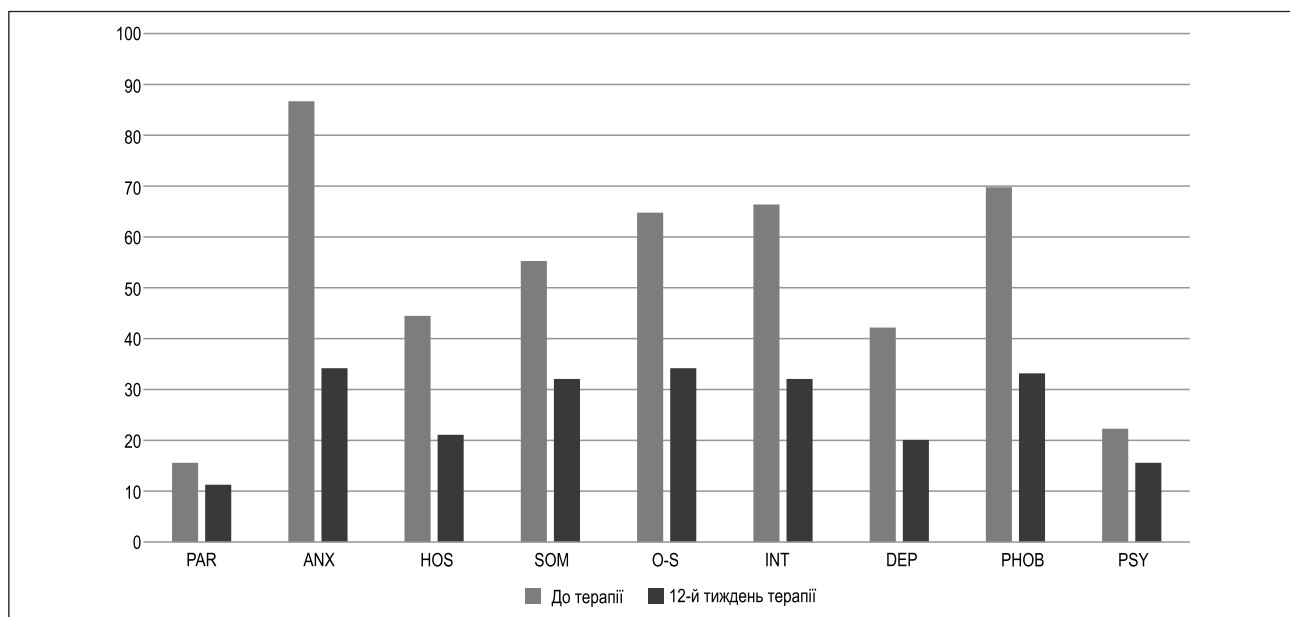


Рисунок 2. Динаміка психопатологічного стану за шкалою SCL-90-R (%)

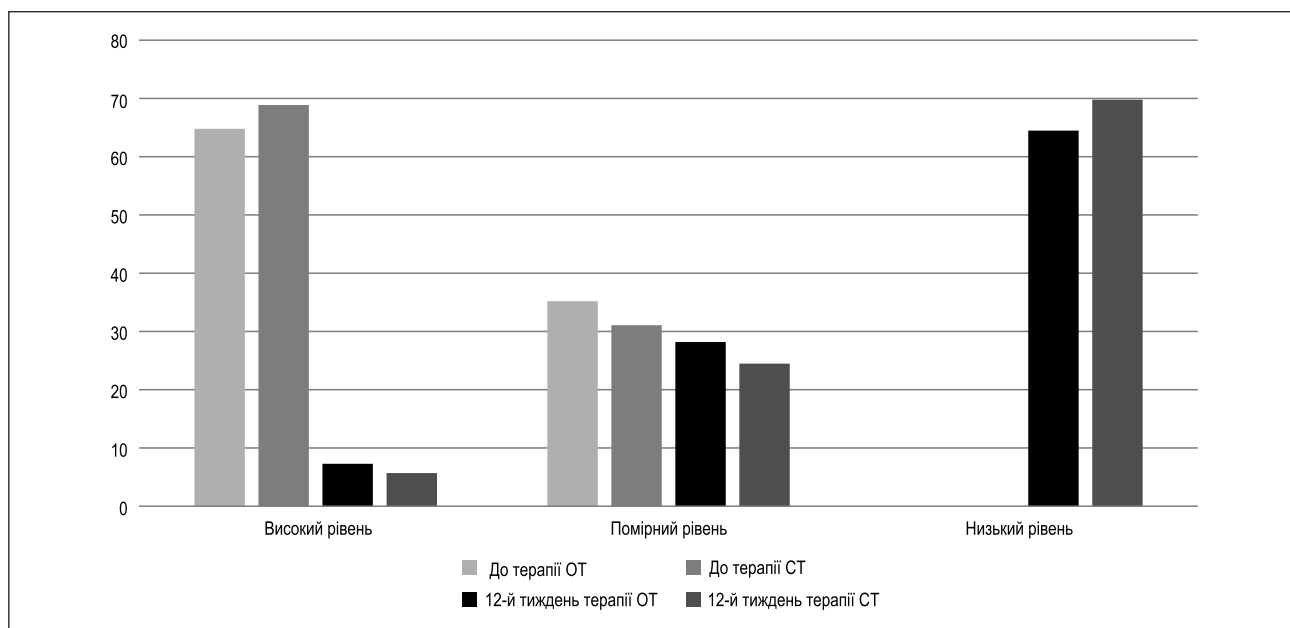


Рисунок 3. Динаміка показників ситуативної (СТ) та особистісної тривоги (ОТ) в обстежених хворих (%)

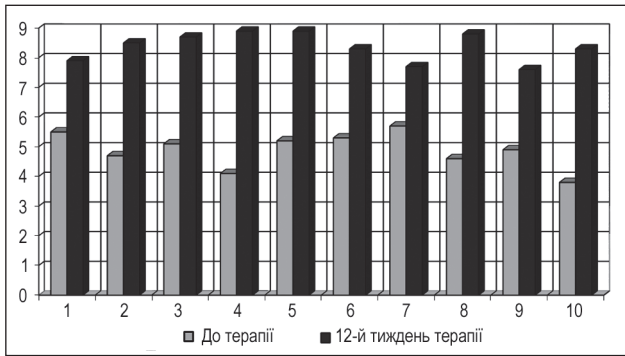


Рисунок 4. Динаміка рівня якості життя у хворих на тлі проведення комплексної терапевтичної програми (%)

Примітки: 1 — фізичне благополуччя; 2 — психологічне благополуччя; 3 — самообслуговування і незалежність дій; 4 — працездатність; 5 — міжособистісна взаємодія; 6 — соціоемоційна підтримка; 7 — громадська і службова підтримка; 8 — особистісна реалізація; 9 — духовна реалізація; 10 — загальне сприйняття якості життя.

Отримані дані підтверджуються результатами психодіагностичного дослідження: у хворих терапевтичної групи спостерігалась позитивна динаміка психопатологічного стану за шкалою Symptom Check List-90-Revised (рис. 2).

На тлі проведеної терапії відзначене вірогідне зниження показників тривоги за шкалою тривоги та депресії Гамільтона — переважання легкого епізоду тривоги (44,5 % обстежених) і депресії (51,2 %) за клінічними шкалами тривоги і депресії Гамільтона (табл. 1).

Як свідчить аналіз вираженості тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна, на тлі терапевтичної програми в обстежених хворих відзначалось переважання низького рівня як особистісної (64,2 % обстежених), так і ситуативної (66,3 %) тривожності (рис. 3).

На тлі проведеної терапевтичної програми в обстежених хворих відзначено вірогідне підвищення показників якості життя за всіма шкалами (рис. 4).

У результаті дослідження було виявлено добру переносимість Есцитаму й Пароксину, невисоку вираженість і частоту побічних ефектів, особливо щодо вищих психічних функцій. Побічні дії Есцитаму, а саме зниження апетиту, головний біль, зниження лібідо, нудота, відзначені в 6,2 % хворих, вони виникали в перші два тижні прийому препарату. Побічні дії Пароксину у вигляді яскравих фантастичних сновидінь, запаморочення, головного болю, позіхань спостерігалися в 5,8 % хворих. Ці побічні ефекти можна вважати передбачуваними (типovими для даного класу препаратів), побічні реакції в переважній більшості спостерігалися на початку терапії, далі відбувалося зниження їх інтенсивності при подальшому лікуванні. У жодному випадку цей факт не спричинив відміни препарату.

Обговорення

У сучасній науковій літературі зустрічається достатня кількість статей щодо лікування депресивних і тривожно-депресивних розладів препаратами з групи

селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, а саме есциталопрамом і пароксетином. Однак обмежена кількість робіт присвячена комплексному лікуванню саме тривожних розладів з використанням есциталопраму або пароксетину, психотерапевтичних і психоосвітніх програм.

Висновки

Отже, отримані під час дослідження дані свідчать про ефективність використання Есцитаму і Пароксину в комплексній терапії тривожних розладів.

Список літератури

1. Українське суспільство в умовах війни. 2022: Колективна монографія. За ред. Є. Головахи, С. Макеєва. Київ: Інститут соціології НАН України, 2022. С. 384-398.
2. Вплив війни на психічне здоров'я — колосальний, — В. Ляшко. <https://www.kmu.gov.ua/news/vpliv-vijni-na-psihichne-zdorovya-kolosalnij-viktor-lyashko>.
3. Орос М.М. Вплив війни на людину. Зміни психіки та характеру в умовах воєнного стану. Український медичний часопис. 2023. № 2(154). DOI: 10.32471/umj.1680-3051.154.241952.
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. № 4(150). DOI: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297.
5. У межах Всеукраїнської програми ментального здоров'я визначили пріоритетні проекти. <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3695613-u-mezah-vseukrainskoi-p...>
6. ПТСТР і загострення хронічних хвороб: як війна впливає на здоров'я українців. <https://www.slovodilo.ua/2022/11/01/infografika/suspilstvo/ptsr-ta-zah...>
7. Хаустова О.О. Тривожно-депресивні розлади в умовах дистресу війни в Україні. Здоров'я України. 2022. № 4. С. 22-24.
8. Rakhman LV, Plevachuk OY, Shpylovyi IV, Dzis MO, Suvalo OB. An anxiety as a response to distress and as a symptom of stress disorders in wartime. *Wlad Lek.* 2022;75(8 pt 1):1882-1887.
9. Фролова Н.В. Феномен колективної травми в контексті сучасного українського досвіду її проживання. *Габітус.* 2023. Вип. 46. С. 199-203.
10. Зливков В.Л., Лукомська С.О., Федан О.В. Психодіагностика особистості у кризових життєвих ситуаціях. К.: Педагогічна думка, 2016. 219 с.
11. Емоційно-психологічний стан українців. <https://uifuture.org/publications/emocijno-psychologichnyj-stan-ukrayincziv%ef%bf%bc/#more-10907>.
12. Психічне здоров'я та ставлення українців до психологічної допомоги під час війни. <https://gradus.app/uk/open-reports/mental-health-and-attitudes-ukrainians-towards-psychological-assistance-during-war>.
13. Охорона психічного здоров'я в умовах війни: у 2 т. Пер. з англ. Київ: Наш формат, 2017. Т. 1. 579 с.
14. Хаустова О.О. Психосоматичні маски тривоги. Український медичний часопис. 2019. № 4(1). С. 53-60. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.132.160744.
15. Маркова М.В. Постстрессова психологічна дезадаптація: закономірності розвитку і специфіка клінічних проявів дезадаптивних станів у окремих специфічних груп населення, вразливих до дії макросоціального стресу. Харків: Мадрид, 2019. 492 с.

16. Огоренко В., Шустерман Т., Ліхолетов Є. Психосоматичний стан цивільних осіб, що зазнали психосоціального стресу в умовах воєнного конфлікту. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2022;7(2):e0702370-e070237064 (S1), S406-S406.

17. Венгер О.П., Мисула Ю.І. Психопатологічна симптоматика у емігрантів та реемігрантів. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2023. № 1. С. 60-67.

18. Міщенко О.Я., Бездітко Н.В. Есциталопрам — антидепресант нової генерації: від наукових даних до практичного використання. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2023. № 1–2 (537–538). С. 34-35.

19. Johansen A, Armand S, Plavén-Sigray P et al. Effects of escitalopram on synaptic density in the healthy human brain: a randomized controlled trial. *Mol Psychiatry*. 2023 Oct; 28(10):4272-4279.

20. Mnie-Filali O, El Mansari M, Scarna H, Zimmer L, Sánchez C, Haddjeri N. L'escitalopram: un inhibiteur sélectif et un modulateur allostérique du transporteur de la sérotonine. *L'Encéphale*. 2007;33(6):965-972.

21. Guaiana G, Meader N, Barbui C, Davies SJ et al. Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Nov 28;11(11):CD012729.

22. Xinyuan Li, Yanbo Hou, Yingying Su, Hongping Liu, Beilin Zhang, Shaokuan Fang. Efficacy and tolerability of paroxetine in adults with social anxiety disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Apr;99(14):e19573.

UA-ESCI-EIM-102024-034

Отримано/Received 12.09.2024

Рецензовано/Revised 14.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2024 ■

Information about authors

Kozhyna Hanna, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: amkozhyyna888@gmail.com

Zelenska Kateryna, PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: zelenskaya135@gmail.com

Chernenko Inna, PhD, doctor of the Psychiatric Clinic (with rooms for drug-addicted) of NMMCC "MMCH" of the Ministry of Defense of Ukraine, lieutenant colonel of medical service, Kyiv, Ukraine; e-mail: Super-passa@ukr.net

H.M. Kozhyna¹, K.O. Zelenska¹, I.O. Chernenko²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Psychiatric Clinic (with rooms for drug-addicted) of National Military Medical Clinical Center "Main Medical Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Clinical management of anxiety disorders in the context of full-scale invasion

Abstract. The purpose of the study is to develop and evaluate the effectiveness of a system of comprehensive therapy for anxiety disorders in the context of a full-scale invasion. To achieve this goal, clinical, psychopathological and psychodiagnostic examination of 147 patients with anxiety disorders was conducted. During the work, a comprehensive treatment programme for anxiety disorders was proposed and tested: using Escitam in generalised anxiety disorder and Paroxin for panic disorder, social anxiety disorder and agoraphobia, cognitive behavioural therapy and psychoeducation for all patients, with the additional use of relaxation training, breathing

exercises and meditation for generalised anxiety disorder; for panic disorder — supportive psychotherapy; for social anxiety disorder and agoraphobia — exposure therapy. The study showed the high effectiveness of the developed programme: rapid reduction of anxiety symptoms, a decrease of anxiety scores on the Hamilton Depression Rating Scale, reduction of situational and personal anxiety levels on the Spielberger-Khanin scale, a significant increase in quality of life and improvement of functioning in all areas of life.

Keywords: anxiety; Escitam; Paroxin; psychotherapy; psychoeducation; quality of life

УДК 616.8–008.615–02:616-001–039.51]–07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1102>

Фітькало О.С.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Особливості діагностики ПТСР у пацієнтів з контузією, ускладненого адиктивною та іншою коморбідною психопатологією

Резюме. Актуальність. Під час мінно-вибухової хвилі (blast traumatic brain injury) головний мозок отримує струс — контузію, яка має віддалені наслідки у вигляді посттравматичного стресового розладу (ПТСР), не завжди діагностується, а відтак не отримує вчасно ефективного лікування. **Мета:** виявлення клінічних специфічних симптомів ПТСР, ускладненого адиктивною та іншою коморбідною патологією, у пацієнтів з контузією. **Матеріали та методи.** У ході дослідження проведено оцінювання клінічної симптоматики ПТСР та визначено частоту певних його клінічних проявів. **Результати.** Так, у комбатантів з ізольованим ПТСР найчастішими проявами були симптоми уникання ($88,66 \pm 2,58 \%$), у половини фіксувались нав'язлива поведінка ($51,33 \pm 4,08 \%$) та надмірне збудження ($50,66 \pm 4,08 \%$), а відстороненість і заціпеніння реєструвались лише у п'ятій частині пацієнтів ($20,66 \pm 3,31 \%$). Військовослужбовці з перенесеною контузією відмічали у себе наявність головного болю — $50,94 \%$, $32,08 \%$ — запаморочення, $66,04 \%$ — періодичного погіршення зору, підвищеної дратівливості — $20,75 \%$, нервозності — $30,19 \%$, апатії — $16,98 \%$ та загальмованості — $11,32 \%$. **Висновки.** Доведено, що навіть легка перенесена мінно-вибухова контузія може призвести до стійких пошкоджень ЦНС, зокрема виражених вегетативних розладів.

Ключові слова: ПТСР; контузія; коморбідна патологія

Вступ

Мінно-вибухова хвиля займає одне із найперших місць за частотою поранень і становить $6,6\text{--}7,1 \%$ від загальної структури бойових травм. Вибухова хвиля безпосередньо впливає на мозок людини, однак не завжди супроводжується механічними пошкодженнями органів та тканин. Під час впливу відбувається поза межне гальмування центральної нервової системи, яке виникає у відповідь на надсильний струс мозку — контузію. Особливу небезпеку для організму та психоемоційного стану становлять повторювані ураження. З високою ймовірністю повторного ураження бійці, отримавши легку черепно-мозкову травму, відлежуються кілька днів і повертаються в зону бойових дій. При цьому патологічні симптоми акумулюються, накопичуються, а організм має все менше можливостей швидко відновитися. Тому саме непролікований

гострий період після контузії в майбутньому має найнебезпечніші наслідки.

Ще за часів Першої світової війни такий стан (тоді відомий як «контузійний шок» або «неврастенія») був визнаний серйозною проблемою. Актуальність проблеми полягає ще й в тому, що дотепер немає чіткого трактування визначення контузії. Патологію, яка виникає у 20% військовослужбовців, одні називають легким струсом мозку, інші контузією або контузійним шоком, легкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ). У пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) часто описаний стан трактують як «військовий невроз» або «контузійний шок». Сьогодні травму, отриману людиною під дією мінно-вибухової хвилі, ще називають акубаротравмою (акустична травма та травма внаслідок тиску). Нині практично немає специфічних біомаркерів для визначення пошкодження,

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

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

Для кореспонденції: Фітькало Олег Степанович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра психіатрії і психотерапії ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: avfitkalo@gmail.com; тел.: +380 (97) 293-76-92; факс: +380 (372) 55-37-54

For correspondence: Oleh Fitkalo, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: avfitkalo@gmail.com; phone: +380 (97) 293-76-92; fax: +380 (372) 55-37-54

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

наявні низький діагностичний поріг та високий рівень коморбідності.

Доведено, що ураження головного мозку часто супроводжується віддаленими наслідками у вигляді ПТСР, який комбінується з «м'якими» баротравмами та поєднує різні кластери симптомів. Згідно з літературними даними нараховують більше ніж 10 тисяч різних комбінацій із 17 симптомів, що часто призводить до встановлення неправильного діагнозу, а відтак — до неефективного лікування [1, 2]. Основні скарги, які супроводжують такий стан пацієнта, це головний біль, порушення рівноваги, запаморочення, шум у вухах, амнезія, слабкість, втома, неспокій, роздратованість, проблеми з пам'яттю та увагою, сном, труднощі з концентрацією, розлади адаптації, тривожність та депресія [3]. Контузія, або черепно-мозкова травма легкого ступеня, часто поєднується з такими психологічними порушеннями, як тривога, відстороненість, флешбеки і дратівливість, що є значущими предикторами ПТСР [5, 6]. Довгострокові наслідки черепно-мозкової травми легкого ступеня можуть мати суттєвий вплив у сімейних взаєминах, відслідковується зниження соціальної активності. Приблизно 58 % бійців, яким встановлено діагноз «контузія», мають надалі низьку соціальну адаптованість, а у 12 % осіб цієї категорії відмічено ознаки повної соціальної дезадаптації з вираженою негативною реакцією на ситуації, непримиренним ставленням до всього довкола, явними реакціями агресії [7, 8]. Таким чином, симптоматика травми надзвичайно широка і, що характерно, її наслідки (лікворо-динамічного удару) часто залишаються непоміченими на початку лікування та доволі відсутні у віддаленому періоді. Тому, з огляду на всі невирішені питання діагностики, лікування та реабілітації постраждалих з мінно-вибуховими пораненнями як у вітчизняній, так і в зарубіжній літературі, стверджуємо, що проблема залишається актуальною та дискусійною.

Мета дослідження: виявлення клінічних специфічних симптомів ПТСР, ускладненого адиктивною та іншою коморбідною патологією, у пацієнтів з контузією.

Матеріали та методи

Робота виконувалась на кафедрі психіатрії та психотерапії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Набір клінічного матеріалу здійснювали впродовж 2015–2024 рр. на клінічних базах: у наркологічному відділенні № 2 Львівського обласного клінічного наркологічного диспансеру; відділенні № 16 Військово-медичного клінічного центру Західного регіону м. Львова, реабілітаційному центрі «Незламні». Критерії включення в дослідження 535 осіб: чоловіки-комбатанти віком 20–60 років з діагностованими ПТСР (F43.1) та алкогольною адикцією, з ознаками психічних та поведінкових розладів; наявність інформованої згоди на участь у дослідженні; задовільний комплаєнс; відсутність критеріїв виключення.

Дослідження проведено із дотриманням Конвенції Ради Європи з прав людини (04.04.1997) та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні

принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини в якості суб'єкта дослідження (1964–2013 рр.). Хід дослідження розглянутий та схвалений комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (початковий протокол дослідження № 10 від 16.12.2019).

Визначення тривожних і депресивних розладів, які, з одного боку, є віддзеркаленням судинних хвороб головного мозку, а з іншого — додатковим чинником афективних (емоційних) порушень, здійснювали з використанням низки валідизованих тестів: тесту Спілбергера — Ханіна з визначенням особистісної та реактивної тривожності; суб'єктивної госпітальної шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety Depression Scale, HADS); об'єктивної шкали депресії Hamilton-21 (Hospital Depression Rating Scale, HDRS) та шкали манії Yang.

Клініко-психопатологічне дослідження базувалося на стандартних підходах до психіатричного та наркологічного обстеження через інтерв'ювання та спостереження з акцентом на виявленні порушень, пов'язаних із вживанням алкоголю (Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), Saunders J.B., Aasland O.G., Babog T.E., 1993; Лінский І.В., Мінко О.І., Артемчук А.П. зі співавт., 2009), що давало можливість комплексно оцінити адиктивний статус.

Акцент ставився на когнітивній сфері (когнітивні й інтелектуально-мнестичні розлади — значне зниження пам'яті, уваги, концентрації та анозогнозія), емоційно-вольовій сфері (астеноневротичні та тривожно-депресивні розлади тощо) та на виявленні загальної неврологічної симптоматики (часті головні болі, запаморочення, загальна слабкість, розлади сну та ін.).

Результати та обговорення

Проведено оцінювання клінічної симптоматики ПТСР та визначено частоту певних його клінічних проявів. Аналіз провідних 4 доменів ПТСР показав, що у комбатантів з ізольованим ПТСР найчастішими проявами були симптоми уникання ($88,66 \pm 2,58 \%$), у половини фіксувались нав'язлива поведінка ($51,33 \pm 4,08 \%$) та надмірне збудження ($50,66 \pm 4,08 \%$), а відстороненість та заціпеніння реєструвались лише у п'ятій частині пацієнтів ($20,66 \pm 3,31 \%$). За усіма цими провідними доменами ПТСР комбатанти з коморбідністю ПТСР та алкогольною адикцією (АА) (основна група 2, ОГ2) істотно не відрізнялись від основної групи 1 (ОГ1), у них так само найчастішими були симптоми уникання ($83,87 \pm 3,30 \%$), нав'язлива поведінка та надмірне збудження фіксувались практично у половині осіб ($45,16 \pm 4,47 \%$ та $52,41 \pm 4,48 \%$), однак частота заціпеніння та відстороненості була вищою у півтора рази, ніж за умов ізольованого перебігу ПТСР ($37,09 \pm 4,34 \%$) (табл. 1).

Цілком очікувано, що частота усіх визначених доменів істотно перевищувала аналогічну у військових КГ, в $17,14 \pm 3,67 \%$ яких було зареєстроване надмірне збудження, тоді як інші домени ПТСР не виявлялись.

Більше половини учасників повідомили про високий рівень вживання алкоголю, споживання тютюно-

Таблиця 1. Провідні домени ізолюваного посттравматичного стресового розладу (ОГ1), поєднаного з алкогольною адикцією (ОГ2), а також у пацієнтів групи порівняння з алкогольною адикцією (ГП) та групи контролю (КГ) (%; M ± m)

Симптоми	ОГ1 n = 150	ОГ2 n = 124	ГП n = 156	КГ n = 105	p
Нав'язлива поведінка	77/150 51,33 ± 4,08 %	56/124 45,16 ± 4,47 %	23/156 14,74 ± 2,83 %	0/105 0 ± 0 %	$p_{\text{ОГ1-КГ}} < 0,001$ $p_{\text{ОГ2-КГ}} < 0,001$ $p_{\text{ГП-КГ}} < 0,05$
Симптоми уникання	133/150 88,66 ± 2,58 %	104/124 83,87 ± 3,30 %	12/15 67,69 ± 2,13 %	0/105 0 ± 0 %	$p_{\text{ОГ1-ГП}} < 0,001$ $p_{\text{ОГ2-ГП}} < 0,001$ $p_{\text{ОГ1-КГ}} < 0,001$ $p_{\text{ОГ2-КГ}} < 0,001$ $p_{\text{ГП-КГ}} < 0,05$
Заціпеніння та відстороненість	31/150 20,66 ± 3,31 %	46/124 37,09 ± 4,34 %	5/156 3,20 ± 1,41 %	0/105 0 ± 0 %	$p_{\text{ОГ1-КГ}} < 0,01$ $p_{\text{ОГ2-КГ}} < 0,01$ $p_{\text{ГП-КГ}} < 0,05$
Надмірне збудження	76/150 50,66 ± 4,08 %	65/124 52,41 ± 4,48 %	56/156 35,89 ± 3,84 %	18/105 17,14 ± 3,67 %	$p_{\text{ОГ1-ГП}} < 0,05$ $p_{\text{ОГ2-ГП}} < 0,05$ $p_{\text{ОГ1-КГ}} < 0,05$ $p_{\text{ОГ2-КГ}} < 0,05$ $p_{\text{ГП-КГ}} < 0,05$

вих виробів, недостатній сон поганої якості, низький рівень рухової активності. Паралельно з'ясовано наявність ПТСР та/або депресії. Зроблено висновок про необхідність корегування способу життя для підвищення здоров'я військовослужбовців.

Істотні відмінності встановлені за проявами когнітивного синдрому та поведінковими реакціями. Зокрема, серед пацієнтів з ПТСР у 45,25 % був виявлений потяг до алкоголю, особливо для зняття напруження та гостроти переживань. Ці пацієнти характеризувались найчастішим утрудненням концентрації уваги ($87,90 \pm 2,93$ %; $p_{\text{ОГ1-ОГ2}} < 0,01$; $p_{\text{ОГ1-ГП}} < 0,01$) та частими проявами відчуття самотності у колі родини, дітей, близьких і друзів серед усіх груп ($58,87 \pm 4,42$ %).

Вегетативний синдром, який характеризує фізіологічні реакції, оцінено за частотою головного болю, швидкої підвищеної втомлюваності, коливань артеріального тиску, запаморочення та нудоти. Встановлено, що $50,94 \pm 6,87$ % досліджуваних (219) відмічали у себе наявність головного болю, $32,08 \pm 6,41$ % (138) відмічали запаморочення, $45,28 \pm 6,84$ % (195) скаржилися на диспептичні розлади, як-от нудота та навіть блювання, $66,04 \pm 6,51$ % (284) відмічали періодичне погіршення зору. За частотою головного болю та швидкої підвищеної втомлюваності ОГ1, ОГ2 та ГП були подібними. Натомість коливання артеріального тиску траплялися найчастіше серед осіб ГП ($55,12 \pm 3,98$ %) та у комбатантів з коморбідним перебігом ПТСР з АА ($44,35 \pm 4,84$ %; $p < 0,05$). Припускаємо, що саме АА призводить до нестабільності артеріального тиску та створює передумови виникнення судинних катастроф. Також ОГ2 (ПТСР + АА) характеризувалась істотно частішим виникненням запаморочень та нудоти порівняно з ОГ1 та ГП ($42,74 \pm 4,44$ % проти $31,33 \pm 2,84$ % та $28,20 \pm 4,04$ %; обидва $p < 0,05$). У середньому фіксувалася наявність 2–3 визначених ознак одночасно. Ха-



Рисунок 1. Частотний профіль виявлення симптомів ПТСР та його клінічних проявів у комбатантів з ізолюваним перебігом ПТСР, поєднанням ПТСР з АА, АА та групи контролю

рактир з'ясованих симптомів дозволяє дійти висновку про погіршення регуляції діяльності основних органів та систем організму, що, відповідно до наявних літературних відомостей, також є характерним для наслідків контузії.

Окрім зазначених симптомів, достатньо значну поширеність мали ознаки загального погіршення здоров'я. Так, $88,02 \pm 5,16$ % (379) скаржилися на загальне стомлення та погіршення працездатності, $88,83 \pm 4,35$ % (382) відмічали погіршення сну, причому $45,35 \pm 6,84$ % (195) характеризували їх як труднощі із засинанням, а $43,25 \pm 6,81$ % (186) — як поверхневий сон, що не дозволяє відновитися працездатності. Це повинно бути оцінено як доказ правильності припущень, зроблених на підставі аналізу відповідних режимних моментів. Достатньо велика кількість респондентів зазначала наявність у себе поведінкових розладів у вигляді підвищеної дратівливості — $20,75 \pm 5,57$ %, нервозності — $30,19 \pm 6,31$ %, апатії — $16,98 \pm 5,16$ % та загальмованості — $11,32 \pm 4,35$ % (рис. 1).

ВИСНОВКИ

Базуючись на передовому світовому досвіді та даних наукової літератури, результатах особистих комплексних досліджень, ми довели, що навіть легка перенесена мінно-вибухова контузія може призвести до стійких пошкоджень ЦНС, зокрема виражених вегетативних розладів.

Динамічні порушення вищих психічних функцій після перенесеної бойової ЧМТ є характерними ознаками травматичних ушкоджень головного мозку, мають складний, неоднорідний характер залежно від ступеня вираженості загальнономозкової симптоматики, ураження кіркових і підкіркових структур і можуть бути підставою для грамотно вибудованої тактики раннього початку реабілітації та комплексної терапії.

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

Інформація про фінансування. Джерело фінансування — власні кошти.

Список літератури

1. Галушка А.М., Подолян Ю.В., Швець А.В., Іванцова Г.В., Ричка О.В. Ретроспективний аналіз поширеності симптомів, характерних для акубаротравми, у поранених та хворих військовослужбовців-учасників АТО (ООС). *Військова медицина України*. 2019. 19 (2). 17-24.

2. Галушка А.М., Швець А.В., Горшков О.О. Особливості бойового травмування, що супроводжувалося акубаротравмою у

військовослужбовців — учасників бойових дій. *Військова медицина України*. 2019. 19 (3). 56-66.

3. Коршняк В.О., Насібуллін Б.А. Сучасні погляди на механізми впливу вибухової хвилі на центральну нервову систему та формування неврологічної симптоматики. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. 6. 139-142.

4. Матвейко О., Кунинець С., Боєрчук О., Романчук В., Яворський А. Засоби фізичного виховання — напрям відновлення боєготовності військовослужбовців після контузії головного мозку. *Український журнал медицини, біології, спорту*. 2019. 4(3). 13-19.

5. Chin DL, Zeber JE. Mental Health Outcomes Among Military Service Members After Severe Injury in Combat and TBI. *Mil Med*. 2020 Jun 8;185(5-6):e711-e718. doi: 10.1093/milmed/usz440.

6. de Oliveira IM, Vila MH, Burgos-Martos FJ, Cancela JM. Physical fitness in Spanish naval cadets. A four-year study. *Int Marit Health*. 2021;72(1):10-17. doi: 10.5603/IMH.2021.0002.

7. Funch O, Hasselstrom HA, Gunnarsson TP. Validation and Practical Applications of Performance in a 6-Min Rowing Test in the Danish Armed Forces. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1395. Doi: 10.3390/ijerph18041395.

8. Stevelink SHAM, Opie E, Pernet D, Gao H, Elliott P, Wessely S, et al. Probable PTSD, depression and anxiety in 40,299 UK police officers and staff: Prevalence, risk factors and associations with blood pressure. *PLOS One*. 2020;15(11):e0240902. doi: 10.1371/journal.pone.0240902.

Отримано/Received 06.08.2024

Рецензовано/Revised 17.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2024

Information about author

Oleh Fitkalo, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: avfitkalo@gmail.com; phone: +380 (97) 293-76-92; fax: +380 (372) 55-37-54; <https://orcid.org/0000-0001-6321-9518>

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.

Information about funding. The source of financing is own funds.

O.S. Fitkalo

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Features of PTSD diagnosis in patients with a concussion complicated by addictive and other comorbid psychopathology

Abstract. Background. During a blast-related traumatic brain injury, the brain sustains a concussion, which has distant consequences in the form of post-traumatic stress disorder (PTSD), is not always diagnosed, and therefore is not managed timely and effectively. The purpose of the study is to identify specific clinical symptoms of PTSD complicated by addictive and other comorbid pathologies in patients with concussion. **Materials and methods.** During the study, the clinical symptoms of PTSD were evaluated, and the frequency of its certain clinical manifestations was determined. **Results.** Thus, in combatants with isolated PTSD, the most frequent manifestations were symptoms of avoidance ($88.66 \pm 2.58 \%$), half of patients reported an obsessive behavior

($51.33 \pm 4.08 \%$) and excessive excitement ($50.66 \pm 4.08 \%$), detachment and numbness were recorded only in a fifth of patients ($20.66 \pm 3.31 \%$). Servicemen with a concussion noted the presence of headache — 50.94 %, dizziness — 32.08 %, periodic deterioration of vision — 66.04 %, increased irritability — 20.75 %, nervousness — 30.19 %, apathy — 16.98 % and retardation — 11.32 %. **Conclusions.** It has been proven that even a slight blast-related traumatic brain injury can lead to persistent damage to the central nervous system, in particular, pronounced autonomic disorders.

Keywords: post-traumatic stress disorder; contusion; comorbid pathology

УДК 616.832-004.2-02:616.831-071.3-073.756.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1103>Негрич Т.І.¹, Паламарчук Ю.О.^{1, 2}¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

Оцінка об'єму структур головного мозку у хворих на розсіяний склероз у дебюті захворювання як маркер радіологічних особливостей його перебігу

Резюме. У статті наведені результати власного дослідження групи пацієнтів із розсіяним склерозом (РС) у дебюті хвороби, яким крім традиційних послідовностей магнітно-резонансної томографії (МРТ) було проведено магнітно-резонансну волюметрію структур головного мозку. МРТ головного мозку є основним методом нейровізуалізації при РС. Обстеження проводиться з застосуванням традиційних МРТ послідовностей (Т1-зважені зображення, Т2-зважені зображення, постконтрастні Т1-зважені зображення), які необхідні для діагностичного підтвердження РС згідно з критеріями Мак-Дональдса, остання редакція яких датується 2017 роком. Окрім того, МРТ є провідним методом для підтвердження загострень РС за допомогою постконтрастних Т1-зважених зображень, оскільки дозволяє оцінити перебіг захворювання. Із розвитком МРТ з'явилася більше можливостей для всебічного обстеження головного мозку при різних патологіях, зокрема РС, завдяки використанню так званих передових (просунутих) методик, однією з яких є волюметрія (визначення об'ємів) структур головного мозку. Проведене дослідження показало, що в групі пацієнтів із РС у дебюті хвороби виявлено статистично вірогідне зменшення об'ємів таламусів і підкіркових структур (лушин і хвостатих ядер) головного мозку порівняно з контрольною групою. На сьогодні немає консенсусу щодо використання передових методик МРТ для діагностики і контролю перебігу РС, однак, на нашу думку, саме такі методики дозволять не лише поліпшити та пришвидшити діагностику РС, а й прогнозувати перебіг хвороби. Такий підхід сприятиме вдосконаленню менеджменту РС та суттєвому поліпшенню якості життя хворих на РС.

Ключові слова: розсіяний склероз; нейровізуалізація; волюметрія головного мозку

Вступ

Розсіяний склероз (РС) — це аутоімунне нейродегенеративне запальне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), при якому внаслідок атаки на мієлінову оболонку нейронів виникають множинні вогнища демієлінізації у білій речовині головного та спинного мозку, а руйнування аксонів призводить до мультифокальних уражень ЦНС. Клінічно це проявляється у

вигляді дефіциту в усіх неврологічних функціональних системах, який може виникати епізодично (як рецидиви) або перебігати з прогресуванням. Ця хвороба є соціальним тягарем для суспільства, оскільки призводить до інвалідизації людей молодого працездатного віку [1–3]. Етіологія захворювання до кінця не встановлена, проте однією з гіпотез її виникнення є імуноопосередкований запальний процес внаслідок активації гумораль-

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

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

Для кореспонденції: Паламарчук Юрій Олександрович, лікар-рентгенолог вищої категорії, МВА, завідувач радіологічного відділення, Медичний центр Святої Параскеви, вул. Софії Яблонської, 7, м. Львів, 79019, Україна; e-mail: yuriy.palamarchuk@paraskeva.eu; тел.: +380 (97) 334-47-59; асистент кафедри променевої діагностики ФПДО, аспірант кафедри неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна

For correspondence: Yuriy Palamarchuk, MD, MBA, Radiologist of the Highest Category, Head of the Radiology Department, Saint Paraskeva Medical Center, Sophia Yablonska st., 7, Lviv, 79019, Ukraine; e-mail: yuriy.palamarchuk@paraskeva.eu; phone: +380 (97) 334-47-59; Assistant at the Department of X-Ray Diagnostics, PhD-student at the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine

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

ної та клітинної імунної відповіді, яка призводить до загибелі аксонів та появи множинних вогнищ у білій речовині [4]. Патогенез РС також залишається до кінця не з'ясованим.

Кількість пацієнтів із РС у світі зросла з 2,3 млн у 2013 р. до 2,8 млн у 2020 р. Станом на 2020 рік в Україні налічувалося 20 924 особи, яким було встановлено діагноз РС. Частка хворих на РС жінок в Україні становить 67 %, чоловіків — 33 %, що збігається зі світовою статистикою. Кількість нових випадків РС на рік в Україні становить 3,7 на 100 тис. населення. Для порівняння: у Польщі цей показник становить 4,5 випадку на 100 тис. населення в рік, Німеччині — 17,6, Чехії — 6,5, Канаді — 12,2, Норвегії — 11,0, США — 7,9. При встановленні первинного діагнозу РС в Україні найчастіше відзначають такі типи перебігу: рецидивуючий (90 %) та первинно-прогресуючий (10 %) [5, 6].

Імунологічні методи за останній час посіли провідне місце в діагностиці РС [7]. Водночас вказують на важливе значення магнітно-резонансної томографії (МРТ) як провідного методу нейровізуалізації при встановленні діагнозу РС та моніторингу ефективності призначеного лікування. На сьогодні чітко визначена діагностична роль МРТ при РС на основі критеріїв Мак-Дональда з використанням традиційних послідовностей (T2-зважені зображення, T2 weight images (WI); зображення, зважені за протонною щільністю, PD WI; T1-зважені зображення, T1 WI; зображення, з пригніченням МР-сигналу від рідини, FLAIR; постконтрастні T1-зважені зображення, post Gd T1 WI), останнє оновлення яких відбулося 2017 року. Критерії Мак-Дональда дають чіткі настанови з приводу встановлення діагнозу й оцінки прогресування РС [8]. Однак із розвитком можливостей МРТ виконано багато спроб використати передові (просунуті) методики МРТ (Advance MRI Technics) не лише для оцінки прогресування хвороби, але й прогнозування швидкості й тяжкості перебігу РС. Однією з таких методик є волюметрія головного мозку (Brain Volumetry) [9, 10]. Проте ще й досі не визначено прогностичні можливості морфометричних індексів головного мозку при РС, особливо в дебюті. Тому їх роль потребує уточнення. Окрім того, велике зацікавлення становить дослідження кореляції зміни об'єму структур головного мозку в дебюті захворювання як діагностичного чинника РС, з одного боку, і предиктора прогресування хвороби — з іншого, якщо такі зміни можливо дослідити.

Мета: дослідити можливості підвищення ефективності ранньої діагностики розсіяного склерозу шляхом встановлення змін показників волюметрії для групи хворих на РС у структурах головного мозку порівняно з контрольною групою.

Матеріали та методи

Усі обстеження, що проводилися в рамках цієї роботи, були схвалені комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів

біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей». З метою оцінки структурних змін головного мозку хворих на РС, а саме задля визначення типу та вираженості атрофії, усім обстеженим була проведена магнітно-резонансна томографія головного мозку. У процесі виконання дослідження пропрацьовано та запроваджено модифіковану для ранньої МРТ-діагностики РС методику з використанням апарата Siemens Magnetom AMIRA A Tim+Dot System, напруженість магнітного поля 1,5 Т. Сертифікат відповідності № UA.101.MD.3.0473-22.01, термін дії до 11.05.2026. Оцінка об'єму структур головного мозку здійснювалася за допомогою сервісу volBrain, з використанням 3D T1-зважених зображень з анонімізацією та оцінкою об'єму структур головного мозку (www.volbrain.net). Радіологічна оцінка виявлених змін проводилася з використанням програмного забезпечення RadiAnt DICOM Viewer (www.radiantviewer.com).

Результати та обговорення

У ході проведеного дослідження було задіяно 20 хворих на розсіяний склероз (РС) у дебюті захворювання та 20 осіб контрольної групи. Пацієнти основної групи були відібрані за критеріями включення/виключення. Середній вік обстежених становив $30,05 \pm 8,01$ року. Із них 13 жінок, 7 чоловіків, співвідношення між жінками та чоловіками становило 1,8 : 1,0. Зміни об'єму структур головного мозку у хворих на РС у дебюті захворювання під час обстеження за допомогою МРТ було використано як маркер радіологічних особливостей перебігу розсіяного склерозу. Згідно з анамнезом усіх респондентів перші клінічні ознаки захворювання розпочалися менше ніж за рік до моменту обстеження. За структурою неврологічної симптоматики серед усіх обстежених перші рангові місця займали рухові розлади (23,4 %), зорові порушення (20,6 %) та сенсорні розлади (20,8 %). Серед домінуючих симптомів дебюту РС у 9 осіб був ретроульбарний неврит, у 7 — пірамідний синдром, а у 4 — мозочковий.

У табл. 1 наведено дані про зміни макропоказників волюметрії структур екстрапірамідної системи півкуль головного мозку у хворих на РС порівняно з контрольною групою.

Аналізуючи дані табл. 1, виявили вірогідні зміни показників волюметрії головного мозку у хворих на РС порівняно з контрольною групою. Ці відмінності спостерігалися у базальних ядрах і таламусі.

Середнє арифметичне значення загального об'єму хвостатих ядер становило $6,51 \pm 0,78$ см³ у хворих на РС і було вірогідно нижче за такий у контрольній групі: $7,15 \pm 0,70$ см³ ($p = 0,01$). Вірогідна різниця виявлена як для правого, так і для лівого хвостатих ядер: для правого середнє значення становило $3,27 \pm 0,40$ см³ порівняно з $3,57 \pm 0,35$ см³ у контрольній групі ($p = 0,01$); для лівого — $3,24 \pm 0,39$ см³ порівняно з $3,57 \pm 0,36$ см³ у контрольній групі ($p = 0,01$). Середній загальний об'єм лущини у досліджуваній групі становив $7,87 \pm 0,79$ см³ та був вірогідно меншим, ніж у контрольній групі — $8,44 \pm 0,75$ см³ ($p = 0,02$). Вірогідне зменшення середньо-

арифметичних показників волюметрії простежувалося як для правої, так і для лівої ділянки цієї сірої речовини (рис. 1).

В усіх відділах стріарної системи (хвостате ядро та лушпина) показники волюметрії у групі хворих на РС були меншими за такі у контрольній групі, і ця відмінність була статистично значущою.

ВИСНОВКИ

Волюметрія головного мозку як нова інноваційна методика МРТ в обраному нами дослідженні дала змогу дослідити структурні особливості патологічних змін, що відбуваються у головному мозку хворих на РС вже на етапі появи перших клінічних симптомів цього захворювання.

Таблиця 1. Зміни середніх значень макропоказників волюметрії структур екстрапірамідної системи півкуль головного мозку у хворих на РС порівняно з контрольною групою

Показник	Група	Результат	p
Хвостате ядро, см ³	Хворі на РС	6,51 ± 0,78	0,01
	Контрольна	7,15 ± 0,70	
Хвостате ядро, %	Хворі на РС	0,45 ± 0,07	0,01
	Контрольна	0,51 ± 0,05	
Хвостате ядро праве, см ³	Хворі на РС	3,27 ± 0,40	0,01
	Контрольна	3,57 ± 0,35	
Хвостате ядро праве, %	Хворі на РС	0,23 ± 0,04	0,02
	Контрольна	0,25 ± 0,02	
Хвостате ядро ліве, см ³	Хворі на РС	3,24 ± 0,39	0,01
	Контрольна	3,57 ± 0,36	
Хвостате ядро ліве, %	Хворі на РС	0,23 ± 0,04	0,01
	Контрольна	0,25 ± 0,02	
Лушпина, см ³	Хворі на РС	7,87 ± 0,79	0,02
	Контрольна	8,44 ± 0,75	
Лушпина, %	Хворі на РС	0,55 ± 0,07	0,02
	Контрольна	0,60 ± 0,06	
Лушпина права, см ³	Хворі на РС	3,94 ± 0,38	0,02
	Контрольна	4,23 ± 0,37	
Лушпина права, %	Хворі на РС	0,27 ± 0,03	0,02
	Контрольна	0,30 ± 0,03	
Лушпина ліва, см ³	Хворі на РС	3,94 ± 0,41	0,03
	Контрольна	4,21 ± 0,40	
Лушпина ліва, %	Хворі на РС	0,27 ± 0,04	0,03
	Контрольна	0,30 ± 0,03	
Бліда куля, см ³	Хворі на РС	2,45 ± 0,28	0,23
	Контрольна	2,35 ± 0,28	
Бліда куля, %	Хворі на РС	0,17 ± 0,02	0,41
	Контрольна	0,17 ± 0,02	
Бліда куля права, см ³	Хворі на РС	1,20 ± 0,14	0,29
	Контрольна	1,15 ± 0,14	
Бліда куля права, %	Хворі на РС	0,08 ± 0,01	0,64
	Контрольна	0,08 ± 0,01	
Бліда куля ліва, см ³	Хворі на РС	1,26 ± 0,14	0,20
	Контрольна	1,20 ± 0,14	
Бліда куля ліва, %	Хворі на РС	0,09 (0,08; 0,09)	0,39
	Контрольна	0,08 (0,08; 0,09)	

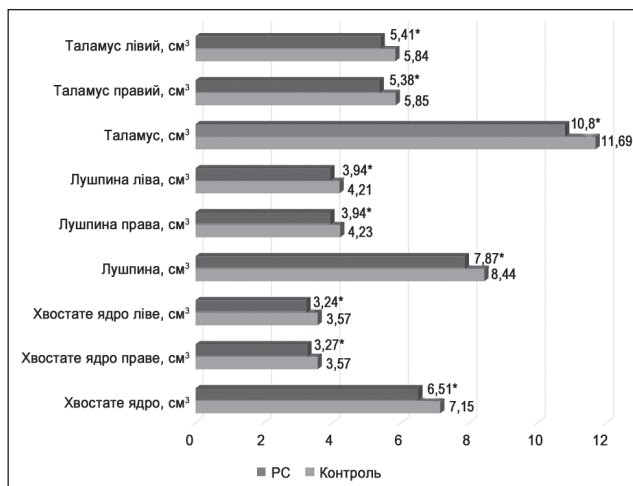


Рисунок 1. Порівняння середніх значень волюметрії зорового горба та підкіркових ядер головного мозку у групі хворих на РС та контрольній групі, см³

Примітка: * – вірогідна різниця показників між групами ($p < 0,05$).

Встановлено вірогідне зменшення показників волюметрії головного мозку для групи хворих на РС у таламусі та підкіркових утвореннях (хвостатих ядрах, лушпинах) порівняно з такими ж показниками контрольної групи. З отриманих результатів видно, що патологічний процес може впливати на зменшення об'єму підкіркових структур, які при візуалізації традиційними методиками МРТ вважаються інтактними.

Варто зауважити, що мінімальні зміни в паренхімі головного мозку можуть бути компенсовані резервами, що перешкоджає за таких умов встановити конкретну кореляцію між візуалізованими змінами на МРТ і клінічними ознаками та симптомами, які спостерігаються у пацієнта.

Однак, на наше переконання, виявлення зменшення структур головного мозку поряд із кількісними показниками уражень у дебюті хвороби при проведених МРТ головного мозку можуть допомогти визначити динаміку й тяжкість перебігу РС. Це питання потребує глибшого дослідження в майбутньому.

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

Список літератури

- Miljkovic D, Spasojevic I. Multiple sclerosis: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(18):2286-2234.
- Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum- Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien.
- Чуприна Г.М. Розсіяний склероз: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування (клінічна лекція). Східно-європейський неврологічний журнал. 2016. № 1 (7). С. 18-26.
- Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8:a028936.
- The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020).
- www.umj.com.ua/uk/publikatsia-237930-rozsiyanij-skleroz-v-ukrayini.
- Nehrych NO, Nehrych TI, Myronovskyi SL at al. Blood serum 48 kDa form of unconventional myosin 1c characterizes the early stage of multiple sclerosis. *Запорозький медичний журнал*. 2018. 20. № 4. С. 538-542.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F at al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Meijboom R, York EN, Kampaite A at al. Patterns of brain atrophy in recently-diagnosed relapsing multiple sclerosis. *FutureMS Consortium. PLoS One*. 2023 Jul 28;18(7):e0288967. doi: 10.1371/journal.pone.0288967.
- Stulik J, Kerkovsky M, Kuhn M at al. Evaluating Magnetic Resonance Diffusion Properties Together with Brain Volumetry May Predict Progression to Multiple Sclerosis. *Acad Radiol*. 2022 Oct;29(10):1493-1501. doi: 10.1016/j.acra.2021.12.015.

Отримано/Received 04.08.2024

Рецензовано/Revised 15.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.08.2024

Information about authors

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>

Yuriy Palamarchuk, MD, MBA, Radiologist of the Highest Category, Head of the Radiology Department, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: yuriy.palamarchuk@paraskeva.eu; phone: +380 (97) 334-47-59; Assistant at the Department of X-Ray Diagnostics, PhD-student at the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-2099-8172>

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.

T.I. Nehrych¹, Yu.O. Palamarchuk^{1, 2}

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

Evaluation of the volume of brain structures in patients with multiple sclerosis at the disease onset as a marker of radiological specificities of its course

Abstract. The article presents the results of own study of a group of patients with multiple sclerosis (MS) at the disease onset who, in addition to traditional magnetic resonance imaging

(MRI) sequences, underwent magnetic resonance volumetry of brain structures. Brain MRI is the main method of neuroimaging in MS. The examination is performed with the use of

traditional MRI sequences (T1-weighted images, T2-weighted images, post-contrast T1-weighted images), which are necessary for the diagnostic confirmation of MS according to the McDonald criteria whose latest version was revised in 2017. In addition, MRI is the leading method for confirming MS exacerbations using postcontrast T1-weighted images, allowing for the assessment of the disease course. With the development of MRI, there are more opportunities for a comprehensive examination of the brain in various pathologies, including MS, through the use of so-called advanced techniques, one of which is volumetry (volume determination) of brain structures. The

study conducted showed that in the group of patients with MS, at its onset, a statistically significant decrease in the volume of the thalamus and subcortical structures (putamen and nucleus caudatus) was found compared to the control group. Currently, there is no consensus on the use of advanced MRI techniques for the diagnosis and monitoring of MS, but we believe that such means will not only improve and speed up the diagnosis of MS, but also predict its course. This approach will improve the management of MS and significantly increase the quality of life of MS patients.

Keywords: multiple sclerosis; neuroimaging; brain volumetry

УДК 616.85-06:616.89

Чабан О.С., Сінькевич І.С.

Навчально-науковий інститут психічного здоров'я Національного медичного університету

ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Клінічна лікарня № 1 на залізничному транспорті, м. Київ, Україна

Емоційні розлади та когнітивні порушення: можливості корекції

Резюме. На фоні життя в умовах хронічного стресу, збільшення тривалості життя збільшується відсоток осіб, що страждають на когнітивне зниження. Доведено, що дорослі особи, які страждають від хронічного стресу, демонструють гірші результати в деяких когнітивних тестах порівняно зі здоровими особами контрольних груп. Доведений послідовний зв'язок між хронічним стресом і патологічним старінням мозку. Дослідження впливу препарату Тіоцетам® Форте, таблетки, виробництва ПАТ «Київмедпрепарат», Україна (корпорація «Артеріум»), на когнітивні здібності пацієнтів із соматичною та психіатричною патологією продемонструвало, що Тіоцетам® Форте поліпшує показники ефективності, психічної стійкості, швидкості обробки інформації, когнітивної гнучкості, візуально-моторної координації уваги, концентрації та пам'яті.

Ключові слова: когнітивні порушення; хронічний стрес; емоційні розлади; когнітивне зниження; Тіоцетам® Форте

З огляду на те, що тривалість життя населення збільшується, зростає частка дорослого населення та людей похилого віку у популяції, з часом дедалі більше людей страждатимуть від когнітивного зниження, тому прогнозування та раннє запобігання когнітивному зниженню стає надзвичайно важливим, оскільки це значно впливає на якість життя та самостійність людини [1]. Тривалий стрес, до якого наразі схильна велика частка людської популяції, є потенційним фактором ризику зниження когнітивних функцій. Хронічний стрес може негативно впливати на здоров'я мозку та когнітивне функціонування за допомогою двох механізмів: опосередковано через інші пов'язані зі стресом розлади та поведінку [2, 3] і безпосередньо через вплив стресу на мозок. Хронічний психологічний стрес викликає тривалу активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи із вивільненням глюкокортикоїдів, як-от кортизол, наднирковими залозами. Згідно з гіпотезою глюкокортикоїдного каскаду [4], численні дослідження як на тваринах, так і на людях показали, що тривале підвищення кортизолу пов'язане з атрофією гіпо-

кампа, руйнуванням дендритів і синаптичних закінчень нейронів, зниженням когнітивних функцій та порушеннями пам'яті [5–9]. Серед соматичних причин погіршення когнітивних функцій найчастіше зустрічаються інсульти, нейродегенеративні захворювання, судинні захворювання головного мозку, енцефалопатії різного генезу, зокрема метаболічного, постконтузійні стани. Однак у більшій частині популяції саме хронічний стрес викликає більшість випадків когнітивного зниження. Дослідження показують, що стрес справляє багаторазовий негативний вплив на нервову систему людини, у результаті чого відбуваються структурні зміни в окремих ділянках мозку [9]. В умовах хронічного стресу виявлено атрофію мозку та зменшення його об'єму й маси. За останні кілька десятиліть роль лімбічної системи, зокрема гіпокампа, і префронтальної кори в адаптації до стресу активно досліджується та обговорюється. Отримані дані підтвердили участь зазначених структур головного мозку у розвитку когнітивної дисфункції в умовах стресу [10–12]. У стресових ситуаціях гіпофіз і кора надниркових за-

лоз виділяють гормони, які мають вирішальне значення для здатності протистояти стресовим умовам, а також відіграють важливу роль у поведінці, пам'яті та пізнанні [13]. Гіпокамп є найважливішою ланкою між різними структурами мозку в перетворенні короточасної пам'яті в довготривалу. Результати дослідження Б.С. Мак'юн показали, що стрес може викликати функціональні та структурні зміни в гіпокампі, які призводять до атрофії та порушення нейрогенезу [14]. Крім того, хронічний стрес спричиняє підвищення концентрації кортизолу в плазмі крові, що може призвести до руйнування дендритів і синаптичних закінчень нейронів [14]. Встановлено, що високі концентрації глюкокортикостероїдів у плазмі протягом тривалого часу можуть викликати атрофію гіпокампа, що призводить до погіршення пам'яті [15]. Дорослі особи, які страждають від виснаження, пов'язаного з хронічним стресом [11] або посттравматичним стресовим розладом [12], демонструють гірші результати в деяких когнітивних тестах порівняно зі здоровими особами контрольних груп. Крім того, існує послідовний зв'язок між хронічним стресом і патологічним старінням мозку, до того ж стрес є добре встановленим провісником деменції [16–18].

З усіх проведених досліджень для виявлення кореляції хронічного стресу з когнітивним зниженням одним із найповніших виявилось дослідження Dinne Skjærlund Christensen, Ellen Garde, Hartwig Roman Siebner, Erik Lykke Mortensen, які оцінювали кореляцію між хронічним стресом та когнітивним зниженням у пацієнтів декількох вікових груп. Вибірка складалася з 292 членів Копенгагенської перинатальної когорти (1959–1961) з продовженням участі у двох подальших дослідженнях. Когнітивні здібності оцінювали в молодому (у середньому 27 років) і середньому віці (у середньому 56 років) за допомогою повної шкали інтелекту дорослих Векслера, а сприйнятий стрес вимірювали в середньому віці за допомогою шкали сприйнятого стресу. Зв'язок сприйнятого стресу середнього віку зі зниженням вербального, продуктивного та повномасштабного IQ оцінювали в множинних регресійних моделях на основі оцінки повної інформації максимальної ймовірності. Результати показали середнє зниження показника IQ до 2,42 (вербальний IQ) та 8,87 (продуктивний IQ). Підсумовуючи результати, дослідники виявили негативний зв'язок стресу з когнітивними здібностями в обох вікових групах.

З метою дослідження фармакологічних можливостей поліпшення когнітивних здібностей пацієнтів із соматичною та психіатричною патологією ми дослідили препарат Тіоцетам® Форте, таблетки, виробництва ПАТ «Київмедпрепарат», Україна (корпорація «Артеріум»), провели огляд літератури щодо його фармакологічних властивостей, ознайомились з клінічними дослідженнями з використанням препарату та провели власне рандомізоване клінічне дослідження на базі відділення психоневрології Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1.



Рисунок 1. Показники тесту Шульте у пацієнтів після прийому Тіоцетам® Форте

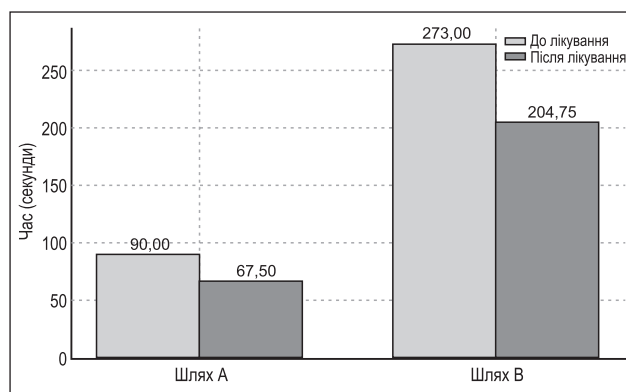


Рисунок 2. Результати тесту прокладання шляху

У відділенні психоневрології проводилось рандомізоване контрольоване дослідження, у якому препарат Тіоцетам® Форте приймали 40 пацієнтів віком від 18 до 65 років протягом 30 днів. У дослідженні вивчали вплив препарату Тіоцетам® Форте на пацієнтів з хронічним стресом та зниженням когнітивних функцій. Метою дослідження було визначити ефективність препарату в лікуванні пацієнтів з хронічним стресом та зниженням когнітивних функцій. Пацієнтів було розділено на 2 групи: експериментальну, пацієнти якої приймали Тіоцетам® Форте (40 осіб), та контрольну групу, пацієнти якої приймали стандартне лікування без препарату Тіоцетам® Форте (40 осіб). Препарат приймали пацієнти з хронічним стресом, когнітивним зниженням. Критеріями включення були: скарги на хронічний стрес, об'єктивні порушення когнітивної сфери, когнітивні порушення за результатами тесту МоСА (Montreal Cognitive Assessment), тесту Шульте, тесту прокладання шляху (Trail Making Test), PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), шкали Хомса і Page, тесту 10 слів. Критеріями виключення були: тяжкі супутні захворювання, наявність хронічних або гострих захворювань, що можуть вплинути на результати (наприклад, онкологічні, серцево-судинні захворювання, гостре

порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом, гостра ниркова недостатність, термінальна стадія ниркової недостатності, хорея Хантінгтона тощо), вживання інших когнітивних препаратів, інші лікарські засоби, що можуть впливати на когнітивні функції, психотичні розлади, наявність психотичних розладів, які можуть ускладнювати інтерпретацію результатів дослідження, зловживання психоактивними речовинами, залежність від наркотиків або алкоголю, підвищена чутливість до пірацетаму або похідних піролідону та/або до тіазотної кислоти, а також до будь-якого іншого компонента препарату. Інструментами контролю були PHQ-9 (оцінка симптомів депресії), HADS (вимірювання рівня тривоги та депресії), шкала Хомса і Page (оцінка рівня стресу), МоСА (визначення когнітивних функцій), тест 10 слів (оцінка пам'яті), Шульте (оцінка уваги та концентрації), тест прокладання шляху (дослідження когнітивних функцій). Пацієнти приймали по 2–3 таблетки препарату на добу залежно від когнітивних порушень. У двох пацієнтів було виявлено алергічну реакцію на Тіоцетам® Форте.

Після закінчення курсу лікування препаратом Тіоцетам® Форте показники ефективності роботи за тестом Шульте у пацієнтів експериментальної групи зросли на 17 %, ступінь впрацьованості поліпшився на 15 %, показники психічної стійкості — на 6 %. У пацієнтів контрольної групи показники не змінилися (рис. 1).

Тест прокладання шляху: до початку прийому препарату пацієнти проходили шлях А та шлях В. По шляху А у 30 % пацієнтів показник був більше ніж 90 секунд, у 80 % пацієнтів — більше ніж 78 секунд. По шляху В показник був у 75 % більше ніж 273 секунди, у 10 % — більше ніж 3 хвилини та у 15 % — більше ніж 75 секунд. Через 30 днів прийому препарату показники поліпшились у пацієнтів експериментальної групи на 25 %. У пацієнтів контрольної групи показники не змінилися (рис. 2).

При порівнянні значень МоСА у середньому бал пацієнта експериментальної групи зріс на 1,1 % від попереднього. У пацієнтів контрольної групи показник за МоСА був без змін.

Фармакологічний ефект препарату Тіоцетам® Форте обумовлений взаємопотенціюючою дією тіазотної кислоти та пірацетаму. Препарат належить до групи цереброактивних засобів, має протиішемічні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі та ноотропні властивості. Препарат поліпшує інтегративну та когнітивну діяльність мозку, підвищує ефективність процесу навчання, усуває симптоми амнезії, поліпшує показники короточасної та довготривалої пам'яті. Препарат здатний прискорити окиснення глюкози в реакціях аеробного і анаеробного окиснення, нормалізувати біоенергетичні процеси, підвищити рівень АТФ, стабілізувати метаболізм у тканинах мозку. Тіоцетам® Форте гальмує шляхи утворення активних форм кисню, реактивує антиоксидантну систему ферментів, особливо супероксиддисмутази, гальмує

вільнорадикальні процеси в мозку при ішемії, поліпшує реологічні властивості крові шляхом активації фібринолітичної системи, стабілізує і зменшує відповідно зони некрозу та ішемії.

Висновки

Таким чином, зважаючи на склад та фармакологічні властивості, препарат Тіоцетам® Форте належить до групи цереброактивних засобів, має протиішемічні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі та ноотропні властивості. Тіоцетам® Форте поліпшує інтегративну та когнітивну діяльність мозку, підвищує ефективність процесу навчання, сприяє усуненню симптомів амнезії, поліпшує показники короткотривалої та довготривалої пам'яті.

За результатами дослідження, проведеного у відділенні психоневрології Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1, нами було виявлено позитивну кореляцію між прийомом препарату Тіоцетам® Форте та поліпшенням когнітивних функцій у пацієнтів з когнітивним зниженням на тлі хронічного стресу. Було виявлено, що Тіоцетам® Форте поліпшує показники ефективності, психічної стійкості, швидкості обробки інформації, когнітивної гнучкості, візуально-моторної координації уваги, концентрації та пам'яті.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Gouhie FA, Barbosa KO, Cruz ABR, Wellichan MM, Zampolli TM. Cognitive effects of piracetam in adults with memory impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2024 Aug;243:108358. doi: 10.1016/j.clineuro.2024.108358. Epub 2024 May 31. PMID: 38878641.
- Feigin VL, Vos T, Nichols E, Owolabi MO, Carroll WM, Dichgans M, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *The Lancet Neurology.* 2020;19, Iss. 3:255-265. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30411-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30411-9).
- Rafnsson SB, Deary IJ, Smith FB, Whiteman MC, Fowkes FGR. Cardiovascular diseases and decline in cognitive function in an elderly community population: the Edinburgh artery study. *Psychosom Med.* 2007;69(5):425-34.
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev.* 1986;7(3):284-301.
- Gianaros PJ, Jennings JR, Sheu LK, Greer PJ, Kuller LH, Matthews KA. Prospective reports of chronic life stress predict decreased grey matter volume in the hippocampus. *NeuroImage.* 2007;35(2):795-803.
- Lupien SJ, Fiocco A, Wan N, Maheu F, Lord C, Schramek T, et al. Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(3):225-42.
- Lupien SJ, Fiocco A, Wan N, Maheu F, Lord C, Schramek T, et al. Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(3):225-42.
- Franz CE, O'Brien RC, Hauger RL, Mendoza SP, Panizon MS, Prom-Wormley E, et al. Cross-sectional and 35-year longitudinal assessment of salivary cortisol and cognitive functioning:

The Vietnam Era Twin Study of Aging. Psychoneuroendocrinology. 2011;36(7):1040-52.

9. MacLulich AMJ, Deary IJ, Starr JM, Ferguson KJ, Wardlaw JM, Seckl JR. Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology. 2005;30(5):505-15.*

10. Oumohand SE, Ward DD, Boenniger MM, Merten N, Kirschbaum C, Bretelet MMB. Perceived stress but not hair cortisol concentration is related to adult cognitive performance. *Psychoneuroendocrinology. 2020;121:104810.*

11. VonDras DD, Powless MR, Olson AK, Wheeler D, Snudden AL. Differential effects of everyday stress on the episodic memory test performances of young, mid-life, and older adults. *Aging Ment Health. 2005;9(1):60-70.*

12. Chen Y, Liang Y, Zhang W, Crawford JC, Sakel KL, Dong X. Perceived stress and cognitive decline in Chinese-American older adults. *J Am Geriatr Soc. 2019;67(S3):S519-24.*

13. de Kloet ER. Stress in the brain. *Eur J Pharmacol. 2000 Sep 29;405(1-3):187-98. DOI: 10.1016/s0014-2999(00)00552-5.*

14. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci. 1999;22:105-22. DOI: 10.1146/annurev.neuro.22.1.105.*

15. Issa AM, Rowe W, Gauthier S, Meaney MJ. Hypothalamic pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *J Neurosci. 1990 Oct;10(10):3247-54. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.10-10-03247.1990. PID: 2170594; PMCID: PMC6570181.*

16. Gradus JL, Horváth-Puhó E, Lash TL, Ehrenstein V, Tamang S, Adler NE, et al. Stress Disorders and Dementia in the Danish Population. *Am J Epidemiol. 2019;188(3):493-9.*

17. Islamoska S, Hansen ÅM, Ishtiak-Ahmed K, Garde AH, Andersen PK, Garde E, et al. Stress diagnoses in midlife and risk of dementia: a register-based follow-up study. *Aging Ment Health. 2021;25(6):1151-60.*

18. Johansson L, Guo X, Waern M, Östling S, Gustafson D, Bengtsson C, et al. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. *Brain. 2010;133(8):2217-24.*

Отримано/Received 05.09.2024

Рецензовано/Revised 03.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2024 ■

Information about authors

O.S. Chaban, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
I.S. Sinkevich, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Not declared.

O.S. Chaban, I.S. Sinkevich

Educational and Scientific Institute of Mental Health of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
Clinical Hospital 1 on Railway Transport, Kyiv, Ukraine

Emotional disorders and cognitive impairment: option of correction

Abstract. In the context of life under chronic stress and increasing life expectancy, there is a rising percentage of individuals with cognitive decline. Adults suffering from chronic stress have been shown to perform worse in some cognitive tests compared to healthy controls. A consistent connection between chronic stress and pathological brain aging has been proven. A study on the effect of Thiocetam® Forte, tablets manufactured by Kyivmedpreparat PJSC (Arterium

Corporation, Ukraine), on the cognitive abilities of patients with somatic and psychiatric pathology demonstrated that Thiocetam® Forte improves indicators of efficiency, mental resilience, information processing speed, cognitive flexibility, visual motor integration, attention, concentration and memory.

Keywords: cognitive impairment; chronic stress; emotional disorders; cognitive decline; Thiocetam® Forte

UDC 616.832.522

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1104>H. V. Palahuta^{1,2}, O. Ye. Fartushna³, M. A. Trishchynska⁴, V. O. Svystilnyk⁵, Ya. V. Dmytrenko^{2,6}¹Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine²Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine³Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine⁴Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine⁵Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine⁶Clinical Hospital of Planned Treatment, Separated Subdivision of the Communal Non-Commercial Enterprise "Uzhhorod City Multidisciplinary Clinical Hospital" of the Uzhhorod City Council, Uzhhorod, Ukraine

A case report of the late-onset Cori-Forbes disease in a white European adult

Abstract. *Cori-Forbes disease, also known as glycogen storage disease type III (GSD III), is a rare genetic disorder characterized by impaired glycogen metabolism and manifested by varying degrees of damage to the liver, heart, and skeletal muscles. GSD IIIa is the most common subtype, occurring in approximately 85 % of patients and characterized by both liver and muscle involvement. GSD IIIb, which affects only the liver, occurs in about 15 % of cases. Types IIIc and IIId also exist but are considered fairly rare conditions and these patients are clinically indistinguishable from those with GSD IIIa. In neonates and young children, liver damage manifests as hepatomegaly and growth retardation, as well as fasting ketotic hypoglycemia, hyperlipidemia, and elevated liver enzymes. In adolescence and adulthood, these symptoms become less pronounced. Many people have heart lesions accompanied by cardiac hypertrophy or cardiomyopathy. Myopathy, which leads to muscle weakness, can be noticeable as early as childhood and progresses slowly, becoming more apparent in the third or fourth decade of life. The prognosis is generally favorable but can vary greatly from person to person. Treatment consists of diet, avoidance of fasting, hypoglycemia, and myoglobinuric attacks, which are very rare in these patients. Long-term sequelae, such as muscle and heart damage, liver fibrosis or cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, can significantly affect prognosis and quality of life. Understanding the clinical picture of this disease can contribute to early diagnosis, which will improve the quality of life of patients, and timely therapy is key to preventing complications and improving prognosis. However, there are limited publications on the late onset of clinical symptoms of GSD III.*

Keywords: *metabolic myopathy; Cori-Forbes disease; glycogen storage disease; genetic diseases; case report; GSD III*

Background

We report a clinical case of the late onset of Cori-Forbes disease in a European male, a resident of the Transcarpathian Region, Ukraine, who was diagnosed with von Gierke disease in childhood, with metabolic cardiomyopathy, and chronic steatohepatosis.

Clinical case presentation

A 50-year-old male presented to a neurologist due to difficulty walking and climbing stairs, rapid fatigue, pain in the back and lower limbs after light physical activity for the past 5 years.

Anamnesis morbi. The first symptoms appeared when the patient turned 45 years and began to notice pain in the lower

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

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

Для кореспонденції: Палагута Ганна Володимирівна, доктор філософії з медицини, лікар-невролог, діагностично-амбулаторне відділення, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88018, Україна; e-mail: hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua; тел.: +380 (94) 847-04-56; кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, площа Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна

For correspondence: Hanna V. Palahuta, PhD in Medicine, Neurologist, Diagnostic and Ambulatory Department, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Kapushanska st., 24, Uzhhorod, Transcarpathian Region, 88018, Ukraine; e-mail: hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua; phone: +380 (94) 847-04-56; Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Narodna square, 3, Uzhhorod, Transcarpathian Region, 88000, Ukraine

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

back and a feeling of stiffness in the spine. From the age of 48, the patient noted weakness in the lower limbs (mainly in the hips) that makes it difficult for him to walk a distance of more than 500 m, requiring rest. From the age of 50 years, a pain in the lower limbs and difficulties of getting up from a chair appeared. No one of the patient's ancestors had any of the symptoms listed above.

Neurological presentation. Neurological examination showed the following symptoms: decreased upper extremities tendon reflexes, absence of knee tendon reflexes, and low Achilles; hip hypotonia and hypotrophy; reduction of the muscle strength in the lower limbs to 3.0 points proximally and 4.0 points distally; impaired standing and walking on toes and heels; positive Gowers's sign.

Neurological scales. The functional status of the patient upon admission was as follows: 3 points on the MRC scale; 23 points on the MDS scale; 4 points on the Vignos scale.

Laboratory tests results. The patient's routine hematological tests were within normal limits. The total level of creatine kinase was increased to 6144 U/l, ALT — to 200 U/l, and AST — to 220 U/l.

Imaging tests results. The signs of pronounced diffuse myopathic syndrome presented on EMNG, are more prominent in the proximal muscles compared to the distal ones.

MRI of the lower limb muscles revealed atrophic changes of various degrees in the thighs (mainly in the muscles of posterior and medial compartment) and lower legs (mainly the posterior group) (Fig. 1).

Myositis profile. Myositis profile (Mi-2, Ku, PM-Scl, Jo-1, PL-12, Ro-52, PL-7) was negative.

Genetic tests results. A panel of glycogen storage diseases (GSD), fatty acid oxidation genes, and an examination for Pompe disease (dry drop) were performed.

Molecular genetic diagnosis revealed a mutation of the AGL gene in the homozygous state c.2155C>T (p.Gln719*).

Diagnosis. The patient was diagnosed with a metabolic disorder: glycogen storage disease type IIIa, Cori-Forbes disease (E74.0), metabolic myopathy.

Conclusions

We presented a clinical case of the late-onset Cori-Forbes disease in a white European adult that predominantly manifested with a progressive muscular deficiency at the age of 45 years compared to most GSD III cases that manifest in childhood as a variety of liver and muscle symptoms. Most patients with GSD III (85 %) have liver and muscle symptoms of various degrees (GSD IIIa), and 15 % have isolated liver symptoms (GSD IIIb), with the average age of onset of symptoms ranging from a few months of life to 8 years [1–3].

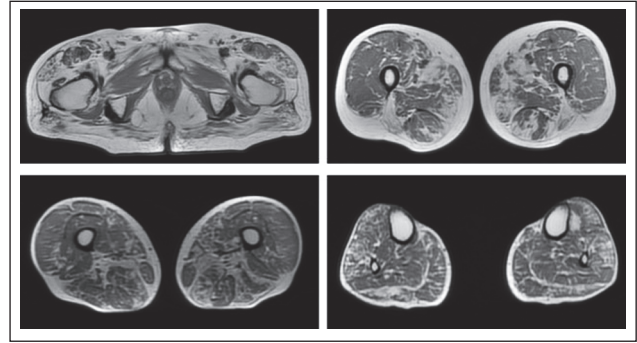


Figure 1. MRI of the thighs and lower leg muscles (T1-WI, axial sections)

The most frequent manifestations at the time of diagnosis are hepatomegaly (98 %), episodes of hypoglycemia (53 %), and delayed weight gain (49 %) [4, 5].

Our clinical case is unique as in childhood the patient was initially diagnosed with von Gierke disease based on clinical data. However, given the emergence of new symptoms of progressive muscular involvement with years, the diagnosis was revised. A comprehensive examination with the modern clinical, laboratory, genetic, and imaging methods proved the diagnosis of Cori-Forbes disease.

References

1. Talente GM, Coleman RA, Alter C, Baker L, Brown BI, et al. Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med.* 1994;120:218-226. doi: 10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00008.
2. Berling E, Laforêt P, Wahbi K, Labrune P, Petit F, et al. Narrative review of glycogen storage disorder type III with a focus on neuromuscular, cardiac and therapeutic aspects. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44:521-33. doi: 10.1002/jimd.12355.
3. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(5):697-704. doi: 10.1007/s10545-016-9932-2.
4. Endo Y, Horinishi A, Vorgerd M, et al. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *J Hum Genet.* 2006;51:958-963. doi: 10.1007/s10038-006-0045-x.
5. Shen J, Bao Y, Liu HM, Lee PJ, Leonard JV, Chen YT. Mutations in Exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle. *J Clin Invest.* 1996;98:352-357. doi: 10.1172/JCI118799.

Received 01.08.2024

Revised 12.08.2024

Accepted 21.08.2024 ■

Information about authors

Hanna V. Palahuta, PhD in Medicine, Neurologist, Diagnostic and Ambulatory Department, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; e-mail: hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua; phone: +380 (94) 847-04-56; Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-7348-4390>

Olena Ye. Fartushna, PhD in Medicine, Neurologist, Senior Lecturer, Department of Aviation, Marine Medicine and Psychophysiology, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: olena.y.fartushna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4641-0836>

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

Victoria O. Svystilnyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Wrachsva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8547-8182>

Yana V. Dmytrenko, Neurologist, Clinical Hospital of Planned Treatment, Separated Subdivision of the Communal Non-Commercial Enterprise "Uzhhorod City Multidisciplinary Clinical Hospital" of the Uzhhorod City Council, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; e-mail: yanka.y@yahoo.com; Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; http://orcid.org/0009-0003-0837-6950

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. H.V. Palahuta, O.Ye. Fartushna — study concept and design, data acquisition, interpretation of the data, literature review, critical revision of the manuscript for important intellectual content; M.A. Trishchynska, V.O. Svystilnyk — literature review, interpretation of the data, article concept, and design, drafting the article, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Ya.V. Dmytrenko — study concept and design, data acquisition, interpretation of the data, literature review.

Палагута Г.В.^{1,2}, Фартушна О.Є.³, Трищинська М.А.⁴, Свистільник В.О.⁵, Дмитренко Я.В.^{2,6}

¹Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, м. Ужгород, Україна

²Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

³Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

⁴Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

⁵Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁶ВП «Клінічна лікарня планового лікування» КНП «Ужгородська міська багатoproфільна клінічна лікарня» УМР, м. Ужгород, Україна

Клінічний випадок хвороби Корі — Форбса з пізнім початком у білого дорослого європейця

Резюме. Хвороба Корі — Форбса, також відома як глікогеноз або хвороба накопичення глікогену III типу (ХНГ III), є рідкісним генетичним захворюванням, що характеризується порушенням метаболізму глікогену та проявляється різним ступенем ураження печінки, серця й скелетних м'язів. ХНГ IIIa є найбільш поширеним підтипом (~ 85 % пацієнтів) і характеризується ураженням печінки та м'язів. ХНГ IIIb, що вражає лише печінку, зустрічається приблизно в 15 % випадків. Існують також типи IIIc та IIId, але їх вважають достатньо рідкісними станами, і ці пацієнти клінічно не відрізняються від осіб із ХНГ IIIa. У новонароджених та маленьких дітей ураження печінки проявляється гепатомегалією, затримкою росту, кетотичною гіпоглікемією натще, гіперліпідемією та підвищеними рівнями печінкових ферментів. У підлітковому і дорослому віці ці симптоми стають менш вираженими. У багатьох людей спостерігаються ураження серця, що супроводжуються серцевою гіпертрофією або кардіоміопатією. Міопатія, яка

призводить до м'язової слабкості, може бути помітною вже в дитячому віці та повільно прогресує, стаючи більш очевидною на третьому або четвертому десятиліттях життя. Прогноз в цілому сприятливий, але може значно варіюватися від людини до людини. Лікування полягає в дотриманні дієти, уникненні голодування, гіпоглікемії та міоглобінурійних нападів, що в цих пацієнтів зустрічаються дуже рідко. Довгострокові наслідки, як-от ураження м'язів і серця, фіброз або цироз печінки й гепатоцелюлярна карцинома, можуть суттєво впливати на прогноз та якість життя. Розуміння клінічної картини цього захворювання може сприяти ранній діагностиці, що покращить якість життя пацієнтів, а своєчасна терапія має ключове значення щодо запобігання ускладненням та кращого прогнозу. Однак публікацій про ХНГ III із пізнім початком клінічних симптомів мало.

Ключові слова: метаболічна міопатія; хвороба Корі — Форбса; хвороба накопичення глікогену; генетичні захворювання

УДК 616.85+616.833.17+618.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1105>Шпак І.В.¹, Железов Д.М.¹, Ворохта Ю.М.²¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна²Медичний інститут, Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна

Випадок рецидиву нейропатії лівого лицевого нерва під час вагітності

Резюме. Проведений аналіз особливостей розвитку гострої нейропатії лицевого нерва під час вагітності. Наведено клінічний випадок рецидиву нейропатії лівого лицевого нерва під час вагітності з повним регресом симптоматики після терапії. Рецидив паралічу Белла виник у вагітної 35 років. Поточна вагітність третя, під час другої вагітності у третьому триместрі виник легкий лівобічний прозопарез (I ст. за Хаусом — Бракманом). Одержувала терапію кортикостероїдами (преднізолон перорально), пологи у термін, повний регрес парезу після лікування. Паритет між вагітностями становив 2 роки. Під час поточної вагітності у терміні 37 тижнів виник виражений лівобічний прозопарез (IV ст. за Хаусом — Бракманом). Одержала бетаметазон у дозі 12 мг на добу впродовж 2 діб. Через тиждень індукція пологів окситоцином, народила хлопчика вагою 3765 г, довжина тіла 51 см. Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хвилині — 8 балів, на 5-й хвилині — 8 балів. У післяпологовому періоді проходила фізіотерапію, робила мімічну гімнастику. Виконане після пологів МРТ не мало вказівок на вазоневральний конфлікт та вогнищеві ураження. Досягнутий повний регрес симптоматики, що є достатньо рідкісним клінічним наслідком у таких пацієнток. Рецидиви паралічу Белла, як правило, зустрічаються у вагітних з коморбідним цукровим діабетом, ожирінням, інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією. У нашому випадку виражений коморбідний фон був відсутній. У цьому клінічному випадку був застосований алгоритм, який використовується в акушерській практиці для профілактики дистрес-синдрому плода з призначенням бетаметазону впродовж 48 годин. Проаналізована роль взаємодії у форматі мультидисциплінарної команди при веденні вагітних з неврологічною патологією.

Ключові слова: рецидив нейропатії лицевого нерва; вагітність; лікування; мультидисциплінарна команда; клінічний випадок

Наявність супутньої соматичної патології значно обтяжує перебіг вагітності, збільшуючи акушерські ризики [1, 2]. Це стосується й неврологічної патології [3]. Неврологічні захворювання під час вагітності стають все більш поширеними як результат збільшення частоти неврологічних захворювань серед жінок фертильного віку, а також тенденції до планування вагітності у більш зрілому віці, після досягнення жінкою певних кар'єрних цілей. Фізіологічні зміни під час вагітності, пологів і післяпологового періоду можуть впливати на перебіг хронічних неврологічних захворювань або

сприяти виникненню гострих неврологічних захворювань. У свою чергу, наявність неврологічної патології може вплинути на стан матері та плода як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі [3, 4].

Ризик розвитку нейропатій у вагітних є вищим, аніж у загальній популяції [3, 5]. Це стосується розвитку тунельних синдромів, мононейропатій, гострої запальної полірадикулонейропатії. Вагітні жінки знаходяться у групі ризику розвитку так званих перипартальних нейропатій латерального шкірного нерва стегна, малогомілкового та сідничного нервів, які можуть ушкоджу-

ватися при змінах конфігурації тазового кільця під час пологів [3, 4, 6]. За деякими даними, тунельні синдроми у вагітних зустрічаються частіше, аніж у популяції, зокрема синдром карпального каналу [6, 7]. Нерідко нейропатії виступають у ролі предиктора ймовірного розвитку прееклампсії та інших ускладнень вагітності [8]. Це стосується, зокрема, ідіопатичної гострої нейропатії лицевого нерва, відомої як параліч Белла.

Щорічна захворюваність на параліч Белла становить від 11 до 40 випадків на 100 тис. населення [9]. Параліч Белла частіше зустрічається у жінок репродуктивного віку, ніж у чоловіків, і особливо часто — у вагітних у III триместрі та у породіль у післяпологовому періоді [3, 9, 10]. Причини цього феномена достеменно невідомі, обговорюється роль артеріальної гіпертензії, гестаційних набряків, вірусної інфекції і гіперкоагуляції [9–11]. У жінок з паралічем Белла в декілька разів частіше розвивається прееклампсія, що може бути свідченням спорідненості патогенезу обох патологічних станів [3, 8].

До патогенетичних чинників, які обумовлюють виникнення паралічу Белла на пізніх термінах вагітності, належать відносна імуносупресія, гіперкоагуляція, коливання рівня гормонів, що спричиняє затримку рідини та набряк м'яких тканин і може призвести до ішемії або стиснення лицевого нерва. Артеріальна гіпертензія та ожиріння також були визначені як важливі незалежні фактори ризику [12]. Слід зазначити, що у вагітних нерідко лікування паралічу Белла є менш ефективним, аніж у більшості випадків, коли захворювання виникає не на фоні вагітності. Несприятливими прогностичними факторами є рецидив під час наступної вагітності та двостороннє ураження лицевих нервів [3, 12, 13].

При виникненні параліча Белла у вагітної велике значення має взаємодія фахівців (акушера-гінеколога, невролога, отолога, реабілітолога тощо) у форматі міждисциплінарної команди [14].

Наводимо клінічний випадок рецидиву паралічу Белла у вагітної 35 років. ІМТ = 26,5 кг/м², інша супутня патологія відсутня. Поточна вагітність третя, під час другої вагітності у третьому триместрі виник легкий лівобічний прозопарез (I ст. за Хаусом — Бракманом). Одержувала терапію кортикостероїдами (преднізолон перорально), пологи у термін, повний регрес парезу після лікування. Паритет між вагітностями становив 2 роки. Під час поточної вагітності у терміні 37 тижнів виник виражений лівобічний прозопарез (IV ст. за Хаусом — Бракманом). Одержувала бетаметазон у дозі 12 мг на добу впродовж 2 діб. Через тиждень індукція пологів окситоцином, народила хлопчика вагою 3765 г, довжина тіла 51 см. Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хвилині — 8 балів, на 5-й хвилині — 8 балів. У післяпологовому періоді проходила фізіотерапію, робила мімічну гімнастику. Виконане після пологів МРТ не мало вказівок на вазоневральний конфлікт та вогнищеві ураження. Досягнутий повний регрес симптоматики, що є достатньо рідкісним клінічним наслідком у таких пацієнток.

Слід зазначити, що рецидиви паралічу Белла, як правило, зустрічаються у вагітних з коморбідним цу-

кровим діабетом, ожирінням, інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією [13]. В цьому випадку виражений коморбідний фон був відсутній.

У багатьох випадках виникнення паралічу Белла пов'язано із загостреннями герпетичної інфекції, при якій вірус поширюється по аксону лицевого нерва, викликаючи його запалення із наступною демієлінізацією, що веде до рухових порушень [11, 15]. Гістопатологічні дані підтверджують механізм вірусної альтерації з максимальним пошкодженням нерва в ділянках кісткового лицевого каналу, найбільш чутливих до стиснення, пов'язаного з набряком [16]. Нейропатія лицевого нерва може бути пов'язана із HSV-1 інфекцією, оперізуючим герпесом (синдром Рамзея Ханта), вірусом Епштейна — Барр, цитомегаловірусом, вірусом Коксакі, вірусами грипу В, епідемічного паротиту і краснухи [11, 16, 17].

З іншого боку, існують докази на користь того, що параліч Белла є мононевритичною автоімунною реакцією [11, 17]. Певну роль відіграє і генетична схильність [17, 18], а також хронічна ішемія лицевого нерва [11, 19]. Про важливість ішемізації свідчить нічний початок нейропатії і більш висока її частота у вагітних, хворих на діабет та інші захворювання, що супроводжуються ішемічними змінами мікроциркуляції [19].

Діагноз паралічу Белла у вагітної встановлює невролог. На його користь свідчить гострий початок, прогресуюче погіршення, дифузний параліч або парез мімічних м'язів, іноді у поєднанні з такими симптомами, як зміна смаку та слуху [17]. Диференційна діагностика повинна включати інші причини периферичного паралічу лицевого нерва, зокрема інфекції, як-от хвороба Лайма, синдром Рамзея Ханта (оперізувальний лишай), середній отит, ВІЛ, автоімунні розлади, синдром Шегрена та саркоїдоз, травма лицевого нерва, синдром Гієна — Барре або синдром Мелькерссона — Розенталя; пухлини уздовж лицевого нерва, включно з холестеатомою, невриномою, метастазами в кам'янисту верхівку або привушну залозу [19]. У деяких випадках необхідне застосування МРТ, особливо коли поряд з прозопарезом має місце ністагм, гіперакузія або зміни слуху, диплопія або інші прояви краніальних нейропатій, щоб виключити ураження мостомозочкового кута, кам'янистої частини скроневої кістки, привушної залози або стовбура мозку [20].

Серологічне дослідження на *Borrelia* або VZV може бути виконано, якщо є вказівки на перебування у лісистій місцевості або, відповідно, на контакт з інфекційними хворими чи перенесену вітряну віспу або оперізувальний герпес [21, 22]. Корисним може бути проведення дослідження ліквору з ПЛР-тестуванням на інфектанти [17, 19]. Транскраніальна каналікулярна магнітна стимуляція є допоміжним нейрофізіологічним тестом, який може допомогти диференціювати центральну та периферичну патологію [23].

Шкала тяжкості ураження лицевого нерва Хауса — Бракманна оцінює тяжкість паралічу лицевого нерва за шестибальною шкалою та є важливим інструментом для клінічної оцінки й прогнозування [24]. Електро-

нейрографія й електроміографія не є обов'язковими для діагностики паралічу Белла, але їх можна використовувати для прогнозування та прийняття рішень щодо декомпресії лицевого нерва. Пошкодження аксонів можна виявити на електронейрографії вже через 10–14 днів після появи симптомів. Зниження амплітуди менше за 90 % відповідає сприятливому прогнозу [25]. При тестуванні ЕМГ-генерація потенціалу з довільним скороченням в умовах паралічу обличчя та потенціалів реіннервації вказує на безперервність нерва та підвищену ймовірність одужання, тоді як рання патологічна спонтанна ЕМГ-активність через 10–14 днів після появи симптомів пов'язана із несприятливим прогнозом [26].

У лікуванні паралічу Белла надзвичайно важливою є рання пероральна терапія кортикостероїдами, яка має бути розпочата впродовж трьох днів після появи симптомів. Її використання може знизити ризик неповного відновлення функції лицевого нерва на 30–40 % і збільшити швидкість відновлення [17, 27]. Найбільш популярні схеми включають преднізолон по 25 мг двічі на добу протягом 10 днів або преднізолон по 60 мг на добу протягом 5 днів з наступним зниженням дози [27]. У клінічному випадку, наведеному вище, був застосований алгоритм, який використовується в акушерській практиці для профілактики дистрес-синдрому плода [28], з призначенням бетаметазону впродовж 48 годин. Введення цього препарату у малих дозах локально у зону «гусячої лапки», яке рекомендують деякі дослідники, є недостатньо обґрунтованим [29].

Незважаючи на те, що в етіології паралічу Белла важливу роль відіграє HSV-1, доцільність призначення противірусної терапії (ацикловір, валацикловір) є дискусійною [27]. При синдромі Рамзея — Ханта противірусна терапія, натомість, є обов'язковою [30]. Симптоматичне лікування лагофтальму може включати штучні сльози, очну мазь декспантенол і нічний щиток для очей, що утримує вологу. Фізична терапія може бути корисною при синкінезії та при частковому паралічі для більш тяжких пацієнтів [27]. Хірургічне лікування з декомпресією лицевого нерва проводиться в окремих випадках [31]. Відновне лікування, фізіотерапевтичні та косметичні процедури для обличчя призначені для пацієнтів із недостатньою регенерацією нервів або вираженою залишковою слабкістю, зазвичай через 6–15 місяців після появи симптомів.

Прогноз паралічу Белла пов'язаний зі ступенем тяжкості, що визначається найчастіше за шкалою Хауса — Бракмана. Стадії I–II дають найкращі результати, III–IV можуть бути пов'язані з помірним неврологічним дефіцитом, а стадії V–VI вказують на поганий прогноз одужання. Без лікування 85 % пацієнтів мають часткове одужання через 3 тижні після появи симптомів, а 71 % — повне одужання, однак при зволіканні з початком терапії у вагітних наслідки значно гірші [25]. Кращий прогноз спостерігається при менш тяжкому ступені ураження та частковому одужанні впродовж перших трьох тижнів з моменту дебюту захворювання [17, 25]. Жінок, що під час ва-

гітності мали гостру нейропатію лицевого нерва, слід спостерігати протягом кількох місяців після пологів, щоб контролювати одужання та потенційну потребу в подальшому лікуванні залишкових симптомів, наслідків або рецидиву. Рецидив у вагітних є нечастим явищем, але спостерігається у 12 % пацієток при низькому паритеті [3, 12, 13].

Більшість авторів вважають, що у вагітних з паралічем Белла застосування таблетованого преднізолону та метилпреднізолону має переваги перед іншими глюкокортикоїдами [12, 13, 32, 33]. Слід зазначити, що застосовувати глюкокортикоїди при вагітності можна лише у третьому триместрі, але ж і переважна кількість випадків паралічу Белла зустрічається саме у третьому триместрі та післяпологовому періоді [3, 12]. Якщо є підозра на HSV-1 етіологію, може бути використаний ацикловір (категорія B) [34]. Слід контролювати артеріальний тиск, вагу та рівень цукру в крові під час лікування, особливо у жінок з гестаційним діабетом та артеріальною гіпертензією.

Прогноз для вагітних пацієток з паралічем Белла значно гірший, ніж у загальній популяції. Лише 55 % пацієток із вираженим прозопазмом адекватно одужують протягом 10 днів порівняно з 77–88 % невагітних пацієток [3, 10]. На наслідки лікування суттєво впливає зволікання з призначенням кортикостероїдів або відмова від їх призначення на користь альтернативних методів лікування [3, 13, 27].

При належному лікуванні гострої нейропатії лицевого нерва результати у вагітних наближаються до показників у загальній популяції. Запорука успіху — вчасний початок лікування та тісна взаємодія вузьких спеціалістів у форматі мультидисциплінарної команди.

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

Список літератури

1. Brown CC, Adams CE, George KE, Moore JE. Associations Between Comorbidities and Severe Maternal Morbidity. *Obstet Gynecol.* 2020 Nov;136(5):892-901. doi: 10.1097/AOG.0000000000004057. PMID: 33030867; PMCID: PMC8006182.
2. Austin J, Wirtz A, Garrett M, Ferrell SC, Stephenson E, Gajjar S, Perloff S, Hartwell M. Associations of cesarean sections with comorbidities within the Pregnancy Risk Assessment Monitoring System. *J Perinat Med.* 2023 May 22;51(8):1025-1031. doi: 10.1515/jpm-2023-0005. PMID: 37203560.
3. *Neurological Disorders in Pregnancy. A comprehensive clinical guide.* Ed. Gupta G., Rosen T., Al-Mufti F. et al. Springer Nature, 2023: 550.
4. Macri E, Greene-Chandos D. Neurological Emergencies During Pregnancy. *Neurol Clin.* 2021 May;39(2):649-670. doi: 10.1016/j.ncl.2021.02.008. PMID: 33896537.
5. Rosier C, Camdessanché JP. Neuropathy and pregnancy: An overview. *Rev Neurol (Paris).* 2021 Mar;177(3):220-224. doi: 10.1016/j.neurol.2020.04.024. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32653214.
6. Rowland C, Kane D, Eogan M. Postpartum femoral neuropathy: managing the next pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2019 Dec

- 29;12(12):e232967. doi: 10.1136/bcr-2019-232967. PMID: 31888904; PMCID: PMC6936406.
7. Bland JDP. Carpal tunnel syndrome in pregnancy. *Muscle Nerve*. 2023 Oct;68(4):345-347. doi: 10.1002/mus.27957. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37606068.
8. Zarifkar P, Hansen K, Crone C, Svenstrup K, Larsen VA, Karlsson WK. A Unique Constellation of Multiple Cranial Neuropathies in a Patient with Preeclampsia. *Case Rep Neurol*. 2022 May 30;14(2):256-260. doi: 10.1159/000524459. PMID: 35815102; PMCID: PMC9209946.
9. Rajangam J, Lakshmanan AP, Rao KU, Jayashree D, Radhakrishnan R, Roshitha B, et al. Bell Palsy: Facts and Current Research Perspectives. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2024;23(2):203-214. doi: 10.2174/1871527322666230321120618. PMID: 36959147.
10. Jones H, Hintze J, Slattery F, Gendre A. Bell's palsy in pregnancy: A scoping review of risk factors, treatment and outcomes. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2023 Aug 14;8(5):1376-1383. doi: 10.1002/lio2.1136. PMID: 37899862; PMCID: PMC10601580.
11. Zhang W, Xu L, Luo T et al. The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol*. 2020;267:1896-1905. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09282-4>.
12. Scholz B, Seeger S. Das Mona-Lisa-Syndrom — die idiopathische periphere Fazialisparese in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75:A27.
13. Evangelista V, Gooding MS, Pereira L. Bell's Palsy in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2019 Nov;74(11):674-678. doi: 10.1097/OGX.0000000000000732. PMID: 31755544.
14. Eviston TJ, Croxson GR, Kennedy PG, Hadlock T, Krishnan AV. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Dec;86(12):1356-61. doi: 10.1136/jnnp-2014-309563. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25857657.
15. Turriziani O, Falasca F, Maida P, Gaeta A, De Vito C, Mancini P, et al. Early collection of saliva specimens from Bell's palsy patients: quantitative analysis of HHV-6, HSV-1, and VZV. *J Med Virol*. 2014 Oct;86(10):1752-8. doi: 10.1002/jmv.23917. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24619963.
16. Patel DJ, Chaudhari K, Shrivastava D, Dave A. Bell's Palsy Unmasked: A Compelling Case Study of Facial Nerve Palsy During Pregnancy. *Cureus*. 2023 Dec 30;15(12):e51369. doi: 10.7759/cureus.51369. PMID: 38292948; PMCID: PMC10825380.
17. Kraus D. Bell-Lähmung: Schwangerschaft doch kein Risikofaktor? *HNO Nachrichten*. 2023;53:14. <https://doi.org/10.1007/s00060-023-8583-9>.
18. Facial paresis, hereditary congenital, 1; HCFP1. <https://www.omim.org/entry/601471>.
19. Amerika W, Koopman J, Jacobs B, de Bruijn S. Bell's palsy: a broad differential diagnosis. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2023;167.
20. Wang Y, Tang W, Chai Y, Zhu W, Li X, Wang Z. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI in Bell's palsy: initial experience. *Clin Radiol*. 2021 Mar;76(3):237.e9-237.e14. doi: 10.1016/j.crad.2020.10.001. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33148399.
21. Guez-Barber D, Swami SK, Harrison JB, McGuire JL. Differentiating Bell's Palsy From Lyme-Related Facial Palsy. *Pediatrics*. 2022 Jun 1;149(6):e2021053992. doi: 10.1542/peds.2021-053992. PMID: 35586981; PMCID: PMC9648116.
22. Freire de Castro R, Crema D, Neiva FC, Pinto RASR, Suzuki FA. Prevalence of herpes zoster virus reactivation in patients diagnosed with Bell's palsy. *J Laryngol Otol*. 2022 Oct;136(10):975-978. doi: 10.1017/S0022215121004631. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35075988.
23. Kleinveld VEA, Platzgummer S, Wanschitz J, Horlings CGC, Löscher WN. Transcranial Magnetic Stimulation in the Differential Diagnosis of Unilateral Peripheral Facial Nerve Palsy. *Brain Sci*. 2023 Apr 6;13(4):624. doi: 10.3390/brainsci13040624. PMID: 37190588; PMCID: PMC10136656.
24. Huang B, Zhou ZL, Wang LL, Zuo C, Lu Y, Chen Y. Electrical response grading versus House-Brackmann scale for evaluation of facial nerve injury after Bell's palsy: a comparative study. *J Integr Med*. 2014 Jul;12(4):367-71. doi: 10.1016/S2095-4964(14)60036-4. PMID: 25074886.
25. Escalante DA, Malka RE, Wilson AG, Nygren ZS, Radcliffe KA, Ruhl DS, Vincent AG, Hohman MH. Determining the Prognosis of Bell's Palsy Based on Severity at Presentation and Electroneurography. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Jan;166(1):151-157. doi: 10.1177/01945998211004169. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33784203.
26. Cui H, Zhong W, Zhu M, Jiang N, Huang X, Lan K, et al. Facial Electromyography Mapping in Healthy and Bell's Palsy Subjects: A High-Density Surface EMG Study. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2020 Jul;2020:3662-3665. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175316. PMID: 33018795.
27. Madhok VB, Gagyor I, Daly F, Somasundara D, Sullivan M, Gammie F, Sullivan F. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18;7(7):CD001942. doi: 10.1002/14651858.CD001942.pub5. PMID: 27428352; PMCID: PMC6457861.
28. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 25;12(12):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub4. PMID: 33368142; PMCID: PMC8094626.
29. Choi SY, Kim JM, Jung J, Park DC, Yoo MC, Kim SS, et al. Review of Drug Therapy for Peripheral Facial Nerve Regeneration That Can Be Used in Actual Clinical Practice. *Biomedicines*. 2022 Jul 12;10(7):1678. doi: 10.3390/biomedicines10071678. PMID: 35884983; PMCID: PMC9313135.
30. Goswami Y, Gaurkar SS. Ramsay Hunt Syndrome: An Introduction, Signs and Symptoms, and Treatment. *Cureus*. 2023 Jan 12;15(1):e33688. doi: 10.7759/cureus.33688. PMID: 36793818; PMCID: PMC9925029.
31. Wang P, Xue Y, Gao L, Liu Q, Zhang W, Xia Y. Effects of Surgical Timing of Facial Nerve Decompression for Patients With Severe Bell's Palsy. *Altern Ther Health Med*. 2023 Mar;29(2):70-75. PMID: 36580669.
32. Dalrymple SN, Row JH, Gazewood J. Bell Palsy: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2023 Apr;107(4):415-420. PMID: 37054419.
33. Leelawai S, Sathirapanya P, Suwanrath C. Bell's Palsy in Pregnancy: A Case Series. *Case Rep Neurol*. 2020 Nov 26;12(3):452-459. doi: 10.1159/000509682. PMID: 33442374; PMCID: PMC7772825.
34. Patel DJ, Chaudhari K, Shrivastava D, Dave A. Bell's Palsy Unmasked: A Compelling Case Study of Facial Nerve Palsy During Pregnancy. *Cureus*. 2023 Dec 30;15(12):e51369. doi: 10.7759/cureus.51369. PMID: 38292948; PMCID: PMC10825380.

Отримано/Received 07.08.2024

Рецензовано/Revised 18.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.08.2024

Information about authors

Ihor Shpak, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: obgyn1@onmedu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9239-5609>
Dmytro Zhelezov, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: obgyn1@onmedu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0071-2644>

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, vorokhta@mail.com; phone: +380 (97) 270-12-12, +380 (48) 700-23-84; <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.

I.V. Shpak¹, D.M. Zhelezov¹, Yu.M. Vorokhta²

¹*Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

²*Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine*

A case of recurrent left facial neuropathy during pregnancy

Abstract. An analysis of the features of acute facial neuropathy during pregnancy was carried out. The article considers a clinical case of recurrent left facial neuropathy during pregnancy with complete regression of symptoms after therapy. Recurrent Bell's palsy occurred in a 35-year-old woman during her third pregnancy. In the third trimester of the second pregnancy, she had a mild left-sided prosoparesis (grade 1 on the House-Brackmann scale). The patient received corticosteroid therapy (prednisone orally), gave birth on time, and the paresis completely regressed after treatment. Parity between pregnancies was 2 years. During the current pregnancy, at 37 weeks, the patient developed pronounced left-sided prosoparesis (grade 4 on the House-Brackmann scale). She received betamethasone at a dose of 12 mg per day for 2 days. A week later, after induction of labor with oxytocin, she gave birth to a boy weighing 3,765 g, body length was 51 cm. One-minute Apgar score was 8

points, five-minute Apgar score was 8 points. In the postpartum period, the patient underwent physical therapy and did mimic gymnastics. Magnetic resonance imaging performed after delivery revealed no signs of vasoneural conflict and focal lesions. Complete regression of symptoms was achieved, which is a rather rare clinical outcome in such patients. Recurrent Bell's palsy usually occurs in pregnant women with comorbid diabetes, obesity, insulin resistance, and hypertension. In this case, there was no pronounced comorbid background. The algorithm used in obstetric practice to prevent fetal distress syndrome with betamethasone administration for 48 hours was applied in our patient. The role of interaction in the format of a multidisciplinary team when managing pregnant women with neurological pathology is analyzed.

Keywords: recurrent facial neuropathy; pregnancy; treatment; multidisciplinary team; clinical case

Досягнення в лікуванні афазії, спричиненої інсультом. Нова концепція лікування (симпозіум ESOC 15 травня 2024 р.)

У середині травня Конгрес Європейської організації з лікування інсульту (ESOC) 2024 у Базелі став платформою для інтенсивних дискусій та обміну ідеями з провідними лікарями й дослідниками в галузі інсульту.

На симпозіумі EVER під час Конгресу Європейської організації з лікування інсульту 2024 року професор Alexander Thiel і доктор Michal Karlinski навели

нові дані щодо лікування афазії. Модератором заходу був професор Dafin Muresanu.

Афазія, розлад мови, викликаний інсультом, вражає мільйони людей у всьому світі. На Конгресі ESOC було подано позитивні результати дослідження з цієї теми, що дало можливість поділитися останніми ідеями й досягненнями в лікуванні афазії та зібрати цінну інформацію для перспективи майбутніх розробок.



Dafin Muresanu
President of the European Federation of NeuroRehabilitation Societies (EFNR),
Chairman Department of Neurosciences, University of Medicine
and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca, Romania

Вступна частина

Професор Dafin Muresanu розпочав свій виступ, зазначивши, що ESOC все більше зосереджується на нових концепціях у лікуванні інсульту, зокрема на реабілітації після інсульту. Неврологічні розлади є основною причиною інвалідності в усьому світі та другою причиною смерті. Реабілітація — це мультимодальне втручання, яке охоплює тіло, розум і емоційне здоров'я.

Розрізняють такі фази відновлення після інсульту: передгостру, гостру, ранню і пізню підгостру та хронічну (рис. 1).

Найбільш перспективною є комбінована терапія, що включає як фізичні, так і фармакологічні підходи, зокрема Церебралізін, оскільки він рекомендований різними міжнародними настановами (рис. 2).



Рисунок 1

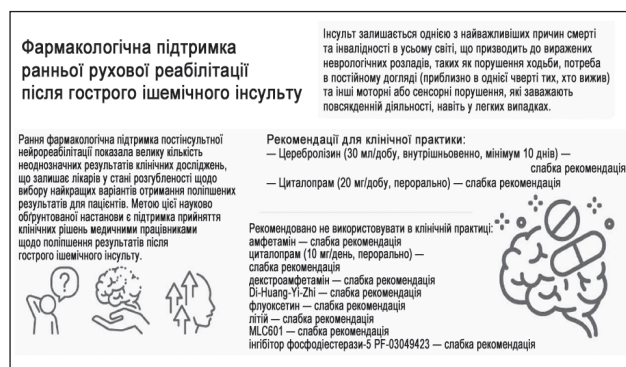


Рисунок 2



Alexander Thiel

Prof., Dr. med., McGill University Jewish General Hospital, Montreal, QC, Canada

Патофізіологія постінсультної афазії та варіанти ад'ювантної терапії

Афазія вражає від 15 до 40 % пацієнтів з гострим інсультом і є незалежним предиктором тривалої госпіталізації та негативного результату. Мовна терапія (МТ) є основою лікування афазії і, отже, є рекомендованим реабілітаційним підходом у разі наявності афазії після інсульту. Однак інтенсивність МТ, що забезпечується у звичайних умовах лікування пацієнта, імовірно, є недостатньою для досягнення вірогідного ефекту лікування мовного дефіциту після спонтанного відновлення. У даній доповіді ми розглянемо фізіологічне обґрунтування фармакологічних і немедикаментозних (неінвазивна стимуляція мозку) ад'ювантних методів лікування для посилення ефективності МТ щодо відновлення функції мови після інсульту.

Резюме доповіді

Alexander Thiel почав свою доповідь з того, що афазія має руйнівний вплив на осіб, які перенесли інсульт. Він підкреслив важливість вирішення цієї проблеми й надав огляд різних варіантів лікування (рис. 3).

Основним методом лікування афазії залишається традиційна мовна терапія (ТМТ), спрямована на відновлення мовних мереж у мозку, які були порушені внаслідок інсульту. Alexander Thiel пояснив, що метою сеансів ТМТ є саме ці порушені мовні мережі. Успіх ТМТ залежить від сенсорно-моторного навчання й утримання результатів, яких було досягнуто під час цих занять, оскільки для досягнення позитивного довгострокового результату вкрай важливо, щоб переваги одного заняття переносилися на наступне.

Фармакотерапія є важливим допоміжним варіантом лікування для посилення нейропластичності й перфузії мозку. Alexander Thiel детально описав кілька препаратів, ефективність яких вивчалася в цьому контексті.

Пірацетам показав певні перспективи щодо поліпшення мовних мереж у поєднанні з ТМТ, хоча широкомасштабні докази все ще не є переконливими. Мемантин, антагоніст рецептора NMDA, продемонстрував короткострокові переваги в деяких дослідженнях, але потребує подальших широких досліджень для перевірки цих результатів. Донепезил, який використовується для лікування хвороби Альцгеймера, потенційно може допомогти в терапії афазії через його вплив на функції навчання й збереження пам'яті, але бракує надійних

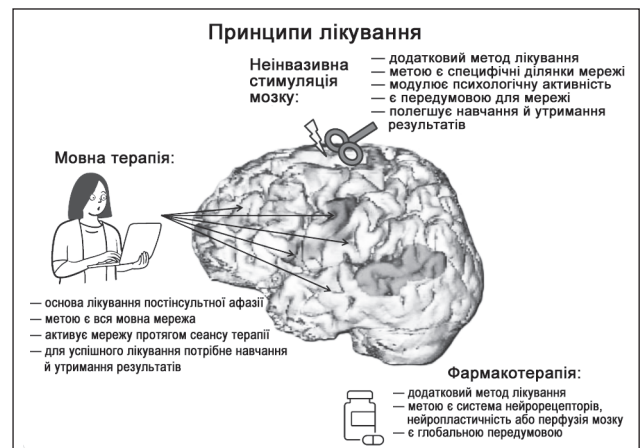


Рисунок 3

Резюме

- Жодний лікарський засіб на сьогодні не має регуляторного дозволу для його призначення (можливе використання поза призначенням)
- Помірні докази для застосування пірацетаму
- Донепезил і мемантин можуть бути багатообіцяючими засобами, але потрібно більше доказів
- Не доведена роль допамінергічних препаратів і амфетаміну
- Препарати більш ефективні в комбінації з ТМТ
- Найбільш багатообіцяючі результати демонструють дослідження випадків гострого і підгострого інсульту

- Метою майбутніх фармакологічних підходів мають бути множинні системи/механізми (як-от біологічні)
- Диференціювання селективних ефектів щодо функції мовлення проти неспецифічних когнітивних ефектів
- Необхідно більше досліджень щодо ефективності лікарських засобів

Рисунок 4

Резюме

- Гальмівна rTMS 1 Гц сторони, протилежної ураженню, як додаткова терапія ефективна протягом перших 45 днів
- Додатковий ефект лікування rTMS може проявлятися із затримкою (30 днів і більше)
- Збудлива rTMS ураженої сторони може бути ефективною, але потребує подальших досліджень
- rTMS не затверджено для лікування афазії
- На сьогодні немає досліджень, затверджених регуляторними органами

Рисунок 5

доказів. Агоністи дофаміну, такі як бромокриптин і леводопа, продемонстрували неоднозначні результати в дослідженнях і не завжди були ефективними.

Амфетаміни, призначені для поліпшення уваги під час сеансів ТМТ, не продемонстрували стійких терапевтичних ефектів і викликають занепокоєння щодо можливих побічних ефектів.

Підсумовуючи інформацію стосовно фармакотерапії, Alexander Thiel зазначив, що на сьогодні жоден лікарський засіб не має регуляторного дозволу для його призначення в разі постінсультної афазії, і використання фармакотерапії залишається поза призначенням (рис. 4).

Alexander Thiel також надав огляд нефармакологічних підходів, головним чином зосередившись на неінвазивній стимуляції мозку. Він пояснив, що rTMS і tDCS можуть бути ефективними, якщо їх застосовувати в ранній підгострій фазі. Гальмівна стимуляція сторони,

протилежної ураженню, яка пригнічує праву півкулю, дає позитивні результати в цій фазі, але не в хронічній фазі. Збудлива стимуляція ураженої сторони, націлена на ліву півкулю, продемонструвала ефективність у деяких дослідженнях, але потребує подальших досліджень (рис. 5).

Підсумовуючи сказане, Alexander Thiel зазначив, що мовна терапія є важливою та має доведену ефективність щодо лікування афазії. Неінвазивна стимуляція мозку є багатообіцяючою, але потребує подальших регулятивних досліджень для встановлення її ефективності. Щодо фармакотерапії на сьогодні бракує переконливих доказів, хоча поточні дослідження можуть сприяти майбутнім проривам у даному питанні.

Alexander Thiel закінчив доповідь на обережно оптимістичній ноті, висловивши надію, що майбутні дослідження дадуть більш чіткі відповіді та покращать лікування афазії. ■



Michal Karlinski
MD, PhD, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Мовна терапія в поєднанні з Церебролізином прискорює відновлення в разі афазії, спричиненої гострим ішемічним інсультом

Актуальність. Незважаючи на розширення доступу до стандартної мовної терапії (СМТ), постінсультна афазія суттєво впливає на якість життя кожного пацієнта і залишається основною причиною тривалої непрацездатності. Церебролізин, нейропротекторний і нейротрофічний засіб, продемонстрував ефективність як додатковий щодо інтенсивної реабілітації метод у пацієнтів після інсульту середнього й тяжкого ступеня, що проявляється парезом правої верхньої кінцівки в поєднанні з афазією. Метою даного дослідження було оцінити ефективність Церебролізину як доповнення до СМТ у лікуванні постінсультної афазії. **Методи.** Дослідження ESCAS було рандомізованим контрольованим подвійним сліпим дослідженням фази 4, проведеним у двох румунських інсультних центрах. Воно включало пацієнтів-правшів, які мали перший ішемічний інсульт у басейні лівої середньої мозкової артерії, що призвело до афазії Брока або змішаної афазії типу non-fluent. Починаючи з 3–5 днів після початку захворювання пацієнти отримували Церебролізин 30 мл або плацебо на додаток до інтенсивної СМТ, яку проводили трьома 10-денними циклами з двотижневими інтервалами.

Основним показником ефективності було поліпшення на 90-й день за Western Aphasia Battery (WAB). **Результати.** З 132 пацієнтів 123 були включені в аналіз Intention-To-Treat. Пацієнти з групи Церебролізину мали вірогідно більше поліпшення афазії (+36 проти +17 балів за WAB, $p < 0,05$) і частіше досягали відмінного функціонального результату (44,8 проти 29,1 % пацієнтів з показником від 0 до 1 бала за модифікованою шкалою Ренкіна, $p < 0,05$). Аналіз безпеки не показав негативних результатів. **Висновки.** Використання Церебролізину в комплексі із СМТ демонструє багатообіцяючий потенціал для поліпшення відновлення при постінсультній афазії. Однак для підтвердження ефективності цієї комбінованої терапії необхідні подальші дослідження.

Резюме доповіді

У своїй доповіді Michal Karlinski обговорював результати дослідження ESCAS (Efficacy and Safety of Cerebrolysin in Aphasia after AIS), наголошуючи на необхідності застосування ефективних методів лікування, які можуть покращити результати реабілітації пацієнтів з інсультом, особливо тих, хто страждає від

Мета ESCAS

Основною метою дослідження ESCAS є оцінка ефективності Церебролізину та мовної терапії порівняно з плацебо (фізіологічний розчин) і мовною терапією через 30, 60 і 90 днів після розвитку інсульту.

«...Дослідження ESCAS мало на меті оцінити ефективність і безпеку Церебролізину в поєднанні з мовною терапією порівняно з плацебо (фізіологічний розчин) і мовною терапією афазії, що виникла внаслідок інсульту. Афазія є виснажливим наслідком інсульту, який має вірогідний вплив на якість життя і здатність до ефективної комунікації. Хоча мовна терапія протягом тривалого часу була золотим стандартом терапії афазії, метою даного дослідження є вивчити потенційний синергійний ефект Церебролізину як ад'ювантної терапії для покращеного відновлення в пацієнтів зі стійкою афазією...»

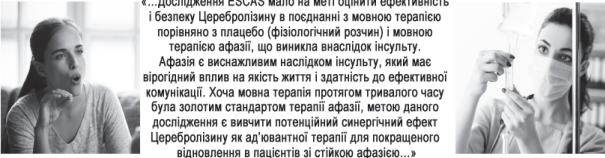


Рисунок 6

Популяція дослідження

Критерії включення	Критерії виключення
— Ішемічний інсульт	— Інсульти в анамнезі
— Ураження в басейні лівої середньої мозкової артерії	— Тяжкий розумовий дефіцит, який міг бути причиною поганого розуміння інформованої згоди або інструкцій, такий як афазія типу fluent або тотальна афазія
— Давність інсульту 3–5 днів	— Протипоказання до МРТ
— Пацієнт-правша	— Наявні нейродегенеративні або психічні захворювання
— Місцева мова є рідною мовою	— Епілепсія в анамнезі
— Підписання інформованої згоди на участь у дослідженні	— Хронічна ниркова або печінкова недостатність
	— Наявність захворювань, що загрожують життю
	— Порушення слуху або зору, що не підлягають корекції та здатні унеможливити проведення тестів

Рисунок 7

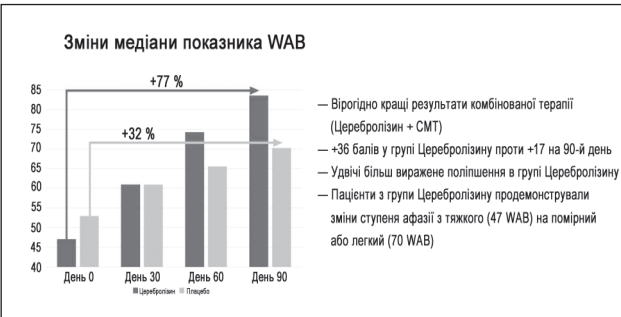


Рисунок 8

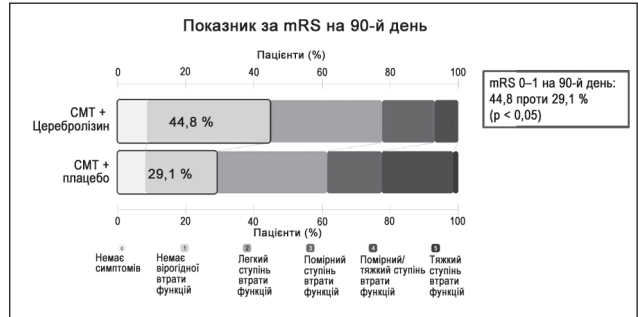


Рисунок 9

афазії. Він визнав тяжкість проявів афазії та її глибокий вплив на життя пацієнтів, що призводить до труднощів спілкування, соціальної ізоляції, розчарування та депресії.

Дослідження ESCAS — це проспективне рандомізоване контрольоване подвійне сліпе дослідження, яке оцінює ефективність і безпеку поєднання Церебролізину з мовною терапією порівняно з використанням плацебо в поєднанні з мовною терапією при лікуванні афазії типу non-fluent після гострого ішемічного інсульту (рис. 6). Дослідження включало пацієнтів-правшів з ішемічним інсультом в басейні лівої середньої мозкової артерії, які раніше не мали інсульту або серйозних порушень розумової функції. Вони були включені в дослідження через три-п'ять днів після появи симптомів (рис. 7). Втручання передбачало застосування Церебролізину в поєднанні з мовною терапією, яка тривала одну годину щодня, протягом 10 днів у три цикли з перервами та порівняння з групою плацебо з такою ж схемою терапії. Основним показником результату є Western Aphasia Battery (WAB) із вторинними показниками, включно зі шкалою інсульту NIHSS, індексом Бартел і модифікованою шкалою Ренкіна (MRS). Результати показують, що як у групі лікування, так і в контрольній групі спостерігалася поступове поліпшення, але в групі Церебролізину було продемонстроване стійке вірогідно

більш виражене поліпшення показників WAB на 30, 60 і 90-й дні, у той час як група плацебо продемонструвала менш виражене поліпшення (рис. 8).

Подібні тенденції спостерігалися і щодо показників NIHSS та індексу Бартел, при цьому в групі Церебролізину було продемонстровано більші переваги. Важливо, що вірогідно вищий відсоток пацієнтів у групі Церебролізину досяг 0–1 бала за шкалою MRS на 90-й день, що вказує на вірогідно краще загальне одужання (рис. 9).

Michal Karlinski зробив висновок, що поєднання Церебролізину з інтенсивною мовною терапією є безпечним і ефективним методом лікування для поліпшення як неврологічних, так і функціональних результатів у пацієнтів з інсультом і афазією типу non-fluent. Він підкреслив важливість поєднання Церебролізину з інтенсивною реабілітацією та припустив, що необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити ці висновки в інших групах населення.

Висновки

Комбінована терапія із застосуванням Церебролізину зменшує постінсультні ускладнення.

Результати дослідження ESCAS показують, що Церебролізін може бути цінним доповненням до стратегій реабілітації пацієнтів з інсультом, у яких афазія не зникає протягом перших кількох днів після інсульту. ■

UDC 616.858-07-08(075.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1106>

K.V. Rozova¹, O.O. Gonchar¹, I.M. Karaban², N.V. Karasevich², M.A. Khodakovska², N.O. Melnik²
¹Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
²D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Features of the mitochondrial dysfunction development in Parkinson's disease, possibilities of drug correction for ultrastructural disorders

Abstract. Background. The studied mitochondrial ultrastructure disorders in Parkinson's disease (PD) are evidence of the formation of mitochondrial dysfunction (MD). They can be considered in a pathogenetic connection with the level of oxidative-prooxidant processes. The purpose was to study and evaluate the effectiveness and tolerability of the original EGb 761[®] in the comprehensive treatment of PD patients with cognitive impairment, the effect of the medicine on MD and oxidative stress manifestations. **Materials and methods.** The effectiveness of the EGb 761[®] course was studied in 22 patients with PD diagnosed according to the UK Brain Bank criteria (Hughes A., 1992), aged 45–74 years, with disease stage 1.5–3.0 (by Hoehn-Yahr). There were general clinical, neurological studies with assessment of motor activity by MDS-UPDRS, a sensorimotor reaction and motor tempo, neuropsychological research, evaluation of biochemical indicators of the state of oxidative stress, electron microscopy and morphometric studies of blood cells before and after a course of the original EGb 761[®]. **Results.** The EGb 761[®] course treatment of PD patients improved motor activity and cognitive functions. A significant increase in lipid peroxidation intensity and oxidative-prooxidant processes ratio was found, i.e. oxidative stress levels markers. The EGb 761[®] use for 1 month led to a decrease in the pro-oxidant processes intensity. Increasing the duration of drug use to 2 months caused a reduction in the thiobarbituric acid reactive substances in the patient's plasma by almost 50 % compared to the indicator before treatment. The superoxide dismutase and catalase activity decreased by 28 and 42 % ($p < 0.05$), respectively, in comparison with baseline. Studies have revealed changes in the mitochondrial ultrastructure and the MD formation in blood cells. A decrease in the dense δ -granules was observed in platelets. This indicates the serotonergic system dysfunction and disturbances in the serotonin regulatory effects regarding the vascular wall contractility. The large α -granules number in platelets was higher than in healthy people, indicating a risk of thrombosis in PD patients. Significant disturbances were found in the mitochondrial ultrastructure with the MD formation. The EGb 761[®] use contributed to the formation of a mitochondrial intact structure, i.e. elimination of MD structural manifestations. **Conclusions.** The course treatment with original EGb 761[®] against the background of comprehensive pathogenetic therapy of PD patients with cognitive impairment improved motor activity, mental functions and eliminated the structural manifestations of MD in blood cells. It should be assumed that the mechanism of this phenomenon is due to a decrease in the pro-oxidative and oxidative processes intensity, reduced reactive oxygen species generation, and, eventually, a decrease in the oxidative process level that a key link in the PD pathogenesis.

Keywords: Parkinson's disease; mitochondrial dysfunction; oxidative stress; neurological examinations; EGb 761[®]

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

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

Для кореспонденції: Карабань Ірина Миколаївна, доктор медичних наук, професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології екстрапірамідної нервової системи, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: karaban.pd@gmail.com

For correspondence: Iryna Karaban, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Extrapyrmidal Nervous System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: karaban.pd@gmail.com

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

Introduction

Many fundamental and clinical studies in recent years show that mitochondrial dysfunction (MD) is one of the main pathophysiological processes responsible for neurodegenerative disease development [1]. Genetic, structural and biochemical defects in mitochondria (MC) are the cause of MD. In this case, the most energy-dependent tissues and organs suffer: the central nervous system, skeletal and cardiac muscles, kidneys, liver, and endocrine glands. Against the background of chronic energy deficiency, pathological changes occur in them and diseases develop, which, in particular, include socially significant neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease, etc. A decrease in the nerve cell resistance to apoptosis activators is common to all degenerative diseases of the central nervous system [2]. However, the events chain leading to apoptosis differs significantly across various diseases. The main mitochondrial targets have been identified. These include the electron transport chains of tissue respiration, electron transfer disorders on complexes I, II and III of the electron transport chain of mitochondria, the oxidative phosphorylation system, membrane mitochondria components, and mitochondrial nucleic acids [3, 4].

Our previous studies have shown, which ultrastructural MD components are determined in Parkinson's disease and experimental parkinsonism [5–7]. It has been found that in experimental parkinsonism MD is observed (develops, forms) in various tissues: in the nervous system and visceral organs (for example, in the lungs and heart). Long-term rotenone administration to create experimental parkinsonism most clearly produces MD manifestations, and then oxidative stress in brain tissue, namely in the medulla oblongata. This is because rotenone can accumulate in the mitochondria of the brain, where it disrupts the transfer of electrons in the respiratory chain and mitochondria, inhibiting the complex I activity, causing the free radical accumulation, leading to changes in the intracellular calcium ion balance, reduces the adenosine triphosphate (ATP) formation, disrupts the protein synthesis processes, microtubule depolymerisation. All this becomes a direct cause of nervous tissue damage with cell death, more often of the apoptotic than necrotic type. Long-term rotenone administration enhances mitochondria compartmentalisation, which indicates active “focal degeneration” of cells: more than 40 % of organelles are structurally altered. Similar, but less pronounced changes in the ultrastructure of the mitochondria are observed in the striatum. However, there is the dynamic process normalisation with fission-fusion activation of the mitochondria, which are disrupted (especially in the fission part of the mitochondria). In PD, mitochondrial fission is suppressed, i.e. the formation of one of the MD components. Impaired mitochondrial function leads to oxidised dopamine accumulation, which causes α -synuclein accumulation and impaired lysosome function. This factor negatively affects mitochondrial function [8, 9].

An informative morphological approach may indicate signals of mitochondrial distress through pronounced mitochondrial proliferation. Abnormal mitochondrial accumulations are considered a morphological manifestation

of mitochondrial dysfunction, a marker of mitochondrial pathology and one of the most important criteria for its diagnosis. In addition, data were obtained on the correlation of the mitochondrial functional activity, reflecting multisystem mitochondrial failure, with energy dysfunction indicators in tissues generally. In this case, changes in mitochondrial characteristics are detected: significant organelle accumulation under the sarcolemma, polymorphism with the large, elongated organelles and/or the small oval mitochondria predominance, disorganisation of the architectonics and structure of the cristae, their swelling, fragmentation, complete loss, the calcium deposits, crystalline inclusions, organelle lysis with the lysosome participation, membrane bodies formation [10, 11].

Significant changes in the mitochondrial ultrastructure are found in platelets and leukocytes of PD patients. In addition to the loss of the mitochondrial membrane clarity (external and/or internal, cristiform), the septate organelles formation is observed. It is assumed that this process is similar to retention caused by disturbances in the transport of metabolites between the inner mitochondrial membrane and the cytoplasm, and septate mitochondria accumulate Ca^{2+} . Since it is known that Ca^{2+} accumulation and ATP synthesis are alternative processes associated with electron transfer, an increase in the Ca-accumulating mitochondrial capacity may indicate a decrease in ATP synthesis in the mitochondria. In addition, there is an opinion that the septate mitochondria appearance indicates partial cell necrosis. It is currently believed that modulation of the OPA1 gene expression affects the mitochondrial formation with a similar cristae shape, and the value of the mitochondria respiratory coefficient *in vivo* [12]. These changes in the mitochondrial ultrastructure are evidence of the MD formation.

These results may indirectly indicate the mechanisms involved in the formation and progression of the pathological process associated with MD in PD. In addition, by studying MD formation mechanisms, it is possible to choose effective ways to correct PD changes in the mitochondrial apparatus to normalise (or optimise) energy metabolism in this pathology.

There is reason to believe that the neuroprotectors that affect MD in PD will help eliminate oxidative stress and hypoxic damage and normalise the morphofunctional MD structure.

One such medicine is ginkgo biloba (EGb 761®). The standardised form of the original ginkgo extract EGb 761® has a versatile and nonspecific positive effect on the brain functional activity, has a beneficial effect on cerebral blood flow, increases neuronal metabolism, affects neurotransmitter transmission, and exhibits a neuroprotective effect on cerebral hypoxia.

There is an opinion that the ginkgo biloba extract's therapeutic effect is based on its component antioxidant properties, such as ginkgolides and bilobalide [13]. By protecting cells from free oxygen radicals formed during many pathological processes, EGb 761® improves energy metabolism in mitochondria, makes neurons more resistant to hypoxia and ischemia, inhibits their programmed death (apoptosis), and supports neuronal membrane functions.

Standardised active components amount, namely 22–27 % flavonoids (flavone glycosides) and 57 % terpene lactones, which, in turn, are divided into ginkgolides A, B, C (2.8–3.4 %) and bilobalides (2.6–3.2 %), are contained in EGb 761® (Dr. Willmar Schwabe). EGb 761® has a broad action spectrum. It has now been proven that the standardised ginkgo biloba extract contained in the EGb 761® preparation increases the tolerance to hypoxia, especially in brain tissue; inhibits the development and accelerates regression of cerebral oedema, increases blood flow, especially in the microcirculation area; inactivates toxic oxygen radicals; exhibits antagonism to platelet-activating factor; has a neuroprotective effect, etc.

The purpose of the study is to evaluate the original EGb 761® effectiveness in the comprehensive treatment of PD patients with cognitive impairment, the drug effect on MD and oxidative stress manifestations.

Materials and methods

The EGb 761® course effectiveness was studied in 22 patients with PD diagnosed according to the UK Brain Bank criteria (Hughes A., 1992), aged 45–74 years, with disease stage 1.5–3.0 (by Hoehn-Yahr), who took basic therapy with levodopa-containing medicines. Age-matched persons without neurodegeneration signs were in the control group (n = 10). The patients were hospitalised to the Department of Extrapyramidal Diseases of the Nervous System of the D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Patients signed informed voluntary consent to participate in the study in accordance with the provisions of the WMA Declaration of Helsinki in agreement with the Ethics Commission of the D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The PD diagnosis was established by the clinical and diagnostic criteria of the Parkinson's UK Brain Bank [14]. All patients were prescribed EGb 761® 120 mg against the background of basic antiparkinsonian therapy (levodopa-containing medicines, dopamine receptor agonists, amantadine, MAO-B inhibitors), which was stable for 28–30 days before EGb 761® and during the entire study. The drug regimen was 1 tablet twice daily for 1 month.

When examining patients with PD before and after the EGb 761® administration, the general clinical and neurological examinations were carried out, as well as motor activity assessment by the Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), neuropsychological examination using the Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Spielberger anxiety scale, Beck Depression Inventory (BDI). A computerised program was applied to study sensorimotor response and motor tempo.

The sample preparation for electron microscopic examination was carried out by the generally accepted method for blood cells with double fixation with glutaraldehyde and OsO₄, dehydration in alcohols of increasing concentrations, absolute alcohol and acetone, followed by filling in Epon-Araldite (reagents from Fluka, Switzerland) [15, 16]. Ultrathin sections 40–60 nm thick were contrasted by ura-

nyl acetate and lead citrate solutions (reagents from Sigma, USA) and viewed in a PEM-124c electron microscope (Ukraine).

Morphometric calculations were performed by a computer program for morphometric calculations ImageTool 3.0 (USA) on 130–150 fields for each subject group.

The number of optically dense small σ -granules, optically transparent large α -granules and mitochondria was determined in platelets. The mitochondria number in leukocytes was determined.

In biochemical research, the study objects were blood plasma and erythrocytes. Indicators that serve as markers of oxidative stress and the antioxidant system state were analysed in the patient's blood before and after treatment. Secondary lipid peroxidation products were determined — lipid peroxidation in plasma was measured by thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) formation according to the Buege and Aust method [17]. The total activity of antioxidant enzyme — superoxide dismutase (SOD) — was measured in plasma by the Misra and Fridovich method [18], based on the inhibition of adrenaline autoxidation to adrenochrome SOD from the studied samples. The results were expressed as specific enzyme activity in units per 1 ml of plasma. One unit of SOD activity was defined as the protein amount that caused a 50% inhibition of the epinephrine conversion rate to adrenochrome under specified conditions. Catalase (CAT) activity was also determined. It was measured in plasma by the decomposition of hydrogen peroxide and determined by the decrease in optical density at 240 nm [19].

The obtained data statistical processing was carried out by the Statistica 6.0 program and presented as mean value \pm standard error of the mean ($M \pm SEM$). This representation was correct due to the large array of digital material. By the Shapiro-Wilk criterion (W), the results fit the normal distribution law. One-way ANOVA followed by comparative post hoc analysis by the Student-Newman-Keuls method was used to assess the significance of the results. Differences in the indicators significance were evaluated using the t-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

The characteristics of the sample of examined patients are presented in Table 1.

Table 1. Clinical indicators of PD patients included in the study

Clinical indicators	M \pm SEM
Age, years	66.5 \pm 7.4
Age of disease onset, years	56.8 \pm 8.4
Disease duration, years	9.6 \pm 4.8
Treatment duration, years	7.6 \pm 4.6
Hoehn-Yahr stage	2.9 \pm 0.3
Levodopa dose, mg/day	558.9 \pm 253.4
UPDRS total score	51.0 \pm 13.3
MMSE total score	26.4 \pm 2.4

Clinical evaluation of the effectiveness of course treatment with EGb 761® in PD patients

The EGb 761® course taken against the background of basic antiparkinsonian therapy had a beneficial effect on the PD patients' condition, primarily on their activity in everyday life and the ability to self-care. Objectively, this was expressed in a significant score decrease on all UPDRS subscales (Fig. 1).

There was a positive effect of the EGb 761® course on non-motor disorders accompanying the PD motor symptoms. A statistically significant improvement in cognitive function was revealed on the specialised scales MMSE, FAB and MoCA, and a decrease in depression indicators on the BDI and Spielberger-Hanin situational (reactive) anxiety. The personal anxiety indicator did not change to the baseline level (Fig. 2).

For instrumental assessment of the EGb 761® influence on motor functions, the motor tempo test turned out to be the most sensitive, in which a significant decrease in the average (Avrg), minimum (Min) and maximum (Max) motor response time was recorded (Fig. 3).

The resulting changes were more characteristic of the reactions for the right hand, while for the left hand, only the average value of the motor tempo decreased. It can be assumed that this asymmetry of effects is associated with the dominant side of the pathological process, since more patients (76 % in the main group) had predominantly right-sided PD symptoms (Fig. 3).

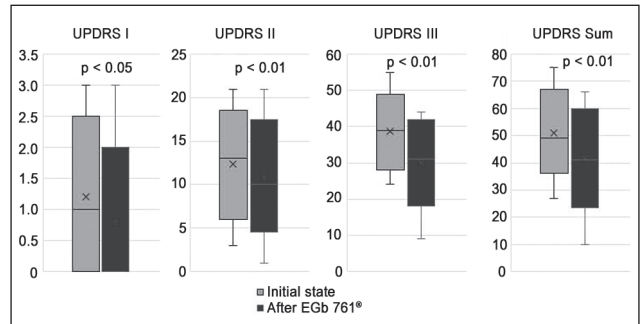


Figure 1. The UPDRS score before and after the EGb 761® course, points

At the same time, the latent period of a simple sensorimotor reaction did not change during the EGb 761® course. Since the implementation of this reaction, in contrast to the movements in the motor tempo test, also includes analysing sensory information and making decisions, it can be assumed that the drug has a predominant effect on the peripheral mechanisms of organizing motor activity.

Given that MD is associated (or determined) with oxidative stress, indicators of the lipid peroxidation intensity, the oxidative-prooxidant processes ratio in PD patients, and their dynamics when using the original EGb 761® were studied. These indicators were considered oxidative stress markers.

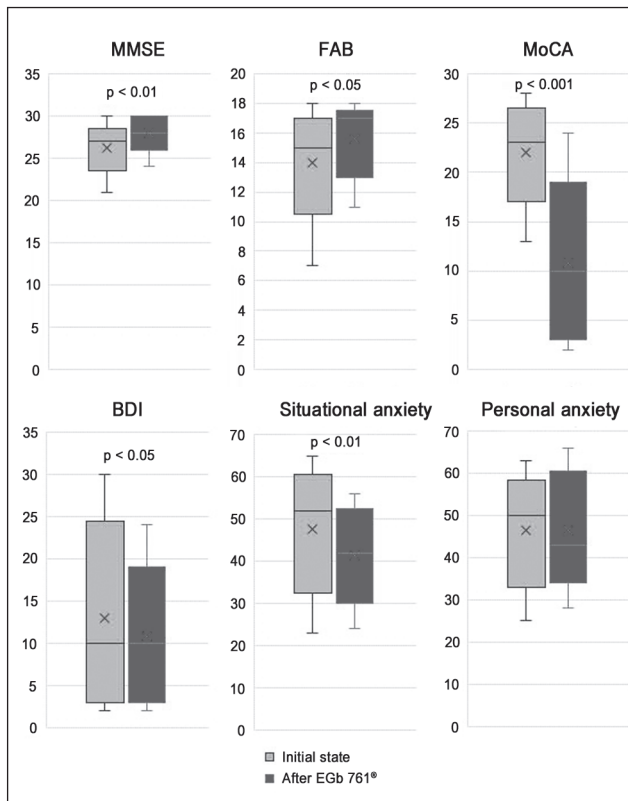


Figure 2. The EGb 761® influence on the cognitive function (MMSE, FAB, MoCA) and emotional-motivational sphere (BDI, situational and personal anxiety on the Spielberger-Hanin test), points

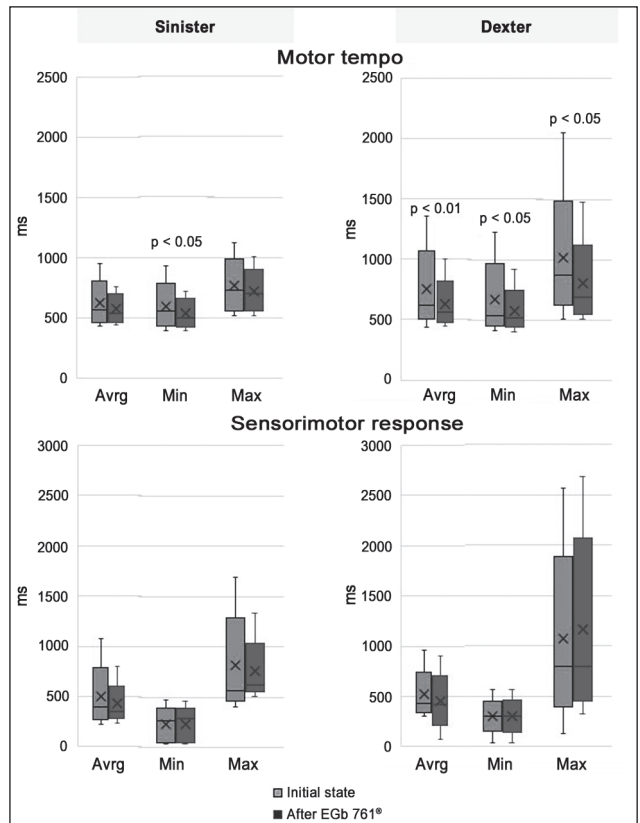


Figure 3. The EGb 761® influence on the quantitative characteristics of motor activity in the motor tempo and simple sensorimotor response tests

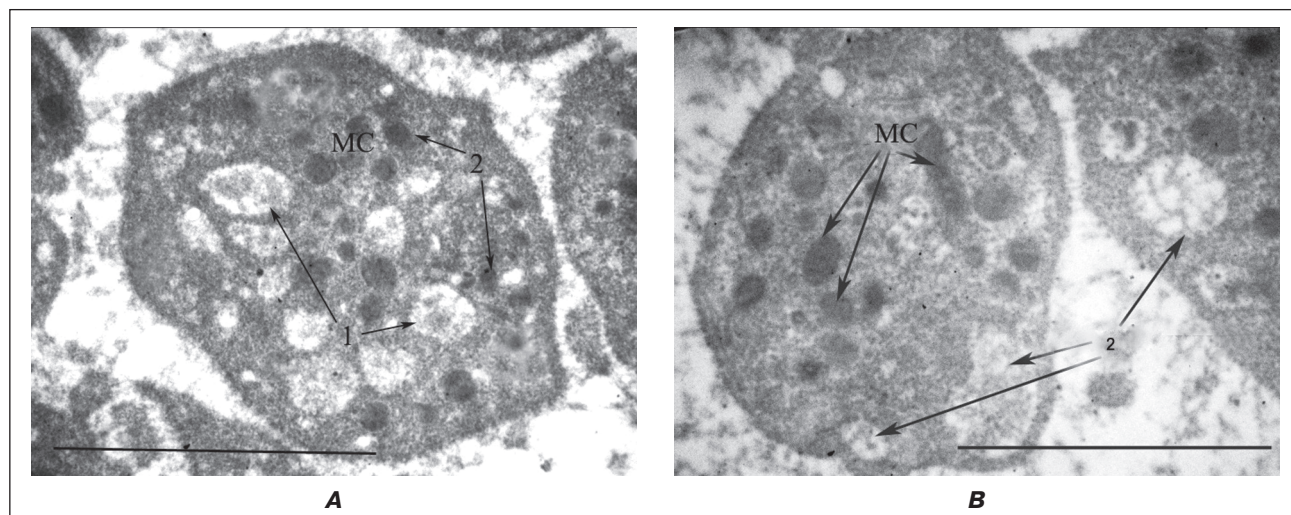


Figure 4. Platelet ultrastructure in a PD patient before (A) and after treatment (B): 1 – δ -granules, 2 – α -granules. Scale 1 μ m

It was found that in PD patients, there is a significant increase in the values of these markers in the blood (Table 2).

SOD activity increased by 70 % ($p < 0.05$), and CAT by 91 % ($p < 0.05$) relative to control values. This activation of SOD and CAT is compensatory. It shows the presence in the PD patients' blood of excessive reactive oxygen species, which are substrates for the antiradical and anti-peroxide enzymes SOD and CAT.

The EGb 761[®] treatment for 1 month has led to a decrease in the intensity of pro-oxidant processes in PD patients, as evidenced by a tendency to reduce the secondary product content TBARS in their blood plasma by 13 % ($p > 0.05$). The tendency to restore a decrease in the activity of the anti-peroxide enzyme CAT by 12 % ($p > 0.05$) and the antiradical enzyme SOD by 15 % ($p > 0.05$) may be confirmation of a slowdown in oxidative processes in PD patients. The EGb 761[®] treatment for 2 months led to a significant decrease in TBARS content in the blood plasma by almost 50 % ($p < 0.05$) compared to the level before treatment. The activity of SOD and CAT also continued to decrease by 28 and 42 % ($p < 0.05$), respectively, in comparison with baseline.

Studies have revealed changes in the mitochondrial ultrastructure and the formation of MD in blood cells in PD, as well as their features during treatment with EGb 761[®].

In PD patients, a reduced number of dense δ -granules was observed in platelets, amounting to 4.2 ± 0.3 pieces in

a cell (in healthy individuals — 7.5 ± 0.8 pieces in a cell; $p < 0.05$). These dense granules contain serotonin, adenosine diphosphate and ATP and accumulate Ca^{2+} . It is now known that an important platelet function is their participation in the serotonin metabolism, and the number of dense granules depends on their quantity [20, 21].

Since platelets are serotonin reservoirs arising from the bloodstream, their amount accumulated in δ -granules sometimes indicates the serotonin exchange, which is significantly reduced in the observed patients. This may determine PD affective disorders with the serotonergic system dysfunction, indicating disorders of regulatory effects on the blood vessel wall contractility [15, 22].

The large α -granules number containing various proteins and glycoproteins involved in blood coagulation processes, growth factors, and proteolytic enzymes in platelets was higher than in healthy people and reached $9.6 \pm \pm 0.8$ pieces in a cell (in healthy persons — 4.9 ± 1.1 pieces in a cell, $p < 0.05$) (Fig. 4A). It can be assumed that such a significant number of granules with anti-heparin platelet factor 4, platelet growth factor, and thrombospondin (glycoprotein G), which promote platelet aggregation, indicate an increased thrombus formation risk in PD patients [23].

Significant disturbances were found in the mitochondrial ultrastructure in T, i.e. MD formation, and septate organelles (sMO) formation.

Table 2. Changes in oxidative stress markers in PD patients treated with EGb 761[®]

Experiment conditions	TBARS, μ M/ml	SOD, U/ml	CAT, μ M/min/ml
Controls	5.34 ± 1.10	10.82 ± 1.40	4.60 ± 0.80
PD	$8.06 \pm 2.18^*$	$18.40 \pm 2.00^*$	$8.08 \pm 0.56^*$
PD with EGb 761 [®] treatment:			
— 1 month;	6.98 ± 2.01	$15.59 \pm 0.68^*$	$7.11 \pm 0.62^*$
— 2 months	$4.00 \pm 0.56^{**}$	$13.90 \pm 1.25^{**}$	$4.66 \pm 1.02^{\#}$

Notes: * — the differences are significant compared to control values, $p < 0.05$; # — the differences are significant compared to the values before treatment, $p < 0.05$.

The EGb 761® treatment led to the fact that α -granules in platelets acquired a characteristic appearance, namely, they increased in size by 5–7 times and were filled with an electron optically dense protein suspension. It is an active indicator of synthetic processes in granules (Fig. 4B). The

mitochondria had an intact structure. So, the drug helped eliminate the MD structural manifestations.

In leukocytes, the EGb 761® use was accompanied by a significant increase in the total amount of mitochondria (2.6 times higher compared to control values and 2.3 times higher

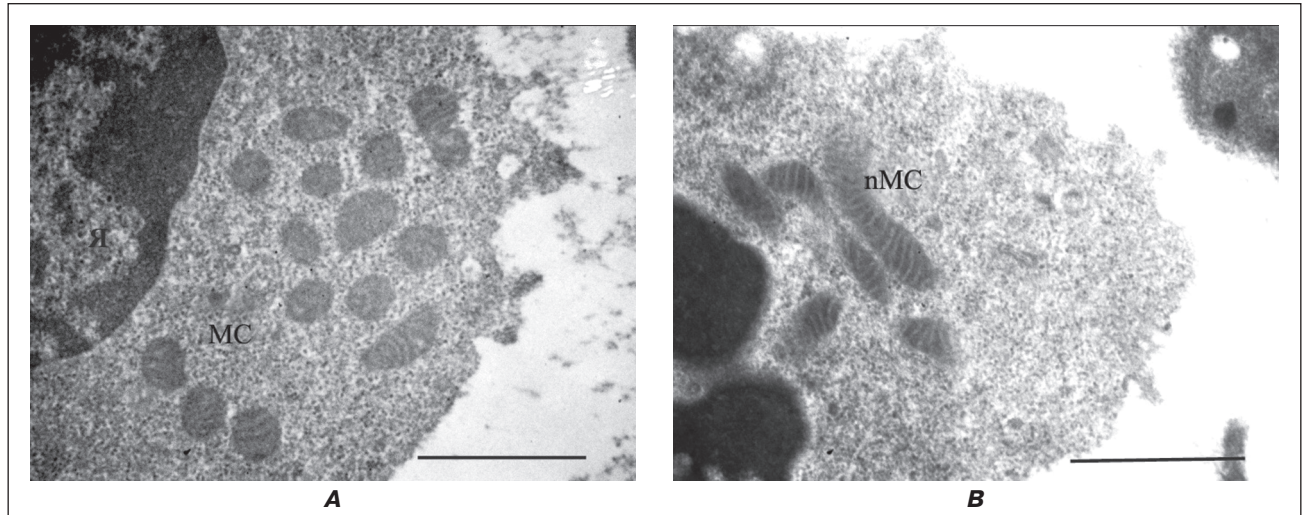


Figure 5. Leukocytes in PD patients after the EGb 761® treatment: A – an increase in the mitochondrial number, B – longitudinal mitochondrial association. Scale 1 μ m

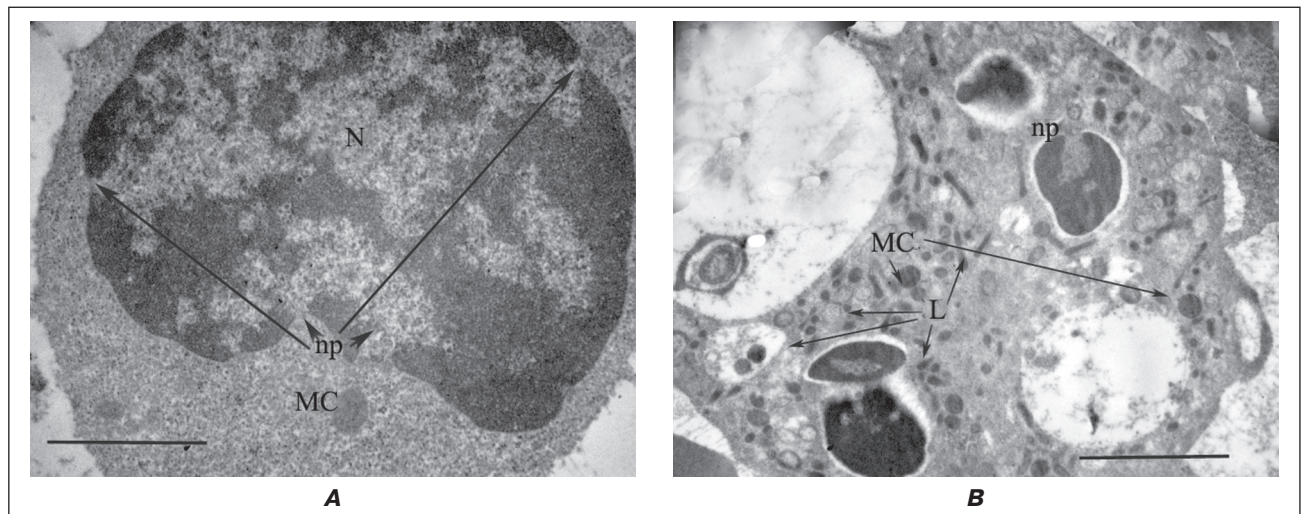


Figure 6. Nuclear pores in a leukocyte in PD patients after EGb 761® treatment (A), diversity of lysosomes in a leukocyte in PD patients (B). Scale 1 μ m

Notes: N – nucleus, np – nuclear pores, L – lysosomes.

Table 3. Morphometric characteristics of mitochondria in PD and their dynamics after the original EGb 761® treatment

Experiment conditions	Total mitochondria, per cell/unit/10 μ m ²		Structurally damaged mitochondria, %		Average diameter of mitochondria, μ m	
	Platelets	Leukocytes	Platelets	Leukocytes	Platelets	Leukocytes
Controls, a = 145	2.7 \pm 0.6	7.5 \pm 0.8	–	2.8 \pm 0.6	0.60 \pm 0.04	0.54 \pm 0.05
PD, a = 150	2.1 \pm 0.8	6.7 \pm 0.4	–	24.6 \pm 4.7*	0.56 \pm 0.03	0.78 \pm 0.07*
PD with EGb 761® use, a = 125	7.8 \pm 1.7**	19.40 \pm 0.19**	5.4 \pm 0.8	14.3 \pm 2.4**	0.34 \pm 0.03**	0.38 \pm 0.02**

Notes: a – number of fields for research; * – the differences are significant compared to control values, $p < 0.05$; ** – the differences are significant compared to the values before treatment, $p < 0.05$.

than in PD without the EGb 761® use), which were mainly ultrastructurally unchanged (Table 3).

The mitochondrial diameter was on average 2.1 times smaller than in controls, which, with a significant increase in their number, leads to membrane structure increase per unit volume of tissue (cell). This enhances the synthetic ability of MC, since the respiratory chain consists of membrane-bound elements. However, there was also a longitudinal mitochondria association (nMC) with an increase in their diameter to 1–1.5 µm (an indication of increasing the efficiency of macroergic synthesis). This also helps increase the number of membrane structures in the cell (Fig. 5).

It was found that in leukocytes, there is an activation of nucleocytoplasmic transport, which occurs through large nuclear pores (up to the so-called “open nuclei”), which ensures an intensive information exchange between the nucleus and the cytoplasm (Fig. 6A).

Many primary and secondary lysosomes (up to 50 units per field of view) are also in leukocytes (Fig. 6B).

The detected changes indicate significant activation of metabolic processes under the influence of the original EGb 761® course treatment.

Conclusions

It was shown that the EGb 761® course had a beneficial effect on the clinical status of the examined patients, primarily on their motor activity, everyday life and self-care ability. Objectively, this was expressed in a significant decrease in all MDS-UPDRS subscale scores.

A positive effect of the EGb 761® treatment on non-motor disorders accompanying the motor PD symptoms has been found, as well as a significant improvement in cognitive functions and a decrease in depression scores.

A significant decrease in mean, minimum and maximum motor reaction times was recorded. In addition, it can be assumed that the drug has a predominant effect on the peripheral mechanisms of organizing motor activity

EGb 761® in PD patients eliminates the structural manifestations of mitochondrial dysfunction in blood cells. One of the possible mechanisms of this process may be a decrease in the intensity of pro-oxidant processes, a slowdown of oxidative processes, and a decrease in the reactive oxygen species generation, i.e. reducing the oxidative stress manifestations.

References

1. Golpich M, Amini E, Mohamed Z, Ali RA, Ibrahim NM, Ahmadiani A. Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative Diseases: Pathogenesis and Treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(1):5–22. doi: 10.1111/cns.12655.
2. Raychaudhuri S, Skommer J, Henty K, Birch N, Brittain T. Neuroglobin protects nerve cells from apoptosis by inhibiting the intrinsic pathway of cell death. *Apoptosis.* 2010;15(4):401–411. doi: 10.1007/s10495-009-0436-5.
3. Luis AV, Marimán A, Ramos B, et al. Standpoints in mitochondrial dysfunction: Underlying mechanisms in search of therapeutic strategies. *Mitochondrion.* 2022;63:9–22. doi: 10.1016/j.mito.2021.12.006.
4. Мінцер ОП, Потяженко ММ, Невоїт ГВ. Мітохондріальна дисфункція у загальному континуумі неінфекційних захворювань із позиції системної медицини. Частина I. Огляд літератури і результати теоретичного дослідження. 2022. doi: 10.32471/utj.1680-3051.147.227281.
5. Розова ЕВ, Путій ЮВ, Беликова МВ. Морфофункціональні порушення в тромбоцитах у пацієнтів з сахарним діабетом другого типу і болем Паркінсона: можливості корекції. *Патологія. Реабілітація. Адаптація.* 2017;15(2):94–106.
6. Путій ЮВ, Розова КВ. Формування порушень ультраструктури в різних тканинах організму при ротенон-токсичній моделі паркінсонізму. *X Міжнародний симпозіум «Актуальні проблеми біофізичної медицини».* Київ, 2018. 54–6.
7. Путій ВБ, Фучко ОЛ, Ващенко НМ, Розова КВ. Формування ультраструктурних адаптивних реакцій у тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі. *Фізіол журн.* 2023;69(3):74–82. doi: 10.15407/fz69.03.074.
8. Gao J, Wang L, Liu J, Xie F, Su B, Wang X. Abnormalities of Mitochondrial Dynamics in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2017;6(2):25. doi: 10.3390/antiox6020025.
9. Burbulla LF, Song F, Mazzulli JR, Zampese E, Wong YC, Jeon S, et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease *Science.* 2017;57(6357):1255–1261. doi: 10.1126/science.aam9080.
10. Hoffmann L, Waclawczyk MS, Tang S, Hanschmann E-M, Gellert M, Rust MB, Culmsee C. Cofilin1 oxidation links oxidative distress to mitochondrial demise and neuronal cell death. *Cell Death Dis.* 2021;12(11):953. doi: 10.1038/s41419-021-04242-1.
11. Rossmann MP, Dubois SM, Agarwal S, Zon LI. Mitochondrial function in development and disease. *Dis Model Mech.* 2021 Jun 1;14(6):dmm048912. doi: 10.1242/dmm.048912.
12. Cogliati S, Frezza C, Soriano ME, Varanita T, Quintana-Cabrera R, Corrado M. Mitochondrial cristae shape determines respiratory chain supercomplexes assembly and respiratory efficiency. *Cell.* 2013;155(1):160–71. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.032.
13. Ražná K, Sawinska Z, Ivanišová E, Vukovic N, Terentjeva M, et al. Properties of Ginkgo biloba L.: Antioxidant Characterization, Antimicrobial Activities, and Genomic MicroRNA Based Marker Fingerprints. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3087. doi: 10.3390/ijms21093087.
14. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of Clinical Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease: A Clinico-Pathological Study of 100 Cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry.* 1992;55:181–184. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.
15. Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev.* 2005;19(2):111–23. doi: 10.1016/j.blre.2004.05.002.
16. Weakley BS. *A Beginner's Handbook in Electron Microscopy.* Edinburg — London: Churchill Livingstone; 1972. 228 p.
17. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1978;52:302–310.
18. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1972;247(10):3170–3175.
19. Aebi H. Catalase. In: *Methods of Enzymatic Analysis.* Bergmeyer HU, ed. Weinheim and Academic Press; 1983. 227–282.
20. Daly ME. Determinants of platelet count in humans. *Haematologica.* 2011;96:10–3. doi: 10.3324/haematol.2010.035287.
21. Clauser S, Cramer-Bordé E. Role of platelet electron microscopy in the diagnosis of platelet disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(2):213–23. doi: 10.1055/s-0029-1220329.

22. Díaz-Flores L, Gutiérrez R, García MP, González-Gómez M, Díaz-Flores L, Jr., et al. Ultrastructural Study of Platelet Behavior and Interrelationship in Sprouting and Intussusceptive Angiogenesis during Arterial Intimal Thickening Formation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):13001. doi: 10.3390/ijms222313001.

23. Leiter O, Walker TL. Platelets in Neurodegenerative Conditions — Friend or Foe? *Front Immunol.* 2020;11:747. doi: 10.3389/fimmu.2020.00747.

Received 08.07.2024

Revised 19.08.2024

Accepted 05.09.2024

Information about authors

Iryna M. Karaban, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Extrapyramidal Nervous System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: karaban.pd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0849-8950>

Kateryna V. Rozova, Leading Research Fellow at the Department of Hypoxia, Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: erozova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6266-4617>

Olga O. Gonchar, PhD in the Physiology of Human and Animals, Senior Research Fellow at the Department of Hypoxia, Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: olga.gonchar@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4134-0354>

Nina V. Karasevych, PhD in Medicine, Leading Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Extrapyramidal Nervous System, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9373-1432>

Maryna A. Khodakovska, Neurologist of Higher Qualification Category of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Extrapyramidal Nervous System, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-5091-1274>

Nataliia O. Melnyk, Neurologist of Higher Qualification Category of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Extrapyramidal Nervous System, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-7372-2332>

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.

Розова К.В.¹, Гончар О.О.¹, Карабань І.М.¹, Карасевич Н.В.², Ходаковська М.А.², Мельник Н.О.²

¹Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Особливості розвитку мітохондріальної дисфункції при хворобі Паркінсона, можливості медикаментозної корекції ультраструктурних порушень

Резюме. *Актуальність.* Порушення ультраструктури мітохондрій при хворобі Паркінсона (ХП) свідчать про формування мітохондріальної дисфункції (МД). Їх можна розглядати в патогенетичному зв'язку з рівнем окислювально-прооксидантних процесів. *Мета дослідження:* вивчити та оцінити ефективність і переносимість оригінального препарату EGb 761® у комплексному лікуванні осіб із ХП та когнітивними порушеннями, його вплив на прояви МД й оксидативного стресу. *Матеріали та методи.* Ефективність курсу EGb 761® вивчали в 22 пацієнтів із ХП, діагностованою за критеріями British Brain Bank (Hughes A., 1992), віком 45–74 роки зі стадією захворювання 1,5–3,0 (класифікація Hoehn-Yahr). Проведено загальноклінічні, неврологічні дослідження з оцінкою рухової активності за шкалою MDS-UPDRS, сенсомоторної реакції та рухового темпу, нейропсихологічними тестами, вивченням біохімічних показників стану оксидативного стресу, електронно-мікроскопічними й морфометричними дослідженнями клітин крові до та після курсового прийому оригінального EGb 761®. *Результати.* Курсове лікування EGb 761® осіб із ХП покращувало рухову активність і когнітивні функції. Встановлено вірогідне підвищення інтенсивності перекисного окислення ліпідів та співвідношення окислювально-прооксидантних процесів, тобто маркерів рівня оксидативного стресу. Застосування EGb 761® протягом 1 місяця викликало зниження інтенсивності прооксидантних процесів. Збільшення терміну застосування препарату до 2 місяців приводило до

зменшення вмісту тіобарбітурової кислоти в плазмі крові пацієнта майже на 50 % порівняно з показником до лікування. Активність супероксиддисмутази й каталази знизилася на 28 і 42 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з параметрами до лікування. Дослідження виявили зміни ультраструктури мітохондрій і формування МД у клітинах крові. У тромбоцитах спостерігалось зменшення щільних δ -гранул. Це свідчить про дисфункцію серотонінергічної системи й порушення регуляторних ефектів серотоніну щодо скорочувальної здатності судинної стінки. Кількість великих α -гранул у тромбоцитах пацієнтів із ХП була вищою, ніж у здорових людей, що вказувало на ризик тромбозу у хворих. Виявлено суттєві порушення ультраструктури мітохондрій з утворенням МД. Застосування EGb 761® сприяло формуванню інтактної структури мітохондрій, тобто усуненню структурних проявів МД. *Висновки.* Курс лікування оригінальним препаратом EGb 761® на фоні комплексної патогенетичної терапії осіб із ХП і когнітивними порушеннями покращив рухову активність, психічні функції та усунув структурні прояви МД у клітинах крові. Слід припустити, що механізм цього явища зумовлений зниженням інтенсивності й збалансованістю проокислювальних та окислювальних процесів, зменшенням утворення активних форм кисню і, як наслідок, зниженням рівня оксидативного стресу, що є ключовою ланкою патогенезу ХП.

Ключові слова: хвороба Паркінсона; мітохондріальна дисфункція; оксидативний стрес; неврологічні обстеження; EGb 761®

УДК 616-035.1:[616.831-005]

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1107>Онопрієнко О.П.¹, Тріщинська М.А.², Колосова Т.В.²¹КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня», м. Бровари, Київська область, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Госпітальна оцінка динаміки смертності та первинного виходу на інвалідність після інсульту серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у Лівобережному регіоні України (сучасний погляд на проблему і власні дослідження)

Резюме. Актуальність. У статті висвітлена проблема інсульту, що набула світового масштабу. При написанні оглядової статті використовувалися ресурси PubMed (1990–2018) і Up-To-Date (2016). Актуальною проблемою у всьому світі в другій декаді XXI століття є високий рівень захворюваності, зростання інвалідності серед популяції після перенесеного інсульту. Інсульт посідає друге місце серед хвороб з фатальними наслідками і є найпоширенішою причиною стійкої втрати працездатності. У 2015 р. інсульт спричинив 6,7 млн летальних випадків у світі. Прогнозується зростання смертності внаслідок інсульту до 7,8 млн у 2030 р. Саме психогенні, екологічні фактори, забруднення довкілля впливають на епідеміологічні показники здоров'я, на що автори звернули увагу в 38-му річницю техногенної катастрофи Чорнобиля (26 квітня 1986 року) і 13-ту річницю аварії на АЕС «Фукусіма-1» (11–12 березня 2011 року), порівнявши дані щодо інсульту в Японії після землетрусу та аварії, у результаті якої людство рівно через 25 років після Чорнобильської катастрофи знову відчувало небезпеку ядерного монстра. Давно встановлено лінійну безпорогову залежність «доза — ефект» для серцево-судинної та цереброваскулярної патології при дозах опромінення від 0 до 5 Гр. Незважаючи на те, що на сьогодні накопичено достатню кількість матеріалів, які є вірогідним доказом впливу опромінення в малих дозах (як зовнішнього, так і внутрішнього) на розвиток неухливної захворюваності та смертності від неухлильних хвороб (серцево-судинних, цереброваскулярних), єдиної точки зору на проблему немає. Для статистичного вирішення дуже актуальної проблеми, зокрема об'єктивної оцінки радіаційних наслідків Чорнобильської катастрофи, міжнародні організації ВООЗ і МАГАТЕ вважають за необхідне проведення подальших тривалих досліджень. **Метою** нашого дослідження було вивчити щільність радіоактивного забруднення територій та їх мешканців, включно з учасниками ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС, які перенесли інсульт, дослідити динаміку функціональних і фатальних наслідків інсульту і вивчити сучасні фактори ризику інсульту. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження щільності зараження радіоактивним цезієм-137 (¹³⁷Cs), стронцієм-90 (⁹⁰Sr) радіаційно забруднених територій (РЗТ) 4-ї контрольованої зони Лівобережного регіону Броварського району в межах п'яти сіл над річкою Десною. Предметом дослідження передусім були дорослі мешканці сіл Придеснянщини, які дали згоду на проведення радіометричного дослідження самих себе, своїх ґрунтів і харчових продуктів (води, молока, риби, м'яса птиці, ягід, грибів). **Результати.** Так, у с. Погреби в ґрун-

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

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

Для кореспонденції: Онопрієнко Олександр Павлович, кандидат медичних наук, завідувач ангіоневрологічного відділення, КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня», вул. Тараса Шевченка, 14, м. Бровари, Київська область, 07401, Україна; e-mail: aponeurology@ukr.netFor correspondence: Oleksij Onopriyenko, PhD in Medicine, Head of the Neurovascular Department, Communal non-commercial enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Taras Shevchenko st., 14, Brovary, Kyiv region, 07401, Ukraine; e-mail: aponeurology@ukr.net

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

ті знайдено ^{137}Cs 54,9 Кі/км², тоді як у с. Літочки в ґрунті доза ^{137}Cs була нижчою — 31,9 Кі/км². А от у харчових продуктах, зокрема в молоці, найбільші показники ^{137}Cs були в с. Пухівка і с. Літки — 7,0 Бк/л при допустимих рівнях вмісту радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr у молоці до 20 Бк/л. Прогностична доза ^{137}Cs за 70 років була відзначена в с. Погреби — 8,7 мЗв/рік. Накопичувальна доза ^{137}Cs на 2013 рік серед мешканців 4-ї РЗТ становила в середньому від 0,51 до 0,78 мЗв/рік. Захворюваність і смертність від інсульту серед УЛНА на ЧАЕС і мешканців РЗТ була високою, а саме: 65,5 і 15,6 на 10 тис. дорослого населення відповідно, тоді як по району ці епідеміологічні показники на 2016 рік становили 44,5 і 10,1 на 10 тис. дорослого населення відповідно, а по Україні — 29,9 і 13,3 на 10 тис. дорослого населення. Важливе питання, відповідь на яке дається в статті, стосується накопичення ^{90}Sr у кістках померлих від інсульту і ^{137}Cs у речовині головного мозку, а також проведено дослідження у хворих з ішемічним інсультом середнього і тяжкого ступеня процесів нейродеструкції шляхом вивчення вмісту в сироватці крові білка NSE, а процесів нейропроліферації в головному мозку — за вмістом білка S100. Імовірно, високі епідеміологічні показники інсульту нашого регіону за десятирічний період пояснюються перманентним впливом психогенних факторів ризику (стрес, тривога, депресія, безвихідність), малих доз внутрішнього опромінення, а в УЛНА на ЧАЕС — також і зовнішнього, поєднання цих факторів могло, у свою чергу, викликати в пацієнтів загострення артеріальної гіпертонії, цукрового діабету, хвороб серця. Імовірно, коморбідні стани мали значний вплив на функціональні й фатальні результати інсультів. Піднімається питання, як оптимізувати спеціалізовану допомогу хворим з інсультом, поліпшити профілактику в населення, що проживає на радіаційно забруднених територіях. **Висновки.** Проведені дослідження радіоактивно забруднених територій та їх мешканців, включно з УЛНА на ЧАЕС, які перенесли інсульт, досліджено динаміку функціональних і фатальних наслідків інсульту і вивчено сучасні фактори ризику інсульту. При максимальних для евакуйованих дозах зовнішнього опромінення всього тіла найвищі вірогідно підтверджені експозиції відносних ризиків на одиницю дози (ERR Гр⁻¹) встановлено у хворих з інсультом — 3,48 (2,48; 4,88), у тих, які також мали цукровий діабет як фактор ризику інсульту — 3,41 (2,04; 5,75), що збігається з даними літератури. Дослідження з визначення і кількісної оцінки ризиків розвитку інсульту серед евакуйованого населення в умовах дії малих доз іонізуючого випромінювання є перспективними, мають велике значення для радіаційної медицини й радіобіології в цілому, тому що на сьогодні білою плямою є вивчення впливу інкорпорованого опромінення. Судинна патологія в структурі захворюваності УЛНА на ЧАЕС стоїть на другому місці після пухлинної та гематологічної патології, що дають найвищий відсоток летальності й інвалідності. Відповіді на поставлені питання стануть нарізним каменем у подоланні епідемії інсульту. З огляду на це зберігається необхідність продовження досліджень у цій царині та якнайшвидшої розробки й упровадження наукової концепції щодо профілактики, раннього виявлення основних модифікованих факторів ризику інсульту разом із широким загалом лікарів вузького профілю, дотримання належного лікування інсульту, що, безперечно, знизить рівень смертності, інвалідності від інсульту, покращить якість життя пацієнтів і їхніх родичів.

Ключові слова: мозковий інсульт; фактори ризику; смертність; інвалідність; техногенні аварії; ЧАЕС; радіаційно забруднені території; ^{137}Cs ; ^{90}Sr ; білок NSE; S100

Вступ

Гострий мозковий інсульт (МІ) за останнє десятиліття впевнено вийшов у країнах Євросоюзу і США на друге місце серед причин смертності населення і залишається провідним чинником тривалої втрати працездатності (Wilkins E. et al., 2017; Feigin V.L. et al., 2018; Wafa H.A. et al., 2020). За даними звіту дослідження, проведеного Королівським коледжем Лондона для Інсультного альянсу Європи (The burden of Stroke in Europe, 2017), захворюваність на інсульт в Україні оцінюється в 145 999 випадків щорічно (194,6 на 100 000 населення (нас.)), поширеність хвороби — 650 429 осіб (907,3 на 100 000 нас.) і смертність — 100 896 за рік (126,5 на 100 000 нас.). За офіційними даними МОЗ, в Україні у 2017 році було зареєстровано 96 978 випадків інсульту (278,7 на 100 000 нас.), а смертність оцінюється в понад 87 випадків на 100 000 нас. (Міщенко Т.С., 2017), що значно поступається оціночним даним, наведеним вище. У 2015 р. інсульт спричинив 6,7 млн летальних випадків у світі. Прогнозується зростання

смертності внаслідок інсульту до 7,8 млн у 2030 р. [2, 3, 5, 6, 8]. Саме психогенні, екологічні фактори, забруднення довкілля впливають на епідеміологічні показники здоров'я, на що автори звернули увагу в 38-му річницю техногенної катастрофи Чорнобиля (26 квітня 1986 року) і 13-ту річницю аварії на АЕС «Фукусіма-1» (11–12 березня 2011 року), порівнявши дані щодо інсульту в Японії після землетрусу та аварії, у результаті якої людство рівно через 25 років після Чорнобильської катастрофи знову відчуло небезпеку ядерного монстра. Для статистичного вирішення дуже актуальної проблеми, зокрема об'єктивної оцінки радіаційних наслідків Чорнобильської катастрофи, міжнародні організації ВООЗ і МАГАТЕ вважають за необхідне проведення подальших тривалих досліджень [7, 8, 14, 20, 21].

Мета роботи: вивчити щільність радіоактивного забруднення територій та їх мешканців, включно з учасниками ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС, які перенесли інсульт, дослідити динаміку функціональних і фатальних наслідків інсульту і вивчити сучасні фактори ризику інсульту.

Матеріали та методи

У дослідження включено 284 хворі, госпіталізованих з ішемічним інсультом в ангіоневрологічне відділення КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня» (БКЛ), а також предметом дослідження були мешканці, передусім дорослі, сіл Придеснянщини, які дали згоду на дозиметричне дослідження на радіаційно забруднених територіях (РЗТ) 4-ї контрольованої зони Лівобережного регіону Броварського району Київської області себе самих і своїх ґрунтів, харчових продуктів (води, молока, риби, м'яса птиці, ягід, грибів) у селах: Погреби, Пухівка, Рожни, Літки, Літочки. Хворих на інсульт УЛНА на ЧАЕС, які були включені в дослідження, обстежували за єдиною програмою, що включала клінічне й лабораторне, нейровізуалізаційне (спіральна комп'ютерна томографія (СКТ)/магнітно-резонансна томографія), радіометричне, електрографічне, психологічне, нейроімунологічне обстеження. Додатково вивчали вміст білка S100 і вміст нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові УЛНА на ЧАЕС, їх визначали імуноферментним методом із застосуванням набору CanAg S100 EIA Kit (Fujirebio Diagnostics Inc., Goteborg, Sweden) відповідно до інструкції фірми-виробника, дослідження сироватки проводили в лабораторії НДІ нейрохірургії імені А.П. Ромоданова, а у випадку летального кінця проводили вибіркове радіометричне вимірювання речовини головного мозку: гістологічних препаратів — на ^{137}Cs , кісткового матеріалу — на вміст ^{90}Sr у лабораторії того ж НДІ.

Результати та обговорення

Україна належить до країн з високими показниками захворюваності, смертності й інвалідизації від мозкового інсульту. Експерти вважають, що якщо ситуація не зміниться на краще, то кожний п'ятий мешканець України помере від інсульту, а кожен десятий стане інвалідом унаслідок інсульту. Після аварії на ЧАЕС за 38 років захворюваність на інсульт у Броварському районі Київської області збільшилася в 4,5 рази [4, 10]. Радіоцеребральні ефекти малих доз іонізуючої радіації,

особливо цереброваскулярна патологія і когнітивні порушення, перебувають у фокусі наукових інтересів у всьому світі. Зростаюча кількість доказів свідчить про радіочутливість центральної нервової системи. Кортико-лімбічна система є мішенню для радіаційного ураження головного мозку, і дисфункція гіпокампального нейрогенезу є вирішальною [10]. Однією з принципових помилок під час ліквідації наслідків Чорнобильської аварії було прийняття за основний критерій радіаційної безпеки щільності радіоактивного забруднення території, а не дози опромінення людини. Як граничне значення забруднення ^{137}Cs було обрано значення 15 Ки/км^2 (555 кБк/м^2). Це, а також недостатня кількість прямих визначень доз, одержаних населенням, призвело до помилкових оцінок. На жаль, лише на 25-му році після аварії приймається правильне рішення про те, що в основі оцінок радіаційної небезпеки повинні бути дози опромінення людей. Дозове навантаження на організм людей передусім зумовлене включенням радіонуклідів до харчового ланцюга «ґрунт — рослина — тварина — людина». У табл. 1 наведені дані про стан радіоактивного забруднення ^{137}Cs ґрунту, харчових продуктів, грибів, молока в населених пунктах Броварського району. Вимірювання вмісту ^{137}Cs у пробах продуктів проводили на гамма-спектрометрі SILENA (метрологічне свідоцтво про державну повірку № 4786 від 18.07.2017, видане ННЦ «Інститут метрології», м. Харків). Максимальний зареєстрований вміст ^{137}Cs у зібраних пробах молока становить $384,7 \text{ Бк/л}$, що у 4 рази вище від допустимого рівня, у сушених грибах — $36,9 \text{ Бк/кг}$, що в 15 разів вище від допустимого рівня.

Війна, яку зараз переживає наше суспільство, ще й у поєднанні із ситуацією постчорнобилу, постковиду, є тригером щодо зростання навантаження на громадське здоров'я через психічні розлади, що підтверджують дані багатьох досліджень, зокрема українських. Аналіз глобального тягаря 12 психічних хвороб показав, що у більшості країн світу найбільшу питому вагу мають саме депресивні й тривожні розлади. Тривожно-депресивні розлади виявились провідними в постраждалих від дистресу війни популяціях, вони викликають заго-

Таблиця 1. Щільність забруднення ^{137}Cs територій, віднесених до 4-ї зони забруднення, Броварського району Київської області на 2007 рік

Населений пункт	^{137}Cs у ґрунті	Доза за 2007 рік	Доза за 70 років	^{137}Cs у молоці	ЛВЛ	Кількість вимірювань
с. Літки	31,9	0,11	5,7	1,9	0,04*	598
с. Літочки	44,7	0,17	7,3	7,0	**	0
с. Погреби	54,9	0,18	8,7	2,0	0,03*	834
с. Пухівка	41,5	0,18	7,4	6,8	0,02*	752
с. Рожни	38,8	0,15	6,8	3,4	0,05*	320

Примітки: * — наведено максимальний середній показник і кількість вимірювань попередніх років (2000–2007); ** — дані прямих вимірювань відсутні; ЛВЛ (мЗв) — середній показник по населеному пункту дози внутрішнього опромінення людини за рахунок інкорпорованого цезію-137, яка розрахована за результатами вимірювання за допомогою лічильника випромінювання людини; кількість вимірювань — кількість людей, які вимірювались для визначення ЛВЛ по населеному пункту (осіб). Джерело: Радіологічний стан територій, віднесених до зон радіологічного забруднення (у розрізі районів). Київ, 2008.

стрення артеріальної гіпертензії (АГ). Встановлено, що артеріальна гіпертензія відіграє важливу роль у розвитку інсультів, при цьому не менше від третини інсультів мають летальний кінець у гострому періоді, що збільшується на 10–15 % протягом наступного року. У 80 % тих, що вижив після інсульту, відзначається різний ступінь обмежень у повсякденному житті [3]. Механізми формування гострої церебральної патології в УЛНА різноманітні. Перш за все це пов'язано з дією іонізуючого випромінювання на церебральні судини мікроциркуляторного русла: спостерігається дегенерація, вогнищева проліферація ендотеліальних клітин, потовщення стінок судин з наступною атрофією тканин [9, 11]. Іонізуюча радіація підсилює склерозуючі процеси в судинній стінці, сприяючи формуванню функціональної недостатності регуляторних систем мозкового кровотоку. У ліквідаторів наявність АГ і прогресування процесу атеросклерозу, гіпертрофії середнього шару стінок артерій з ішемічним розрідженням, ліпогіалінозом та утворенням мікроаневризм сприяє виникненню гострих цереброваскулярних ускладнень [5, 9–11]. Зафіксований максимальний вміст інкорпорованого ¹³⁷Cs (медіанні значення) в мешканців с. Пухівка в травні 2012 року — 75,3 к/Бк, у жовтні 2012 року — 70,2 к/Бк, ще більший показник зафіксований у травні 2012 року в мешканців с. Рожни — 159 к/Бк ¹³⁷Cs, а найменша кількість — у мешканців у с. Літочки, як у травні — 51,1 к/Бк, так і в жовтні — 61,7 к/Бк, тоді як медіана серед них найбільша — 8,4/7,0. Найбільший показник > 1 мЗв на рік серед обстежених припадає також на мешканців с. Рожни — 2,3/4,5 % (табл. 4).

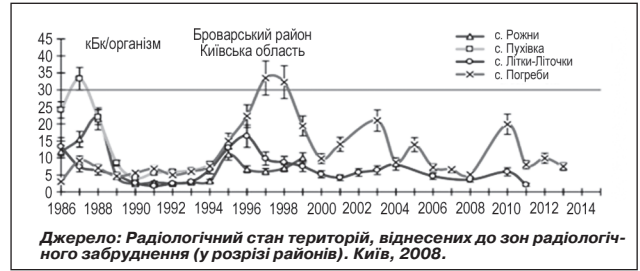


Рисунок 1. Динаміка вмісту інкорпорованого ¹³⁷Cs (медіанні значення) у дорослого населення п'яти сіл 4-ї зони радіоактивного контролю Придеснянщини Броварського району Київської області України за період з 1986 по 2016 р.

Вплив малих доз радіації призводить до активації судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу і розвитку стану гіперкоагуляції практично в усіх фазах процесу згортання крові [5, 8, 10, 22]. Гемостазіологічна картина в УЛНА характеризується підвищенням чутливості до агрегаційного стимулу й високою активністю факторів згортання крові, що свідчить про підвищену тромбогенну небезпеку як фактор ризику розвитку мозкової дисфункції. Багато авторів відзначають високу частоту структурних змін у магістральних артеріях голови, зниження надійності системи авторегуляції мозкового кровообігу, звуження діапазону компенсаторних можливостей церебральної гемодинаміки за рахунок зниження лінійної систолічної швидкості кровотоку в каротидному й вертебробазиллярному басейнах [2, 3, 8, 10–12].

Таблиця 2. Щільність забруднення ¹³⁷Cs, ⁹⁰Sr територій, віднесених до зон радіоактивного забруднення, Броварського району Київської області на 2011 рік

Населений пункт	¹³⁷ Cs (кБк/м ²)		⁹⁰ Sr (кБк/м ²)	
	Кількість проб	Середнє врахування розпаду на 2011 рік	Кількість проб	Середнє врахування розпаду на 2011 рік
с. Літки	28	0,74	6	0,11
с. Літочки	20	1,08	5	0,12
с. Погреби	22	1,22	8	0,18
с. Пухівка	29	0,97	7	0,16
с. Рожни	24	0,89	5	0,14

Таблиця 3. Середні величини накопичення ¹³⁷Cs у населених пунктах Придеснянщини

Населений пункт	Накопичена доза, мЗв/рік				
	За 1986–1997 рр.	За 1998–2003 рр.	За 2004–2013 рр.	За 2014–2033 рр.	За 2034–2055 рр.
с. Літки	4,2	0,55	0,51	0,4	0,12
с. Літочки	5,3	0,68	0,64	0,51	0,15
с. Погреби	6,3	0,84	0,78	0,62	0,18
с. Пухівка	5,3	0,74	0,68	0,54	0,15
с. Рожни	4,9	0,65	0,6	0,48	0,14

Брати участь у дослідженні факторів ризику в нашому районі нас спонукав потенційний ріст захворюваності на цереброваскулярні хвороби, зокрема, викликав тривогу показник інсульту, що в мешканців населених пунктів забрудненої території та серед УЛНА на ЧАЕС дуже різнився від загального показника по району, області й Україні. Динаміка захворюваності на інсульт наведена в табл. 5, 6. З табл. 5 видно, що захворюваність на інсульт серед населення контрольованої забрудненої зони в 1,6 раза вища, ніж у цілому по Україні, і в 4,8 раза — ніж у хворих з чистих територій Броварського району. Суттєве значення має величина сумарної дози випромінювання і ступінь зрілості мозку в момент опромінення. Чим молодший вік осіб, які зазнали опромінення, тим більша небезпека розвитку в них наслідків радіаційного впливу [3]. З огляду на вищевикладене становить інтерес вивчення варіантів клінічного перебігу і наслідків гострої цереброваскулярної патології у випадку артеріальної гіпертензії в осіб, які останніми роками зазнали малоінтенсивного інкорпорованого іонізуючого випромінювання в так званих зонах малого радіоактивного забруднення на території Придеснянщини Броварського району Київської області (села Погреби, Пухівка, Рожни, Літки, Літочки). Так, за 2007–2016 рр. (10-річний період) у придеснянських селах 4-ї радіоактивно забрудненої зони Броварського району Київської області стався МІ у 284 хворих УЛНА на ЧАЕС, а саме в с. Літки та Літочки — 66 випадків, у

середньому — 36,5 на 10 тис. нас., у селі Рожни — 62 випадки МІ, у середньому — 60,4 на 10 тис. нас., у с. Пухівка — 81 хворий, у середньому — 33,5 на 10 тис. нас., у с. Погреби — 75 хворих на МІ, у середньому — 48,8 на 10 тис. нас. (табл. 5).

З табл. 5 видно, що захворюваність на інсульт серед населення контрольованої забрудненої зони зростає по окремих населених пунктах з 2007 року з 30,6 на 10 тис. нас. до 65,5, тобто в 2,1 раза, це в 1,6 раза вище, ніж у цілому по Україні, а різниця з хворими на МІ з чистих територій Броварського району становить 20,5 ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

Дослідження, проведене серед УЛНА на ЧАЕС, виявило, що в сироватці крові здорових осіб ($n = 7$, контрольна група) сироватковий рівень NSE був низьким, його медіана становила $0,563 \pm 0,042$ нг/мл, а інтерквартильний інтервал P25–P75 — $0,450–0,843$ нг/мл. При ішемічному інсульті середнього ступеня тяжкості в УЛНА на ЧАЕС ($n = 15$) відзначалось вірогідне зростання середнього показника сироваткового рівня NSE в 7,1 раза ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими особами: медіана становила $4,58 \pm 0,11$ нг/мл, а інтерквартильний інтервал P25–P75 — $4,11–4,97$ нг/мл. У пацієнтів з ішемічним інсультом тяжкого ступеня ($n = 15$) інтенсивність нейродеструкції за сироватковим рівнем NSE була вірогідно більшою в 1,6 раза ($p < 0,001$) порівняно з такою при середньому ступені тяжкості. Так, у хворих на ішемічний інсульт тяжкого ступеня показник медіа-

Таблиця 4. Динаміка вмісту інкорпорованого ^{137}Cs (медіанні значення) у дорослого населення з п'яти сіл 4-ї зони радіоактивного контролю за травень — жовтень 2012 року

Населений пункт	Період вимірювання, місяць	Кількість обстежених	Вміст ^{137}Cs , к/Бк				> 1 мЗв/рік, % обстежених
			Середній	Медіана	90% квантиль*	max	
с. Погреби	5/10	77/85	4,7/6,5	2,7/5,3	11,4/17,8	70,4/74,5	1,5/1,7
с. Пухівка	5/10	115/122	8,2/6,7	5,3/3,8	18,7/12,5	75,3/70,2	1,5/1,2
с. Рожни	5/10	52/64	7,7/15,3	2,6/8,8	13,3/31,7	159/69,7	2,3/4,5
с. Літки	5/10	78/82	5,3/8,2	2,7/5,7	10,3/17,4	70,6/75,7	1,4/1,8
с. Літочки	5/10	15/9	43,4/63,3	8,4/7,0	17,2/30,5	51,1/61,7	1,3/4,5

Примітка: * — квантиль — це таке число x_p , що значення p -ї частини сукупності менше або дорівнює x_p .

Таблиця 5. Динаміка мозкових інсультів за 10 років у 4-й контрольованій зоні Придеснянщини Броварського району Київської області

Село	Роки	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
с. Погреби	МІ абс.	5	6	9	12	9	3	6	7	9	9
	На 10 тис.	30,6*	34,6	51,0	48,8	61,5	39,7	46,7	46,8	65,5	65,5 \pm 2,1*
с. Пухівка	МІ абс.	6	9	20	5	7	4	6	8	7	8
	На 10 тис.	26,6**	39,7	46,5	24,7	38,1	25,7	26,8	30,8	38,3	37,7 \pm 1,4**
с. Рожни	МІ абс.	6	6	5	4	5	7	5	8	9	7
	На 10 тис.	71,1	62,7	49,6	39,2	49,6	61,5	49,6	62,1	63,0	61,4 \pm 0,8
с. Літочки, с. Літки	МІ абс.	9	6	9	7	6	8	5	7	5	4
	На 10 тис.	37,9	34,6	51,0	37,3	34,5	32,3	30,0	32,8	35,2	32,7

Примітки: значуща вірогідна різниця показників: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

ни рівня NSE в сироватці крові становив 7,35 нг/мл, а інтерквартильний інтервал P25-P75 — 6,39–7,75 нг/мл.

У хворих на ішемічні інсульти поряд з нейродеструкцією реєструється активація процесів нейрогліопроліферації, про що доказово свідчить збільшення в сироватці крові вмісту білка S100. У здорових осіб рівень білка S100 у сироватці крові був низьким, показник медіани становив 0,875 (95% ДІ 0,489–1,241) нг/мл, а інтерквартильний інтервал P25-P75 — 0,669–1,077 нг/мл. При ішемічному інсульті середнього ступеня тяжкості реєструвалось вірогідне зростання середнього показника вмісту білка S100 у сироватці крові в 5,3 раза ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими особами: показник медіани становив $4,65 \pm 0,17$ (95% ДІ 2,82–6,51) нг/мл, а інтерквартильний інтервал P25-P75 — 3,65–5,59 нг/мл. У хворих на ішемічні інсульти тяжкого ступеня сироватковий рівень білка S100 був максимальним: показник медіани становив $6,55 \pm 0,15$ (95% ДІ 4,65–8,63) нг/мл, а інтерквартильний інтервал P25-P75 — 5,66–7,63 нг/мл. За середнім показником

рівень білка S100 у сироватці крові в них перевищував в 7,6 раза ($p < 0,001$) рівень здорових осіб і в 1,44 раза ($p < 0,01$) — відповідний показник хворих на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості. Отже, комплексним дослідженням встановлено, що в ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, які проживають на чистих і радіаційно забруднених територіях, відзначаються різні ступені ураження головного мозку. Уперше здійснена радіометрія речовини головного мозку померлих, яка показала, що в УЛНА на ЧАЕС із чистих і забруднених територій і жителів контрольованих районів рівень інкорпорації ^{137}Cs є різним. Як знахідку наводимо дані СКТ голови одного з 13 хворих з інсультом із числа УЛНА на ЧАЕС, у яких виявлені кісткові дефекти в черепі (рис. 2). У доступній літературі пояснення цьому феномену не знайшли: не зрозуміло, звідки в кістках склепіння черепа отвори різних розмірів нерівних контурів і наявність ^{90}Sr у кістках.

При порівнянні відповідних даних вперше встановлено, що: а) у ліквідаторів з радіаційно чистих районів

Таблиця 6. Наслідки церебральних інсультів серед УЛНА на ЧАЕС, мешканців РЗТ 4-ї зони Лівобережного регіону Броварського району України за 2007–2016 рр.

Наслідки ГПМК	Кількість хворих на ІМ (n = 284)	
	Абс. число	%
Сприятливий	194	68,3
Летальний:	90	31,7
— протягом першого року	35	12,3
— протягом другого року	3	1,1
— після 5 років	2	0,7
— після 10 років	50	17,6

Примітка: ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу.

Таблиця 7. Сироватковий вміст NSE у здорових осіб і хворих УЛНА на ЧАЕС з ішемічними інсультами різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	n	NSE, нг/мл
Здорові особи	7	$0,563 \pm 0,042$
Ішемічний інсульт середнього ступеня за NIHSS ($12,50 \pm 0,87$)	15	$4,58 \pm 0,11$
Ішемічний інсульт тяжкого ступеня за NIHSS ($19,50 \pm 1,85$)	15	$7,35 \pm 15^{*,*}$

Примітки: * — значуща вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових осіб; * — значуща вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) відносно осіб з інсультом середнього ступеня тяжкості.

Таблиця 8. Сироватковий вміст білка S100 у здорових осіб і УЛНА на ЧАЕС з ішемічними інсультами різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	n	Білок S100, нг/мл
Здорові особи	7	$0,875 \pm 0,052$
Ішемічний інсульт середнього ступеня за NIHSS ($12,50 \pm 0,87$)	15	$4,65 \pm 0,17^*$
Ішемічний інсульт тяжкого ступеня за NIHSS ($19,50 \pm 1,85$)	15	$6,55 \pm 0,15^{*,*}$

Примітки: * — вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових осіб; * — вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) відносно осіб з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.



Рисунок 2. Приклад ураження кісток черепа у 4,5 % УЛНА на ЧАЕС: СКТ хворого Р.Є., 60 р., інкорпорована накопичувальна доза ¹³⁷Cs, ⁹⁰Sr у пацієнта становила 11,89 мЗв на час дослідження

зміни в головному мозку фактично обумовлені опроміненням (зовнішнім і внутрішнім), отриманим лише під час робіт з ліквідації аварії на ЧАЕС; б) ліквідатори з радіаційно забруднених територій зазнають додаткового хронічного опромінення внаслідок інкорпорації радіонуклідів разом з продуктами харчування і мають

більш виражені неврологічні прояви ураження мозку, які набувають хронічного перебігу. Уперше проведено порівняння нейроімунологічних показників і зіставлення їх з неврологічними змінами в ліквідаторів, які проживають у районах з різним ступенем радіаційного забруднення. Результати проведених досліджень свідчать, що в багатофакторному патогенезі ураження мозку ліквідаторів, окрім вже відомих причин: гемодисциркуляції, ендоінтоксикації, нейроавтоімунних змін, суттєвого значення набуває тривала дія інкорпорованих радіонуклідів у структурах головного мозку. Уперше визначено структуру тяжкості госпіталізованих хворих з інсультами в даному регіоні. Методом стратифікації, рандомізації вивчена захворюваність на мозковий інсульт з урахуванням радіологічних, патогенетичних, психогенних і поведінкових факторів ризику, розглянуті віддалені результати спостереження за хворими з інсультом. Вивчено можливість мінімізації проявів тривожно-депресивного синдрому у хворих з постінсультною депресією серед УЛНА на ЧАЕС за допомогою поєднання гіпотензивних препаратів (еналаприл, леркамен 10, 20 мг, ІАФП) і антидепресантів нового покоління (есциталопрам 10, 20 мг, агнесті 25 мг при тяжких депресіях), щоб уникнути повторних інсультів. Уперше створено базу даних мозкового інсульту, що дозволяє сформувати регіональний реєстр мозкового інсульту Київського регіону, продовжувати співпрацю з ESO (ResQ), удосконалення ангіоневрологічної допомоги в цілому.

Отже, відносно високий показник захворюваності на МІ (2007–2016 рр.) серед популяції Броварського району зріс у 2 рази — до 44,5 на 10 тис. нас., у тому

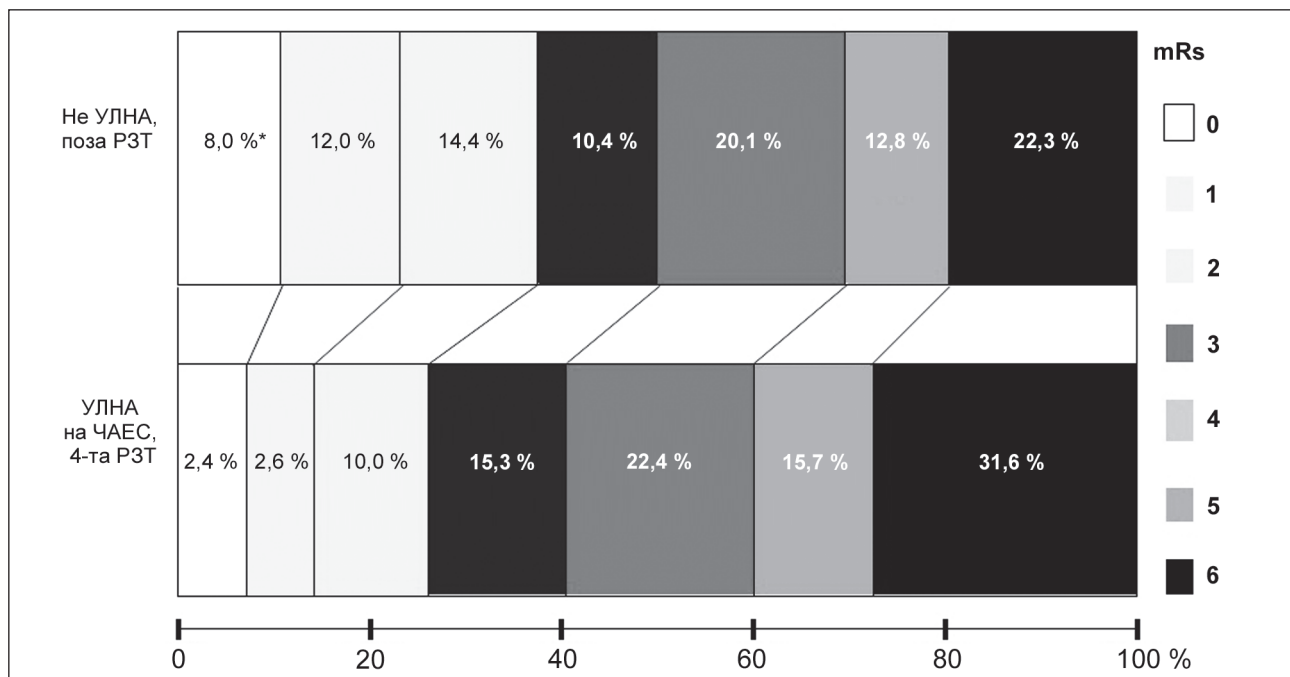


Рисунок 3. Варіанти наслідків інсульту за mRS в УЛНА на ЧАЕС, які проживають у 4-й РЗТ, та осіб, які не є УЛНА і проживають поза РЗТ, за даними ББКЛ за 2007–2016 рр.

Примітка: * — досягли 0–1 бала за модифікованою шкалою Ренкіна через 10 років — відсутність інвалідності.

числі на РЗТ, що збігається з науковими даними з Японії після аварії на АЕС «Фукусіма-1» (14–17.03.2011). Середня смертність від МІ за 10 років становить 7,6 на 10 тис. нас. при середній смертності за 10 років від МІ по Україні 10,6. Відношення геморагічного інсульту до ішемічного становить 1 : 7, а по Україні — 1 : 4, що наближає наш показник до європейських даних ESO (ResQ).

Функціональні наслідки за mRS (модифікованою шкалою Ренкіна) після перенесеного інсульту серед УЛНА на ЧАЕС порівняно з групою хворих, що не були УЛНА і не проживали на контрольованій РЗТ, подані на рис. 3, де видно, що в УЛНА на ЧАЕС функціональні наслідки значно гірші, ніж у хворих з інсультом, що проживали поза радіаційно контрольованою зоною, смертність у 1,5 разів вища, а відсоток інвалідів вищий у 2,4 раза ($p < 0,05$).

Отже, по Броварському району динаміка інвалідності після МІ за 10 років (2007–2016 рр.) серед дорослого населення на 10 тис. нас. становить 7,6 і 3,8 (зниження у 2 рази) відповідно ($p < 0,05$), серед працездатного населення — 4,8 і 3,8 (зниження в 1,2 раза) відповідно ($p < 0,001$, вірогідна різниця). По Київській області: серед дорослого населення — 7,3 і 4,4 відповідно ($p < 0,05$); серед працездатного населення — 5,5 і 4,4 відповідно ($p < 0,001$). По Україні: серед дорослого населення — 5,9 і 4,1 відповідно, серед працездатного — 4,2 і 3,9 відповідно ($p < 0,001$), тобто показник інвалідності серед дорослого населення в нашому районі був суттєво вищий, ніж середній по Україні до 2012 року, і тримається на рівні області, а серед працездатного населення дорівнює середньому показнику по Україні, хоча в Київській області він на порядок вищий (рис. 4) [10, 12].

За даними реєстру церебральних інсультів, за період 2007–2016 рр. у ББКЛ Київської обл. із зареєстрованих 5818 випадків МІ мали летальний кінець 1298 (рис. 3, 5). Отже, середній показник летальності за вказаний 10-річний період становив 22,3 %. При цьому відзначається статистично вірогідне ($p < 0,0267$) зниження летальності з 2007 до 2016 року — з 24,5 до 21,0 %, тоді як найвищий відсоток смертності — 74,5 % — спостерігали на 8–10-му році після аварії на ЧАЕС (26.04.1986) у 1994–1996 рр. [10, 12].

Низка авторів [9, 16, 19, 21] після Чорнобильської катастрофи зробили спробу пов'язати її з «истерією» і «психологічними страхами», що отримали назву «Чорнобильський синдром». Насправді багато цих впливів є реальними хворобами, і їх наслідки не повинні ігноруватися. Рівно через 25 років після техногенної катастрофи на ЧАЕС подібна трагедія сталася в Японії. За даними спостереження (Kumagai A., Tanigawa K., 2018), психологічні страждання були набагато сильнішими серед осіб у Фукусімі, ніж в інших районах, які постраждали від Великого землетрусу в Східній Японії, що передував аварії, і викликаного ним цунамі. Крім того, серед евакуйованих зросла поширеність проблем зі здоров'ям, пов'язаних зі способом життя, таких як надмірна вага, гіпертонія, цукровий діабет, дисліпідемія та дисфункція

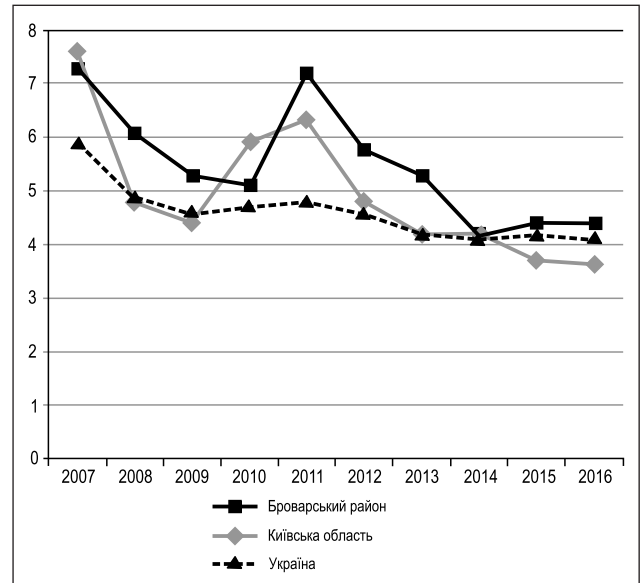


Рисунок 4. Динаміка інвалідності серед дорослого працездатного населення внаслідок МІ за період з 2007 по 2016 р.

печінки. Після вивчення і порівняння даних, опублікованих після 11 березня 2011 року, нам стало відомо, що кількість хворих на мозковий інсульт за 3 роки (2011–2013) зросла в невеличкому місті в префектурі Фукусіма на півночі Японії в 2,5 раза [11].

У Японії термін «радіофобія» використовується для піддавання людей остракізму й соціальній ізоляції. Після катастрофи на Фукусімській АЕС влада Японії підняла допустиму дозу радіоактивного опромінення до 20 мЗв на рік для забруднених районів, у яких неможливо провести ліквідаційні заходи. Однак ця доза є еквівалентною річній допустимій дозі для працівника атомної станції і відповідає рівню опромінення, якому не можна піддавати жінок, дітей і особливо вагітних жінок. Дослідження свідчать про те, що для розпаду радіоактивних часток у лісових масивах на забруднених територіях навколо Чорнобиля знадобиться більше років, навіть десятиліть, ніж зазвичай [16, 19]. Звісно, після гіркого прикладу Японії, де після аварії на трьох атомних реакторах описано збільшення в 2,5 раза числа хворих на мозковий інсульт, було доречно порівняти дані наших досліджень, які вказують на щорічний ріст захворюваності на МІ, смертності в Київській області, по Україні. Високий показник захворюваності серед популяції Броварського району зріс до 44,5 на 10 тис. нас., тоді як середня смертність від МІ за 10 років становить 7,6 на 10 тис. нас. при середній смертності за 10 років від МІ по Україні 10,6. Серед позитивного: співвідношення ішемічного інсульту до геморагічного становить 1 : 7, а по Україні — 1 : 4, що відкриває перспективи подальшого дослідження факторів ризику МІ, що слугуватиме доказовою базою мінімізації епідеміологічних показників МІ в Київському регіоні, який під час аварії на ЧАЕС постраждав найбільше. Немалу роль серед факторів ризику інсульту, на нашу думку, відіграють не лише радіаційне забруднення та інкорпороване



Рисунок 5. Динаміка смертності від мозкового інсульту в Лівобережному регіоні Броварського району Київської області України за період 2007–2016 рр.

зараження, але й психогенні чинники (гострий стрес, тривога, депресія), шкідливі звички, антропометричні чинники, соціально-економічна нестабільність, перманентні військові конфлікти протягом останніх 10 років. Як завжди, медики мають обґрунтувати й оптимізувати профілактику факторів ризику, діагностику й лікування інсультів. На сьогодні гостро стоїть питання створення і функціонування госпітального реєстру інсультів, інсультних центрів у великих містах для надання висококваліфікованої спеціалізованої допомоги хворим з гострим мозковим інсультом із залученням мультидисциплінарних бригад, спеціально підготовленого медичного персоналу для роботи з хворими на інсульт (серед них — лікарі, медичні сестри й молодший медперсонал), на жаль, до сьогодні це вирішено далеко не скрізь.

На нинішньому етапі активно розглядається питання використання індикаторів якості на виконання проєкту ESO-EAST/Angels, а це означає:

- полегшення доступу пацієнта з інсультом до профільного відділення;
- вдосконалення використання принципів доказової медицини в лікуванні інсульту;
- підвищення освіченості щодо питань інсульту;
- запровадження механізмів, що поліпшують надання медичної допомоги пацієнтам з інсультом: реєстр, індикатори якості, моніторинг, сучасні протоколи;
- запровадження міжнародних і національних стратегій з профілактики інсульту.

Лікування ішемічного інсульту базується на трьох постулатах: базисна терапія; вплив на судини мозку (реперфузійна терапія); вплив на нейрони. Отже, завданнями, які стоять перед спеціалістами з боротьби з інсультом на будь-якому рівні організації, є використання декількох підходів, і в першу чергу, на думку вчених з великим досвідом лікування інсульту, необхідно доукомплектування інсультних центрів відповідною сучасною апаратурою. Впровадження сучасного патерна інструментального, біохімічного, вірусологічного й імунологічного обстеження таких хворих дозволить поліпшити діагностику, що призведе до ефективного лікування, а найголовніше — забезпечить селективну первинну і вторинну профілактику інсультів в осіб не тільки молодого, але й середнього віку [4–8]. Отже,

отримані дані свідчать про дозову залежність розвитку церебральної судинної патології в дорослого евакуйованого населення в пізньому періоді, що, імовірно, еволюціонує від синдрому вегетосудинної дистонії до радіаційної та дисциркуляторної енцефалопатії і далі в інсульт. Доведено, що низькі дози опромінення (0,4 Гр) викликають зниження циркуляції ендотеліальних мікрочастинок, що також є ознакою ендотеліальної дисфункції (Neuber et al., 2015). Ці висновки можуть бути підтверджені епідеміологічними й клінічними дослідженнями, проведеними на населенні, яке проживає на радіаційно забруднених територіях, або на людях, які зазнали впливу радіації внаслідок професійної діяльності й радіаційних аварій (Іванов та ін., 2005; Карпов та ін., 2008; Valentová, Mladosičevicová, 2011; Степанова та ін., 2013; Kumagai, Tanigawa, 2018). Збільшення рівня доз зовнішнього опромінення всього тіла сприяє підвищенню радіаційно-індукованих ризиків розвитку захворюваності, зокрема судинної. Найвищі величини вірогідних відносних ризиків і їх надлишків на одиницю дози (1 Гр) зареєстровані в субкогорті з дозами 0,25–0,32 Гр. Отримані дані узгоджуються з результатами [4, 7, 16, 17, 21]. Авторами встановлено, що при дозах > 0,25 Гр ризик розвитку ішемічної хвороби серця в УЛНА був вищим порівняно з населенням у цілому. На сьогодні встановлено [1, 4, 5, 6, 14, 21], що медичні наслідки Чорнобильської катастрофи є результатом не лише впливу іонізуючого випромінювання, але також дії комплексу факторів нерадіаційної природи. Серед евакуйованого населення, окрім залежності від дози опромінення, встановлені статистично значущі ризики формування судинних хвороб під впливом як внутрішніх, патогенетичних (АГ, цукровий діабет, вади серця та інші), так і зовнішніх факторів ризику — воєнних, соціально-гігієнічних, екологічних, психогенних, поведінкових [6, 10, 14]. У нашому дослідженні серед факторів ризику інсульту на другому місці були саме психогенні — стрес, тривога, депресія. Тому потрібне продовження досліджень такого спрямування, уточнення даних у зв'язку з необхідністю врахування комплексу коморбідних станів. Отримана інформація доповнює дані про патогенез, клініку і діагностику МІ в УЛНА на ЧАЕС і становить практичний інтерес.

Висновки

Проведені дослідження з вивчення щільності радіоактивного забруднення території та їх мешканців, включно з УЛНА на ЧАЕС, які перенесли інсульт, досліджено динаміку функціональних і фатальних наслідків інсульту і визначено сучасні фактори ризику інсульту. Дослідження щодо визначення і кількісної оцінки ризиків розвитку інсульту серед евакуйованого населення в умовах дії малих доз іонізуючого випромінювання є перспективними, мають важливе значення для радіаційної медицини та радіобіології в цілому, тому що на сьогодні залишається білою плямою вплив інкорпорованого опромінення. Проведені дослідження відносних ризиків (Relative risk, RR) розвитку судинних захворювань мозку при дозах зовнішнього опромінен-

ня всього тіла в межах 0,05–0,32 Гр, встановлено поступове зростання RR з підвищенням дози опромінення. Максимальний RR для більшості хворих з інсультом зареєстровано в дозовому інтервалі 0,25–0,32 Гр. При максимальних для евакуйованих осіб дозах зовнішнього опромінення всього тіла найвищі вірогідно підтверджені експеси відносних ризиків на одиницю дози (ERR Гр⁻¹) встановлено у хворих з інсультом — 3,48 (2,48; 4,88), тих, які мали також цукровий діабет як фактор ризику інсульту — 3,41 (2,04; 5,75), що збігається з даними [1, 4–6, 14, 16, 21]. У структурі захворюваності УЛНА на ЧАЕС судинна патологія стоїть на другому місці після пухлинної та гематологічної, які мають найвищий відсоток летальності й інвалідності. Відповіді на поставлені питання стануть наріжним каменем у подоланні епідемії інсульту. З огляду на це зберігається необхідність продовження досліджень у цій сфері та якнайшвидшої розробки й упровадження наукової концепції щодо профілактики, раннього виявлення основних модифікованих факторів ризику інсульту разом із широким загалом лікарів вузького профілю, дотримання належного лікування інсульту, що, безперечно, знизить рівень смертності, інвалідності від інсульту, покращить якість життя пацієнтів і їхніх родичів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Матяш М.М., Онопрієнко О.П. Епідеміологія мозкового інсульту в Броварському районі Київської області України. *Неврологія. Психіатрія. Психотерапія*. 2018. № 2(45).
2. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань та організація допомоги хворим з мозковим інсультом в Україні. *Український вісник неврології*. 2017. Т. 25. № 1(90). С. 22–24.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67.
4. Feigin V, Norrving B, Sudlow CL, Sacco RL. Updated criteria for population-based stroke and transient ischemic attack incidence studies for the 21st century. *Stroke*. 2018;49(9):2248–2255.
5. Wang Y, Li Z, Zhao X, Wang C, Wang X, Wang D et al. Effect of a multifaceted quality improvement intervention on hospital personnel adherence to performance measures in patients with acute ischemic stroke in china: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(3):245–254.
6. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R et al. *European cardiovascular disease statistics 2017*. University of Bath, 2017.
7. Мироненко Т.В., Торба К.В., Пицұл Н.Л и др. Клинические особенности мозговых инсультов у ликвидаторов последствий

аварии на ЧАЭС. *Международный медицинский журнал*. 2007. Т. 2. № 12.

8. Онопрієнко О.П. Сучасні ангіоневрологічні тренди медичної допомоги у випадку мозкового інсульту серед населення, у тому числі того, що проживає на тимчасово забруднених територіях України, та УЛНА на ЧАЕС: сучасний погляд на проблему й власні дослідження (до 35-ї річниці техногенної аварії на ЧАЕС). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2021. Т. 17. № 1. С. 50–60.5. <https://doi.org/10.22141/2224-07.13.17.12021.226916>.

9. Тріщинська М.А., Головченко Ю.І. Поширеність судинних факторів ризику в осіб із початковими проявами ішемії мозку. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014. № 8. С. 31–39.

10. Кузнецова С.М., Красиленко Е.П., Кузнецов В.В. Сосудистые заболевания головного мозга и церебральное кровообращение у участников ликвидации последствий аварий на Чернобыльской АЭС. *Клиническая геронтология*. 2004. № 8. С. 18.

11. Gilmour S, Sugimoto A, Nomuro S, Oikawa T. Long term Changes in stroke-related hospital admission after Fukushima triple disaster. *Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2425–2426.

12. Логановський К.М., Чумак С.А., Бомко М.О., Антупчук К.Ю., Логановська Т.К., Колосинська О.О. Цереброваскулярні захворювання та інші ураження головного мозку у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2016. Т. 22. № 2. С. 163–178.

13. Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки: Національна доповідь. Київ, 2016. 177 с.

14. Health Effects of Chernobyl and Fukushima: 30 and 5 years down the line. March 2016. Commissioned by Greenpeace Brussels.

15. McGale P, Darby SC. Low Doses of Ionizing Radiation and Circulatory Diseases. *Meta-Analysis. Radiat Res*. 2005 Mar;163(3):247–57. doi: 10.1667/rr3314.

16. De Ryck A, Brouns R et al. A prospective study on the prevalence and risk factors of poststroke depression. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2013;3:1–13.

17. Radiation-and-hann-to-human-health.pdf. <http://www.beyondnuclear.org>.

18. Ivanov VK, Maksimov MA, Checkin SY et al. The risk of radiation induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers *Health Phys*. 2006;90(3):199–207. doi: 10.1097/01.HP.0000175835.31663.ea.

19. Kumagai A, Tanigawa K Current status of the Fukushima Health Management Survey. *Radiation Protection Dosimetry*. 2018. <https://www.researchgate.net/publication/327370119>.

20. Wafa H.A. et al. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020;51(8):2418–2427.

21. World Stroke Organisation. *Global Stroke Bill of Rights*. 2018. www.worldstrokecampaign.org/images/global_stroke_bill_of_rights/English_GlobalBORights_web.pdf (accessed 11 October 2018).

Отримано/Received 11.07.2024

Рецензовано/Revised 19.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 12.09.2024

Information about authors

Maryna Trishchynska, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; phone: +380(67)7495257; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

Oleksiy Onopriyenko, PhD in Medicine, Head of the Neurovascular Department, Communal non-commercial enterprise "Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital", Brovary, Kyiv region, Ukraine; e-mail: aponeurology@ukr.net

Tatyana Kolosova, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0003-6432-7336>

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

O.P. Onopriyenko¹, M.A. Trishchynska², T.V. Kolosova²

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

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Hospital assessment of the dynamics of mortality and primary disability after a stroke among Chernobyl liquidators in the Left-bank Ukraine (modern view of the problem and own research)

Abstract. Background. The article highlights the global problem of stroke. When writing the review article, PubMed (1990–2018) and Up-To-Date (2016) resources were used. An urgent problem worldwide in the second decade of the 21st century is the high level of morbidity and increasing disability among the population after a stroke. Stroke ranks second among diseases with fatal consequences and is the most common cause of permanent disability. In 2015, stroke caused 6.7 million deaths worldwide. Mortality due to stroke is predicted to increase to 7.8 million in 2030. Psychogenic and environmental factors, along with pollution, have an impact on epidemiological health indicators, as noted by the authors on the 38th anniversary of the Chernobyl nuclear disaster (April 26, 1986) and on the 13th anniversary of the Fukushima nuclear accident (Fukushima-1, March 11–12, 2011). They compared data specifically related to strokes in Japan after the earthquake and disaster due to which humanity once again faced the threat of a nuclear monster exactly 25 years after Chernobyl. A linear non-threshold dose-effect dependence has long been established for cardiovascular and cerebrovascular pathology at radiation doses from 0 to 5 Gy. Even though a sufficient number of materials have been accumulated so far, which are reliable evidence of the influence of low-dose radiation (both external and internal) on the development of non-neoplastic morbidity and mortality from non-neoplastic diseases (cardiovascular, cerebrovascular), there is no single point of view on the problem. For a statistical solution to a very urgent problem, in particular, an objective assessment of the radiation consequences of the Chernobyl disaster, the international organizations WHO and IAEA consider it necessary to conduct further and long-term studies. The purpose was to study the density of radioactively contaminated territories (RCT) and their residents, including Chernobyl liquidators, who suffered a stroke, to investigate the dynamics of functional and fatal stroke outcomes, and to study modern risk factors for a stroke. **Materials and methods.** A study was conducted of the density of contamination with radioactive cesium-137, strontium-90 (hereinafter ¹³⁷Cs, ⁹⁰Sr) of the RCT in the 4th controlled zone of the Left-bank region of the Brovary district within five villages above the Desna River. The subject of the research was primarily adult residents of the villages of this region, who gave their consent to conduct radiometric research on themselves, their soil and food products (water, milk, fish, poultry, berries, mushrooms). **Results.** So, in the Pohreby village, ¹³⁷Cs was found in the soil — 54.9 Ci/km², while in the Litochky village, the dose of ¹³⁷Cs in the soil was lower, 31.9 Ci/km². But ¹³⁷Cs in food products, in particular in milk, had the highest indicators in the Puhivka and Litky villages — 7.0 Bq/l, with permissible levels of ¹³⁷Cs and ⁹⁰Sr radionuclides in milk of up to 20 Bq/l. The prognostic dose of ¹³⁷Cs for 70 years was noted in the Pohreby village, 8.7 mSv/year. The cumulative dose of ¹³⁷Cs as for 2013 among residents of the 4th RCT was on average 0.51–0.78 mSv/year. The morbidity and mortality

from stroke among Chernobyl liquidators and residents of the RCT was high, namely 65.5 and 15.6 per 10,000 adult population, respectively, while these epidemiological indicators for the district in 2016 were 44.5 and 10.1, respectively, and for Ukraine — 29.9 and 13.3 per 10,000 population. An important question, the answer to which is given in the article, is the accumulation of ⁹⁰Sr in the bones of those who died from a stroke, and ¹³⁷Cs in the brain matter, as well as studies of neurodestruction processes in patients with moderate and severe ischemic stroke by evaluating the content of the NSE protein in blood serum, and neuroproliferation processes in the brain — by the content of the S100 protein. Presumably, the high epidemiological indicators of stroke in our region over a ten-year period are explained by the permanent influence of psychogenic risk factors (stress, anxiety, depression, hopelessness), small doses of internal radiation, and in Chernobyl liquidators — external radiation as well. The combination of these factors could in turn cause exacerbation of hypertension, diabetes, heart disease in patients. Apparently, comorbid conditions had a significant impact on functional and fatal stroke outcomes. The issue is addressed of how to optimize a specialized care for patients with stroke, improve prevention in the population living in the RCT. **Conclusions.** Studies have been conducted of the radioactively contaminated territories and their residents, including Chernobyl liquidators who have suffered a stroke, the dynamics of functional and fatal stroke outcomes have been investigated, and modern stroke risk factors have been studied. At the maximum doses of external irradiation of the whole body, the highest reliably confirmed excess relative risks per unit dose (Gy⁻¹) were found in patients with stroke — 3.48 (2.48; 4.88) who also had diabetes as a risk factor for a stroke — 3.41 (2.04; 5.75), which corresponds to the literature data. Research on the definition and quantitative assessment of the risks of developing a stroke among the evacuated population under the exposure to small doses of ionizing radiation is promising and of great importance for radiation medicine and radiobiology in general, since currently the blind spot is the study of the effects of incorporated radiation. Vascular pathology in the structure of morbidity among Chernobyl liquidators ranks second after tumors and blood diseases, which have the highest percentage of mortality and disability. The answers to the questions raised become a cornerstone in overcoming the stroke epidemic. Based on the above, there is a need to continue research in this area, to develop as soon as possible and to implement a scientific concept for prevention, early detection of the main modifiable risk factors of stroke together with a wide range of specialist physicians, compliance with proper treatment of stroke, which will undoubtedly reduce the rate of mortality, disability from stroke, improve the quality of life of patients and their relatives.

Keywords: cerebral stroke; risk factors; mortality; disability; man-made accidents; Chernobyl NPP; radioactively contaminated territories; ¹³⁷Cs; ⁹⁰Sr; NSE protein; S100

УДК 577.161.2:616.857

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1108>Гриценко О.Є.¹, Копчак О.О.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²ПВНЗ «Київській медичний університет», м. Київ, Україна

Клінічні характеристики пацієнтів з мігренню залежно від рівня вітаміну D

Резюме. Актуальність. Мігрень, що стоїть на другому місці за поширеністю серед проявів первинного головного болю, здійснює негативний вплив на якість життя осіб молодого віку, обмежуючи їх працездатність та соціальну активність. Водночас протягом останніх років зростає цікавість до вітаміну D як засобу з плейотропними властивостями, дефіцит якого часто спостерігають серед хворих з мігренню. **Мета:** оцінити клінічні характеристики головного болю у пацієнтів з різними формами мігрені залежно від рівня вітаміну D. **Матеріали та методи.** Дослідження включало 112 учасників з хронічною та епізодичною формою мігрені (97 жінок і 15 чоловіків) у віці від 20 до 50 років ($33,6 \pm 5,3$). Дослідження передбачало розділення пацієнтів на дві групи залежно від рівня вітаміну D в організмі. Група А — пацієнти з різними видами мігрені та низьким рівнем вітаміну D (нижче ніж $30,0$ нг/мл). Група Б — пацієнти з мігренню та нормальним рівнем вітаміну D ($30,0$ – $50,0$ нг/мл). **Результати.** Пацієнти з низьким рівнем вітаміну D виявилися молодшими за віком ($p = 0,05$), ніж пацієнти з нормальним рівнем вітаміну D. У пацієнтів з групи А спостерігалася суттєво вища частота хронічної мігрені порівняно з групою Б ($54,2$ та $17,2$ % відповідно, $p = 0,04$). Щодо мігрені з ауруо: остання виявилася більш поширеною в групі А ($p = 0,06$). У цій групі була вищою частота хронічної мігрені ($p = 0,005$), що може вказувати на таке: низький рівень вітаміну D може бути фактором ризику для розвитку й ускладнення мігрені. Відповідно до ВАШ бал був більшим у групі А ($7,8 \pm 2,4$) порівняно з групою Б ($6,3 \pm 2,2$) ($p = 0,009$). Крім того, у пацієнтів з групи А спостерігалася вища частота нападів мігрені за останні 3 місяці ($p = 0,027$) та вищий рівень дезадаптації за шкалою MIDAS ($p = 0,08$), а також більш виражені депресивні розлади порівняно з групою Б ($p = 0,033$). Встановлено пряму залежність між рівнем вітаміну D та віком пацієнтів ($r = 0,65$, $p = 0,003$). Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та наявністю хронічного типу мігрені ($r = -0,87$, $p = 0,03$), а також виявлено негативну кореляцію між рівнем вітаміну D та рівнем депресії (балом за шкалою депресії Бека) ($r = -0,54$, $p = 0,007$). **Висновки.** Отримані результати свідчать про важливий вплив рівня вітаміну D на клінічний перебіг та характеристики мігрені у досліджуваних пацієнтів. Молодий вік, хронічна мігрень та рівень депресії є ключовими факторами, пов'язаними з дефіцитом вітаміну D. Ці результати можуть слугувати підґрунтям для розробки персоналізованих підходів до лікування та профілактики мігрені залежно від рівня вітаміну D й індивідуальних характеристик пацієнтів.

Ключові слова: мігрень; вітамін D; головний біль; депресія

Вступ

Мігрень є другою за поширеністю формою первинного головного болю, що негативно впливає на якість життя осіб молодого віку, обмежуючи їх працездатність та соціальну активність [1]. Мігрень є фактором ризику ішемічного інсульту, а також спричиняє значні со-

ціальні й економічні витрати, отже, вивчення факторів, які можуть впливати на перебіг мігрені, є надзвичайно актуальним [2].

Останніми роками значна увага приділяється патогенетичній ролі вітаміну D при захворюваннях нервової системи, як-от головний біль, зниження когні-

тивних функцій, розсіяний склероз [3]. Вітамін D взаємодіє з ядерними рецепторами (VDR) і поверхневими рецепторами, що призводить до геномних і негеномних ефектів. Зв'язування вітаміну D з VDR впливає на геномну транскрипцію, значна експресія VDR у нейроепітелії свідчить про те, що вітамін D бере участь у проліферації та диференціації стовбурових клітин нейронів [4]. Вітамін D також бере участь у метаболізмі дофаміну, впливаючи на експресію факторів специфікації дофамінергічних фенотипів, зокрема Nurr1 і P57kip2 [5]. Отже, дефіцит вітаміну D змінює дофамінову сигналізацію та пов'язані з нею процеси, як-от мотивація, винагорода, активна поведінка і моторна функція [5]. Крім того, вітамін D модифікує нейротрансмісію серотоніну через геномну регуляцію гідроксилази 2 триптофану (TH2) — ключового ферменту у виробленні серотоніну [6]. Таким чином, вітамін D бере участь у процесах нейропротекції та нейротрансмісії. Краще розуміння цих ефектів вітаміну D може допомогти в розробці замісної терапії вітаміном D при неврологічних розладах.

Відповідно до сучасних уявлень, вітамін D відіграє важливу роль у патогенезі мігрені, зменшуючи нейрональне запалення. Механізми цього впливу включають зниження синтезу оксиду азоту й інтерлейкіну (IL)-6 [7]. Попри високий рівень дефіциту вітаміну D (від 45 до 100 %) серед пацієнтів з мігренню, порівняно з контрольною групою, науковці ще не дійшли консенсусу стосовно доцільності призначення вітаміну D для лікування мігрені [7, 8]. Певні дослідження показали негативну кореляцію між рівнем вітаміну D і частотою головного болю при мігрені. Деякі дані свідчать про позитивний ефект вживання вітаміну D у дозах 1000–4000 МО щоденно на зниження частоти мігренозних нападів [7–9]. Наприклад, застосування вітаміну D у дозі 2000 МО на добу при епізодичній мігрені з ауною супроводжується зниженням сироваткового рівня CGRP в інтеріктальному періоді та помітним поліпшенням за шкалою MIDAS [9]. Отримані результати вказують на можливий антиноцицептивний ефект вітаміну D у пацієнтів з мігренню [9–11]. Проте протизапальний вплив вітаміну D також може бути зумовлений його впливом на метаболізм оксиду азоту та глутатіону [9, 10]. Зниження рівня вітаміну D пов'язане з підвищеним рівнем NO у крові, що, у свою чергу, може стимулювати вироблення пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) та субстанції P, сприяючи розвитку запалення у тригеміно-васкулярній системі [8–10]. Ці дані надають нові можливості для розуміння механізмів взаємодії вітаміну D та мігрені, а також суттєві перспективи щодо розвитку ефективних стратегій профілактики й лікування цього патологічного стану.

Дослідження з різних країн свідчать про зв'язок між низьким рівнем вітаміну D та підвищеною частотою й інтенсивністю мігрені. Наприклад, у дослідженні, проведеному в Ірані (2018), було виявлено, що пацієнти з мігренню мали значно нижчий рівень вітаміну D порівняно з контрольною групою [12]. Аналогічні результати були отримані в дослідженнях, проведених у США

(2015) та Індії (2023), де було встановлено, що дефіцит вітаміну D асоціюється з підвищеною частотою мігрені й тяжкими клінічними проявами [13, 14].

Таким чином, актуальність вивчення клінічних характеристик пацієнтів з мігренню залежно від рівня вітаміну D обумовлена необхідністю визначення нових підходів до профілактики та лікування цього захворювання.

Мета: всебічна оцінка клінічних характеристик пацієнтів з мігренню залежно від рівня вітаміну D, що передбачає: визначення зв'язку між рівнем вітаміну D та клінічними проявами мігренозного головного болю; проведення порівняльного аналізу рівня вітаміну D у пацієнтів з різними формами мігрені (хронічною, епізодичною).

Матеріали та методи

Всього було обстежено 112 пацієнтів з мігренню, середній вік яких становив $38,6 \pm 8$ року, мінімальний вік — 18 років, максимальний — 50 років. Серед пацієнтів було 15 чоловіків (13,39 %) і 97 жінок (86,61 %). Розподіл учасників на групи враховував рівень 25-гідроксивітаміну D, при цьому референтні значення становили 30,0–50,0 нг/мл. Визначення вмісту вітаміну D (25-гідроксивітамін D, 25(OH)D) здійснювалося за допомогою імуноферментного аналізу. Усі учасники були розподілені на дві групи: група А (n = 83, 74 жінки і 9 чоловіків) — пацієнти з різними типами мігрені та низьким рівнем вітаміну D (нижче ніж 30,0 нг/мл); група Б (n = 29, 23 жінки і 6 чоловіків) — пацієнти з мігренню та нормальним рівнем вітаміну D (30,0–50,0 нг/мл).

У кожного учасника було зібрано детальний анамнез. Обстеження складалося зі стандартного клінічного, неврологічного обстеження, застосування нейропсихологічних опитувальників. Підтвердження діагнозу мігрені здійснювали за критеріями International Headache Society [15]. Оцінку інтенсивності головного болю проводили за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) [16]. За числовою шкалою пацієнт визначав інтенсивність болю в балах від 0 до 10 (0 — немає болю, 10 — нестерпний біль). Опитувальник депресії Бека (BDI) був застосований для перевірки наявності й оцінки тяжкості депресії. Ця шкала складається з 21 пункту, які охоплюють основні симптоми депресії відповідно до діагностичних критеріїв, наведених у «Діагностичному та статистичному посібнику для психічних розладів». Кожна відповідь оцінюється від 0 до 3 балів. Середній бал 0–9 свідчить про відсутність депресії, 10–18 — легку депресію, 19–29 — помірну депресію, 30–63 — тяжку депресію [17]. Для вимірювання тяжкості передбачуваних симптомів тривоги ми використовували шкалу оцінки тривоги Гамільтона (HAM-A). Шкала складається із 14 пунктів, кожен з яких визначається низкою симптомів, і вимірює як психічну тривогу (психічне та психологічне збудження), так і соматичну тривогу (фізичні скарги, пов'язані з тривогою). Кожен пункт оцінюється за шкалою від 0 (відсутній) до 4 (тяжкий), із загальним діапазоном балів 0–56, де 0–13 — відсутність тривоги, 14–17 — легкий ступінь тяжкості, 18–24 — по-

мірний ступінь тяжкості, ≥ 25 — сильна тривога [18]. Для дослідження якості життя та ступеня соціально-побутової дезадаптації використовували шкалу MIDAS (Migraine Disability Assessment) [19]. Згідно з зазначеною кількістю днів визначали ступінь дезадаптації: I — 0–5 днів; II — 6–10 днів; III — 11–20 днів; IV — ≥ 21 дня. Усі шкали застосовували на початку та в кінці дослідження.

Пацієнти віком до 18 років з підозрюваним або явним надмірним вживанням ліків, чистою менструальною мігренню або будь-яким іншим видом головного болю були виключені з дослідження. На всіх етапах пацієнтів просили не змінювати дози своїх профілактичних препаратів, якщо вони їх застосовували. Усі учасники дослідження дали письмову інформовану згоду, і дослідження було схвалено Комітетом з етики установи.

Статистична обробка даних виконана із застосуванням програми GraphPad Prism version 9.3.0. Вірогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначалася за коефіцієнтом Стьюдента (t), оцінка вірогідності отриманих результатів проводилася на рівні значимості не менше ніж 95 % ($p < 0,05$); з метою з'ясування тісноти взаємозв'язку між показниками двох вибірок визначали коефіцієнти кореляції r.

Результати

Серед обстежених нами пацієнтів 74,1 % мали дефіцит вітаміну D, у 25,9 % рівень вітаміну D був у межах норми. Пацієнти групи А з низьким рівнем вітаміну D мали суттєво менший середній його рівень ($12,3 \pm 5,6$ нг/мл) порівняно з групою Б (нормальний рівень вітаміну D — $33,4 \pm 4,9$ нг/мл) ($p = 0,004$). Характеристика пацієнтів обох клінічних груп наведено у табл. 1.

У пацієнтів групи А виявили суттєво вищу частоту хронічної мігрені порівняно з підгрупою Б (54,2 і 17,2 % відповідно, $p = 0,04$). Спостерігалася тенденція до підвищеної частоти епізодичної мігрені у групі Б (82,8 і 45,8 % у групі А та Б відповідно), хоча ця тенденція не досягла статистичної значущості ($p = 0,08$). Що ж до

мігрені з аурую, то вона була більш поширеною у групі А ($p = 0,03$). До того ж ця група мала вищу частоту хронічної мігрені ($p = 0,005$), що може вказувати на те, що низький рівень вітаміну D може бути фактором ризику для хронізації й ускладнення мігрені. Відповідно до ВАШ, більшим був бал, а отже, і вираженість головного болю в обстежених з групи А ($7,8 \pm 2,4$) порівняно з групою Б ($6,3 \pm 2,2$) ($p = 0,009$). Крім того, у пацієнтів з групи А спостерігалася вірогідно вища частота нападів мігрені за останні 3 місяці ($p = 0,027$) та вищий рівень дезадаптації за шкалою MIDAS ($p = 0,08$), а також більш виражені депресивні розлади порівняно з групою Б ($p = 0,033$), що може вказувати на значний вплив дефіциту вітаміну D при мігрені на якість життя та психоемоційний стан пацієнтів.

У ході аналізу кореляційних зв'язків серед пацієнтів із мігренню у групі А виявлено кілька важливих аспектів. Зокрема, встановлено пряму залежність між рівнем вітаміну D та віком пацієнтів ($r = 0,65$, $p = 0,003$), що свідчить про таке: молодший вік в обстежених пацієнтів був пов'язаний із нижчими показниками рівня вітаміну D в організмі. Це може вказувати на важливість врахування вікових особливостей при аналізі впливу вітаміну D на пацієнтів із мігренню. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та наявністю хронічної мігрені ($r = -0,87$, $p = 0,03$), що вказує на таке: хворі з хронічною мігренню мають більш виражений дефіцит вітаміну D. Також виявлено від'ємну кореляцію між рівнем вітаміну D та рівнем депресії (балом) за шкалою Бека ($r = -0,54$, $p = 0,007$), що підтверджує вплив психічного стану на рівень вітаміну D у сироватці крові (рис. 1).

Обговорення

Результати цього дослідження підтверджують важливий вплив рівня вітаміну D на клінічні характеристики мігрені. Пацієнти з низьким рівнем вітаміну D (група А) показали суттєво вищу частоту хронічної мі-

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів обох клінічних груп

Показник	Група А (n = 83)	Група Б (n = 29)	p
Середній рівень вітаміну D у сироватці крові (нг/мл)	$12,3 \pm 5,6$	$33,4 \pm 4,9$	0,004*
Середній вік (рік)	$25,0 \pm 13,6$	$43,0 \pm 6,2$	0,05*
Хронічна мігрень (n (%))	45 (54,2)	5 (17,2)	0,04*
Епізодична мігрень (n (%))	38 (45,8)	24 (82,8)	0,08
Мігрень з аурую (n (%))	27 (32,5)	2 (6,8)	0,03*
Мігрень без аури (n (%))	56 (67,5)	27 (93,2)	0,34
ВАШ (бал)	$7,8 \pm 2,4$	$6,3 \pm 2,2$	0,009*
Шкала тривоги Гамільтона (бал)	$13,6 \pm 2,1$	$11,4 \pm 3,8$	0,48
Шкала депресії Бека (бал)	$12,9 \pm 4,6$	$10,1 \pm 2,7$	0,033*
Частота нападів за останні 3 міс. (дні)	$13,4 \pm 4,7$	$6,9 \pm 5,2$	0,027*
Шкала MIDAS (бал)	$25,3 \pm 2,1$	$15,6 \pm 5,8$	0,08

Примітка: * — $p < 0,05$.

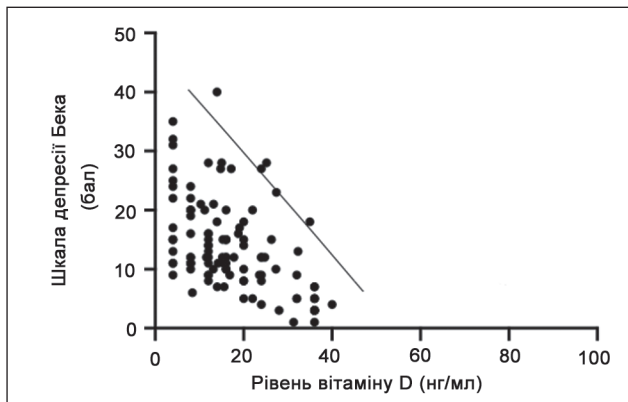


Рисунок 1. Кореляційний аналіз між рівнем вітаміну D та балом за шкалою депресії Бека у пацієнтів групи А

грені порівняно з пацієнтами із нормальним рівнем вітаміну D (група Б). Ці дані узгоджуються з результатами попередніх досліджень, які також виявили зв'язок між дефіцитом вітаміну D та підвищеним ризиком розвитку хронічної мігрені. Зокрема, дослідження, проведені в Ірані, США та Індії, підтверджують, що низький рівень вітаміну D пов'язаний із частішими й інтенсивнішими нападами мігрені [12–14]. Метааналіз клінічних досліджень також показав, що низький рівень вітаміну D пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку мігрені [9–14].

Мігрень з аурую також виявляється більш поширеною у групі А, що може вказувати на специфічний вплив дефіциту вітаміну D на розвиток цього типу мігрені. Це збігається з результатами інших досліджень, які вказують на можливу роль вітаміну D у патогенезі мігрені з аурую [10–14, 20].

ВАШ показала, що пацієнти з групи А мали більшу вираженість головного болю порівняно з групою Б. Крім того, у хворих з групи А була вища частота нападів мігрені за останні три місяці, вищий рівень дезадаптації за шкалою MIDAS, а також більш виражені депресивні розлади. Це вказує на те, що дефіцит вітаміну D може мати негативний вплив на якість життя та психоемоційний стан пацієнтів з мігренню. Отримані нами дані узгоджуються з результатами дослідження M. Togha та співавторів, які також виявили, що низький рівень вітаміну D асоціюється з вищою частотою та тяжкістю мігренозних нападів [12]. Крім того, дослідження V. Rebecchi та співавторів підтвердило, що низький рівень вітаміну D пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку хронічної мігрені [11, 12].

Аналіз кореляційних зв'язків виявив деякі важливі аспекти. Зокрема, молодший вік пацієнтів був пов'язаний зі зниженим рівнем вітаміну D. Негативна кореляція між рівнем вітаміну D та хронічною мігренню вказує на те, що пацієнти з хронічною мігренню мають більш виражений дефіцит вітаміну D. Від'ємна кореляція між рівнем вітаміну D та рівнем депресії підтверджує, що дефіцит вітаміну D у сироватці крові може впливати на вираженість депресії. Ці результати узгоджуються з дослідженням С. Buettner та співавторів, яке

продемонструвало, що пацієнти з мігренню й низьким рівнем вітаміну D мають вищі показники депресії та тривоги [21].

Отже, рівень вітаміну D слід враховувати при розробці нових підходів до профілактики та лікування мігрені. Наші результати вказують на необхідність додаткових досліджень для підтвердження виявлених зв'язків та розробки ефективніших терапевтичних стратегій, орієнтованих на оптимізацію рівня вітаміну D у пацієнтів з мігренню.

Висновки

У ході дослідження було проведено комплексний аналіз пацієнтів з мігренню, що охоплював вивчення рівнів вітаміну D у сироватці крові, характеристик головного болю та психоемоційного стану пацієнтів. Отримані результати свідчать про важливий вплив рівня вітаміну D на клінічний перебіг та характеристики мігрені у досліджуваних пацієнтів. Молодший вік, хронічна мігрень і рівень депресії є ключовими факторами, що пов'язані з дефіцитом вітаміну D. Ці результати можуть бути підґрунтям для розробки персоналізованих підходів до лікування та профілактики мігрені залежно від рівня вітаміну D й індивідуальних характеристик пацієнтів.

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

Внесок авторів. Гриценко О. — концепція, результати досліджень, написання статті; Копчак О. — концепція, результати досліджень, редагування та затвердження остаточного варіанта.

Список літератури

1. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. [Updated 2022 Nov 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/>.
2. Collaborators GBDH. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):954–976.
3. Plantone D, Primiano G, Manco C, Locci S, Servidei S, De Stefano N. Vitamin D in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):87. Published 2022 Dec 21. doi: 10.3390/ijms24010087.
4. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J*. 2017;19(7):438–443.
5. Cui X, Pelekanos M, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW. Maternal vitamin D deficiency alters the expression of genes involved in dopamine specification in the developing rat mesencephalon. *Neurosci Lett*. 2010;486(3):220–223. doi: 10.1016/j.neulet.2010.09.057.
6. Jiao X, Wang L, Wei Z, Liu B, Liu X, Yu X. Vitamin D deficiency during pregnancy affects the function of Th1/Th2 cells and methylation of IFN- γ gene in offspring rats. *Immunol Lett*. 2019;212:98–105. doi: 10.1016/j.imlet.2019.06.012.
7. Ghorbani Z, Togha M, Rafiee P, et al. Vitamin D3 might improve headache characteristics and protect against inflammation in

migraine: a randomized clinical trial. *Neurol Sci.* 2020;41(5):1183-1192. doi: 10.1007/s10072-019-04220-8.

8. Liampas I, Siokas V, Brotis A, Dardiotis E. Vitamin D serum levels in patients with migraine: A meta-analysis. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(7-8):560-570. doi: 10.1016/j.neurol.2019.12.008.

9. Hu C, Fan Y, Wu S, Zou Y, Qu X. Vitamin D supplementation for the treatment of migraine: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Emerg Med.* 2021;50:784-788. doi: 10.1016/j.ajem.2021.07.062.

10. Patel U, Kodumuri N, Malik P, et al. Hypocalcemia and Vitamin D Deficiency amongst Migraine Patients: A Nationwide Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):407. Published 2019 Jul 25. doi: 10.3390/medicina55080407.

11. Rebecchi V, Gallo D, Princiotta Cariddi L, et al. Vitamin D, Chronic Migraine, and Extracranial Pain: Is There a Link? Data From an Observational Study. *Front Neurol.* 2021;12:651750. Published 2021 May 13. doi: 10.3389/fneur.2021.651750.

12. Togha M, Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martami F, Seifishahpar M. Serum Vitamin D Status in a Group of Migraine Patients Compared With Healthy Controls: A Case-Control Study. *Headache*. 2018;58(10):1530-1540. doi: 10.1111/head.13423.

13. Buettner C, Burstein R. Association of statin use and risk for severe headache or migraine by serum vitamin D status: a cross-sectional population-based study. *Cephalalgia*. 2015;35(9):757-766. doi: 10.1177/0333102414559733.

14. Das S, Roy A, Behera SK, et al. Effects of Vitamin D on Migraine: A Meta-Analysis. *Neurol India*. 2023;71(4):655-661. doi: 10.4103/0028-3886.383862.

15. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.

16. Sadeghi O, Maghsoudi Z, Askari G, Khorvash F, Feizi A. Association between serum levels of homocysteine with characteristics of migraine attacks in migraine with aura. *J. Res. Med. Sci.* 2014;19:1041-1045.

17. Beck A, Ward ST, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961;4:561-571. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

18. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32:50-55.

19. Menon S, Nasir B, Avgan N, Ghassabian S, Oliver C, Lea R, Smith M, & Griffiths L. The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients. *The journal of headache and pain*. 2016;17(1):60. doi: 10.1186/s10194-016-0652-7.

20. Ioannidou E, Tsakiris C, Goulis DG, Christoforidis A, Zafeiriou D. The association of serum vitamin D concentrations in paediatric migraine. *Eur J Paediatr Neurol.* 2023;47:60-66. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.09.007.

21. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol.* 2015;78(6):970-981. doi: 10.1002/ana.24534.

Отримано/Received 02.08.2024

Рецензовано/Revised 13.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.08.2024

Information about authors

Olena Hrytsenko, Neurologist, PhD-student, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: hellen1009gricenko@gmail.com; phone: +380 (95) 381-77-62; <https://orcid.org/0000-0003-2823-408X>

Oksana Kopchak, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation, International Faculty, Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.kopchak@kmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2666-0616>

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. O. Hrytsenko — concept, research results, article writing; O. Kopchak — concept, research results, editing and approval of the final version.

O. Ye. Hrytsenko¹, O. O. Kopchak²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

Clinical characteristics of patients with migraine depending on vitamin D level

Abstract. Background. Migraine, which is the second most common primary headache, has a negative impact on the quality of life of young people, limiting their ability to work and social activity. At the same time, in recent years, there has been a growing interest in vitamin D as a drug with pleiotropic properties whose deficiency is often observed among people with migraine. The purpose of this study was to evaluate the clinical characteristics of headache in patients with various forms of migraine depending on vitamin D level. **Materials and methods.** The study included 112 participants with chronic and episodic migraine (97 women and 15 men) aged between 20 and 50 years (mean age of 33.6 ± 5.3 years). They were divided into two groups based on vitamin D levels. Group A consisted of patients with different types of migraine and low vitamin D levels (below 30.0 ng/ml). Group B included patients with migraine and normal vitamin D levels (30.0–50.0 ng/ml). **Results.** Participants with low vitamin D levels appeared to be younger ($p = 0.05$) than those with normal content. Group A had a significantly higher frequency of chronic migraine compared to group B (54.2 vs. 17.2 %, $p = 0.04$). Migraine with aura was more prevalent in group A ($p = 0.06$). Additionally, group A showed a higher frequency of chronic migraine ($p = 0.005$),

suggesting that low vitamin D levels might be a risk factor for the development and complications of migraine. The Visual Analog Scale indicated more severe headache symptoms in group A (7.8 ± 2.4 points) compared to group B patients (6.3 ± 2.2 points) ($p = 0.009$). Moreover, group A patients had a higher frequency of migraine attacks over the last three months ($p = 0.027$) and a higher score on the Migraine Disability Assessment scale ($p = 0.08$), as well as more pronounced depressive disorders than in group B ($p = 0.033$). A positive correlation was found between vitamin D levels and patients' age ($r = 0.65$, $p = 0.003$). There was a negative correlation between vitamin D levels and the presence of chronic migraine ($r = -0.87$, $p = 0.03$), and between vitamin D and depression level according to the Beck Depression Inventory ($r = -0.54$, $p = 0.007$). **Conclusions.** The results obtained indicate a significant impact of vitamin D levels on the clinical course and characteristics of migraine in our patients. Younger age, chronic migraine, and depression levels are key factors associated with vitamin D deficiency. These findings may serve as a basis for personalized approaches to the treatment and prevention of migraine depending on vitamin D levels and individual characteristics of patients.

Keywords: migraine; vitamin D; headache; depression

УДК 616.89-008.441+617-001.31]-08-039.76-058.65-056.26 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1109>

Смашна О.Є.

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Стратегії поліпшення функціонування та якості життя ветеранів з посттравматичним стресовим розладом і легкою черепно-мозковою травмою

Резюме. У нашій роботі проводилось дослідження взаємозв'язку різних аспектів якості життя у ветеранів з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР), легкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ) і коморбідною патологією (ПТСР+ЧМТ). Також проводився аналіз ефективності комплексного втручання щодо різних сфер функціонування та якості життя ветеранів. Обстежені 329 ветеранів, серед яких 109 — з посттравматичним стресовим розладом, 112 — з легкою черепно-мозковою травмою та 108 — з коморбідною патологією. Використовувалась шкала оцінки рівня якості життя (за О. Чабаном) при первинному обстеженні та після проведеного комплексного терапевтичного втручання, результати якої були проаналізовані з використанням методів описової статистики, був проведений розрахунок коефіцієнта У Манна — Уїтні. Лікування тривало 8 тижнів і складалося зі стандартної терапії відповідно до уніфікованих протоколів щодо ПТСР і легкої ЧМТ, психотерапевтичного втручання (поєднання психоосвіти з елементами мотиваційного інтерв'ю і терапії прийняття та зобов'язання для ПТСР у вигляді щотижневих психотерапевтичних сесій 1 чи 2 рази на тиждень) і 10 сеансів транскраніальної електричної стимуляції постійним струмом. Зроблено висновок, що самооцінка якості життя суттєво відрізняється в пацієнтів різних клінічних груп як на початку дослідження, так і після проведеної терапії. Коморбідність ПТСР+ЧМТ зумовлює найнижчу в цілому і за більшістю показників якість життя порівняно з групами ПТСР і ЧМТ, а в результаті проведеної терапії в цій групі спостерігалась найкраща динаміка за всіма досліджуваними сферами. Утім, зміни в сфері зайнятості були меншими порівняно з групою ПТСР. А показники якості фізичного стану, соціальної активності, фінансової сфери, умов життя та інтегральний показник якості життя залишились нижчими порівняно з групою ЧМТ.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад; легка черепно-мозкова травма; коморбідність; якість життя; лікування посттравматичного стресового розладу

Вступ

Актуальність дослідження якості життя (ЯЖ) у військовослужбовців з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР), легкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ) і коморбідною патологією (ПТСР+ЧМТ) визначається тим, що це найбільш поширена медична коморбідність у ветеранів з бойовим досвідом [1–3]. Вона асоційована з несприятливим медико-психологічним [4] і соціальним прогнозом у вигляді підвищення суїци-

дальної активності [5], зловживання психоактивними речовинами [6], підвищення ризику розвитку деменції [7], а також багатьох хронічних кардіометаболічних захворювань [8, 9] і передчасної смерті [10]. Зокрема, люди з ПТСР мають на 29 % вищий ризик смерті порівняно з людьми без цього розладу [10].

Ціла низка методологічно суворих і таких, що враховують широкий спектр потенційних факторів, досліджень [11–13], у яких аналізується низка поведінкових

і фізіологічних шляхів, що можуть мати шкідливі наслідки для фізичного здоров'я, включно з поведінковими й емоційними порушеннями, які обумовлюють відсутність фізичної активності, шкідливі звички, неправильно організоване харчування, а також порушення реакції регуляції на біологічний стрес, вказують на те, що наявність ПТСР як окремо, так і в поєднанні з ЧМТ є важливим епігенетичним фактором, який підвищує ризик розвитку хронічних захворювань і призводить до передчасного старіння [10, 11, 13].

Зв'язок зниження ЯЖ з ПТСР і ЧМТ можна пояснити різноманітністю потенційних механізмів, які в першу чергу можна розподілити на дві групи: поведінкові й біологічні [14].

Незважаючи на докази зв'язку між поведінковими факторами ризику і симптомами ПТСР, змінні, пов'язані з поведінкою, рідко повною мірою визначають виникнення порушень фізичного здоров'я в осіб з посттравматичним стресовим розладом при тривалому спостереженні, що свідчить про те, що можуть мати місце додаткові процеси [15].

Хронічна й повторювана активація гіпоталамо-надниркової осі може призвести до запалення й окиснювального стресу, які є ключовими механізмами старіння [16].

Дані метааналізів підтверджують підвищення рівнів багатьох маркерів запалення в осіб із ПТСР, що є значним фактором етіопатогенезу багатьох хронічних захворювань [13, 14, 16].

Сучасні наукові дані свідчать [17, 18], що деякі обґрунтовані й апробовані методи лікування ПТСР з високою доказовістю покращують соціальне функціонування і ЯЖ, незважаючи на те, що лікування не спрямоване явно на соціальне функціонування [19, 20].

Отже, військовослужбовці й ветерани з наслідками навіть легкої ЧМТ і ПТСР мають підвищений ризик активності патологічних поведінкових і нейроендокринних механізмів на епігенетичному рівні. Останні дослідження показують, що якість життя ветеранів із ПТСР і ЧМТ залежить від низки факторів, включно з доступом до спеціалізованої медичної допомоги, підтримкою з боку сім'ї та соціальних служб, а також доступністю програм реабілітації. Вирішення даного питання потребує нелінійного, комплексного підходу до медичного і психологічно-соціального супроводу з урахуванням усіх можливих ланок етіопатогенезу актуальної психопатологічної симптоматики, яка впливає на поточну ЯЖ ветеранів, що дозволить прогнозувати соматичні, психологічні й соціальні наслідки.

Мета роботи: дослідити особливості якості життя і функціонування в пацієнтів з ПТСР, ЧМТ і коморбідною патологією (ПТСР+ЧМТ); проаналізувати ефективність комплексного лікування щодо різних аспектів функціонування та якості життя ветеранів.

Матеріали та методи

За період з 2014 по 2019 рік на базі Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» Тернопільської

обласної ради були обстежені 329 ветеранів. Після попереднього надання інформованої згоди на участь у дослідженні за результатами скринінгового клінічного інтерв'ю з використанням Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5) [21], клініко-психопатологічних й анамнестичних даних обстежених було структурно розподілено в три дослідні групи: пацієнти з ПТСР (n = 109), легкою ЧМТ (n = 112) і коморбідною патологією ПТСР+ЧМТ (n = 108).

Для аналізу різних аспектів якості життя проводилось опитування за допомогою шкали оцінки рівня якості життя (за О. Чабаном) (ШОЯЖ) при первинному обстеженні й після проведеного лікування. За шкалою від 0 до 10 балів, де 0 — зовсім не задоволений (-а), 1–3 — більш незадоволений (-а), ніж задоволений (-а), 4–6 — посередньо, 7–9 — більш задоволений (-а), ніж незадоволений (-а), 10 — надзвичайно задоволений (-а), пацієнти самостійно оцінювали різні аспекти якості життя за останні 30 днів. Питання стосувались дев'яти основних сфер (фізичний стан, настрій, проведення вільного часу, любов і сексуальна активність, повсякденна діяльність, соціальна активність, фінансове благополуччя, умови проживання, робота і зайнятість) і рівня загальної задоволеності життям. Загальна мінімальна кількість балів за опитувальником — 0, максимальна — 100.

Рівень якості життя залежав від сумарної кількості набраних балів:

— украй низький — до 56 балів включно — абсолютне, повне незадоволення своїм життям, відчуття порожнечі, глухого кута, безперспективності й гнітючості життя, власна непотрібність, крах;

— низький — від 57 до 66 включно — незадоволення своїм життям, є значні та такі, що не вирішуються, проблеми життя, немає радості від життя, яке сприймається як важка боротьба з невизначеним майбутнім, скоріше негативним;

— середній — від 67 до 75 включно — посереднє задоволення своїм життям, є значні проблеми в житті якогось характеру, для вирішення яких потрібно прикласти зусилля, деяка невпевненість в майбутньому;

— високий — від 76 до 82 включно — майже повне задоволення своїм життям, є незначні проблеми, які вирішуються;

— дуже високий — від 83 балів — абсолютне, повне задоволення своїм життям (соціальним статусом, положенням, роботою, оточенням, здоров'ям, відчуття гармонії власного життя й оточення, відчуття щастя).

Усім пацієнтам проводилось 8-тижневе комплексне терапевтичне втручання, яке поєднувало стандартну терапію відповідно до уніфікованих протоколів щодо ПТСР і легкої ЧМТ, психотерапевтичне втручання (поєднання психоосвіти з елементами мотиваційного інтерв'ю і терапії прийняття і зобов'язання для ПТСР (Acceptance and Commitment Therapy, АСТ)) і транскраніальну електричну стимуляцію постійним струмом (Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS). Курс лікування включав 10 сеансів tDCS щоденно і 8 щотижневих психотерапевтичних сесій тривалістю 45–60 хвилин 1–2 рази на тиждень.

Усі дослідження даної наукової роботи відповідають вимогам і принципам біоетики. При виконанні роботи дотримувались правил безпеки пацієнтів, прав і канонів людської гідності, морально-етичних норм відповідно до основних положень GSP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації

про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000, етичного кодексу вченого України (2009).

Результати були проаналізовані з використанням методу описової статистики, розрахунку φ – кутового перетворення Фішера, U-тесту Манна – Уїтні, W-тесту

Таблиця 1. Показники опитувальника «Шкала оцінки якості життя» при першому й повторному обстеженні представників досліджуваних груп

Досліджувана група	ПТСР		ЧМТ		ПТСР+ЧМТ	
	I μ	II μ	I μ	II μ	I μ	II μ
1	4,94	5,78	4,9	7,7	3,8	5,81
2	2,83	6,58	6,8	7,6	2,9	7,2
3	3,91	7,78	6,89	7,8	3,7	8,09
4	1,76	6,92	5,7	6,29	2,8	6,8
5	3,83	7,7	5,89	6,6	2,91	7,3
6	2,83	6,93	7,8	8,7	2,7	7,09
7	3,67	4,63	6,7	7,4	2,81	4,2
8	4,91	5,81	7,7	8,6	4,8	6,1
9	3,61	7,68	5,79	6,6	2,7	6,91
10	3,53	7,58	6,61	7,8	3,8	7,9
ЯЖ	35,8	67,4	64,8	75,1	32,9	67,4

Примітки: I μ – при первинному обстеженні, II μ – при повторному обстеженні; тут і в табл. 2–7: пункти опитувальника якості життя: 1 – задоволеність фізичним станом; 2 – задоволеність настроєм; 3 – задоволеність проведенням вільного часу; 4 – задоволеність сексуальною активністю; 5 – задоволеність повсякденною активністю; 6 – задоволеність соціальною активністю; 7 – задоволеність фінансовим благополуччям; 8 – задоволеність умовами проживання; 9 – задоволеність роботою, навчанням; 10 – загальний рівень задоволеності.

Таблиця 2. Результати розрахунку коефіцієнта U Манна – Уїтні при порівнянні показників опитувальника «Шкала оцінки якості життя» при першому й повторному обстеженні представників досліджуваних груп

Групи	ПТСР/ЧМТ				ПТСР/ПТСР+ЧМТ				ЧМТ/КЧМТ			
	I U	I p	II U	II p	I U	I p	II U	II p	I U	I p	II U	II p
1	6058	0,92	3874	2E-06	4653	0,01	5863,5	0,96	4820	0,008	3887	3,6E-06
2	2164,5	6,63	5213	0,056	5458,5	0,34	5483	0,38	2071,5	2,5E-17	5416	0,17
3	2805	3,13	5747	0,44	5489,5	0,39	5830,5	0,90	2891	1,8E-11	5630,5	0,37
4	2078	7,33	5311	0,09	4192,5	0,01	5770	0,80	2986	6,9E-11	5333,5	0,13
5	3816	1,33	4848,5	0,07	5002	0,05	5298	0,19	2757	2,4E-12	5355	0,14
6	1187	2,23	3865,5	1,1E-06	5710,5	0,70	5845,5	0,93	1257,5	1,6E-24	3430,5	1,4E-08
7	3054	1,13	3147,5	3,8E-10	5036,5	0,06	5464	0,36	2258,5	7E-16	2712,5	1,2E-12
8	2948,5	2,33	3076	8E-11	5745	0,76	5603	0,54	2890,5	1,6E-11	2972,5	3,3E-11
9	3769	7,73	4666	0,01	5113	0,09	4928	0,03	2782	3,5E-12	5615	0,35
10	2792	2,53	5918	0,689	5565	0,48	5880,5	0,99	3042,5	1,6E-10	5712,5	0,47
ЯЖ	252	7,33	3166	6,3	4930,5	0,03	5794,5	0,84	128,5	4,2E-36	3099,5	4,1E-10

Примітки: I U – U-критерій Манна – Уїтні (непараметричний статистичний критерій, що використовується для оцінки різниці між двома вибірками за рівнем будь-якої ознаки, вимірної якісно; дозволяє виявити відмінності в значенні параметра між малими вибірками) при первинному обстеженні; II U – U-критерій Манна – Уїтні при повторному обстеженні; I p – p-значення або значення ймовірності при первинному обстеженні; II p – p-значення або значення ймовірності при повторному обстеженні.

Уїлкоксона, тесту Колмогорова — Смірнова для двох незалежних вибірок, дискримінантного аналізу. З метою порівняння показників методики ШОЯЖ між виділеними дослідницькими групами був проведений розрахунок коефіцієнта U Манна — Уїтні.

Результати

Показники опитувальника «Шкала оцінки якості життя» (ШОЯЖ) подані в табл. 1. У представників усіх досліджених груп показники субшкал зазначеної методики коливалися в діапазоні від 0 до 10 балів як при первинному, так і при повторному дослідженні.

З метою порівняння показників методики ШОЯЖ між виділеними дослідницькими групами був проведений розрахунок коефіцієнта U Манна — Уїтні (табл. 2), за результатами якого було виявлено, що під час первинного обстеження в респондентів групи ПТСР усі показники субшкал методики, включно з інтегральним показником якості життя (ЯЖ), були значущо меншими, ніж у представників групи ЧМТ ($p \leq 7,7E-07$), крім субшкали 1 — якості фізичного стану ($p = 0,92252$).

Після проведеної терапії інтегральний показник ЯЖ, а також показники субшкал 6–9, як і при первинному обстеженні, залишилися меншими, ніж у пацієнтів з ЧМТ ($p \leq 0,00208$), але, на відміну від первинного обстеження, показники субшкал 1–5 вже не мали статистично значущої різниці ($p \geq 0,05623$).

Отже, за результатами аналізу ми можемо стверджувати, що всі аспекти якості життя (крім фізичного стану) пацієнти з ПТСР оцінили значно нижче, ніж пацієнти, які перенесли ЧМТ, при тому що в результаті проведеної терапії різниця в такому оцінюванні зникає за критеріями задоволення фізичним станом, настроєм, сексуальною сферою та повсякденною активністю.

При порівнянні результатів обстеження з використанням ШОЯЖ у представників груп ПТСР і ПТСР+ЧМТ статистично значущі відмінності спостерігалися тільки за шкалами фізичного стану, сексуальної сфери та інтегральним показником ЯЖ ($p \geq 0,0387$), причому якість життя в цілому й у сфері фізичного стану в респондентів групи ПТСР+ЧМТ була значно гірша, ніж у пацієнтів з ПТСР, тоді як якість сексуального життя ними оцінювалась, навпаки, краще, ніж у представників групи ПТСР.

При обстеженні, проведеному після курсу терапії, відмінності в оцінюванні якості життя між респондентами груп ПТСР і ПТСР+ЧМТ взагалі зникають, за винятком сфери зайнятості, задоволеність якою в пацієнтів з ПТСР значущо більша, ніж у представників групи ПТСР+ЧМТ ($p = 0,0344$).

Порівняння результатів методики ШОЯЖ під час першого обстеження представників груп ЧМТ і ПТСР+ЧМТ вказує на те, що статистично значущі відмінності мали місце за всіма субшкалами методики, включно з її інтегральним показником ($p = 0,00892$), при цьому пацієнти з ПТСР+ЧМТ оцінювали якість свого життя як значно гіршу за

пацієнтів з ЧМТ. При повторному обстеженні після проведеної терапії ця особливість збереглася ($p \leq 3,6E-06$) тільки за шкалами оцінювання якості фізичного стану (1), соціальної активності (6), фінансової сфери (7), умов життя (8) та інтегрального показника якості життя (ЯЖ), тоді як щодо показників інших аспектів життя відмінності між пацієнтами з ЧМТ і ПТСР+ЧМТ зникли ($p \geq 0,1266$).

З метою подальшого вивчення виявлених особливостей динаміки оцінювання якості життя пацієнтами до і після курсу терапії показники методики ШОЯЖ були проаналізовані за допомогою тесту Уїлкоксона для двох залежних вибірок (табл. 3, 4).

За результатами проведеного аналізу було виявлено, що в представників групи ПТСР у результаті проведеної терапії значущо ($p \leq 0,0432$) збільшилась якість життя за усіма досліджуваними критеріями цього феномену, крім якості фізичного стану ($p = 0,0539$) і якості умов життя ($p = 0,0512$).

За результатами проведеного аналізу результатів тесту Уїлкоксона щодо показників методики ШОЯЖ у пацієнтів з ЧМТ до і після проведеної терапії (табл. 3) було встановлено, що, як і в респондентів групи ПТСР, самооцінка якості життя після терапії також зросла ($p \leq 0,02053$), але тільки в шести сферах з десяти, а у сферах повсякденної активності, умов життя, сексуальній та фінансовій сферах поліпшення не відбулося ($p \geq 0,05205$).

Аналіз результатів методики ШОЯЖ, отриманих при обстеженні респондентів групи ПТСР+ЧМТ до і після терапії (табл. 4), вказує на те, що в них мало місце статистично значуще підвищення оцінки якості свого життя за всіма досліджуваними сферами ($p \leq 0,00184$).

Отже, отримані результати дають можливість стверджувати, що в результаті проведеної терапії найкращі результати в напрямку підвищення самооцінки якості життя були досягнуті саме в пацієнтів з ПТСР+ЧМТ.

З метою виявлення можливої взаємозалежності рівнів задоволення тими чи іншими сферами життя респондентів досліджуваних груп був проведений розрахунок коефіцієнта рангової кореляції Спірмена показників методики ШОЯЖ при першому і повторному обстеженні (табл. 5–7).

За результатами аналізу показників опитувальника ШОЯЖ представників групи ПТСР (табл. 5) було встановлено, що між показниками шкали 9 при першому дослідженні та шкали 2 при повторному обстеженні, а також між показниками шкали 6 при першому обстеженні та шкали 4 при повторному обстеженні мали місце статистично значущі негативні кореляційні зв'язки ($p \geq -0,188$; $p \leq 0,05$). Крім того, між показниками шкали 8 при першому обстеженні та шкали 10 при повторному обстеженні, а також між показниками шкали 4 при першому обстеженні та інтегральним показником якості життя при повторному обстеженні, навпаки, мали місце позитивні кореляційні зв'язки ($p \geq 0,223$; $p \leq 0,02$).

Отже, ґрунтуючись на отриманих даних, ми можемо припустити, що представники групи ПТСР, які від початку більш негативно оцінювали якість соціальних аспектів свого життя (соціальну активність і сферу зайнятості), після проведеної терапії більш позитивно дивилися на емоційно-забарвлені сфери життя (секс і настрій). Разом з тим після проведеної

терапії більш позитивно оцінювали відчуття задоволення від життя ті пацієнти, які ще до терапії були більше задоволені умовами життя, а більш висока оцінка якості життя після терапії спостерігалася в тих пацієнтів, у яких ще до її проведення мав місце більш високий рівень задоволеності своїм сексуальним життям.

Таблиця 3. Результати тесту Уїлкоксона щодо порівняння показників опитувальника «Шкала оцінки якості життя» в групі ЧМТ при першому й повторному обстеженні

Шкала	Ранги	Середній ранг	Сума рангів	Кількість випадків	Порівняння	Z	p
1	a	36,36	909	25	(1) > (2)	-5,917	3,3E-09
	b	57,607	4551	79	(1) < (2)		
	c	-	-	8	(1) = (2)		
2	a	48,4	1936	40	(1) > (2)	-2,316	0,02053
	b	53,5	3317	62	(1) < (2)		
	c	-	-	10	(1) = (2)		
3	a	36,388	1637,5	45	(1) > (2)	-2,392	0,01677
	b	58,45	2922,5	50	(1) < (2)		
	c	-	-	17	(1) = (2)		
4	a	46,7062	2148,5	46	(1) > (2)	-1,451	0,14689
	b	54,590	3002,5	55	(1) < (2)		
	c	-	-	11	(1) = (2)		
5	a	47,6363	2096	44	(1) > (2)	-1,629	0,10332
	b	53,5964	3055	57	(1) < (2)		
	c	-	-	11	(1) = (2)		
6	a	40,3709	1251,5	31	(1) > (2)	-3,096	0,00196
	b	47,4741	2753,5	58	(1) < (2)		
	c	-	-	23	(1) = (2)		
7	a	46,5243	1907,5	41	(1) > (2)	-1,695	0,09016
	b	50,8125	2845,5	56	(1) < (2)		
	c	-	-	15	(1) = (2)		
8	a	44,03125	1409	32	(1) > (2)	-3,127	0,00176
	b	49,29032	3056	62	(1) < (2)		
	c	-	-	18	(1) = (2)		
9	a	48	1920	40	(1) > (2)	-1,94	0,05205
	b	51,35593	3030	59	(1) < (2)		
	c	-	-	13	(1) = (2)		
10	a	44,9142	1572	35	(1) > (2)	-3,166	0,00154
	b	52,7812	3378	64	(1) < (2)		
	c	-	-	13	(1) = (2)		
ЯЖ	a	40,2631	765	19	(1) > (2)	-6,896	5,4E-12
	b	59,25	5451	92	(1) < (2)		
	c	-	-	1	(1) = (2)		

Примітки: тут і в табл. 4: *a* – негативні ранги; *b* – позитивні ранги; *c* – збіг спостережень; *Z* – статистичний критерій, для якого розподіл значень статистики тесту при нульовій гіпотезі приблизно відповідає нормальному розподілу; *p* – значення ймовірності; (1) – перше обстеження; (2) – повторне обстеження.

Серед усіх дослідницьких груп найменше кореляційних зв'язків було в представників групи ЧМТ (табл. 6). Негативні кореляції ($\rho \geq -0,197$; $p \leq 0,037$) у даному випадку мали місце тільки між показниками шкали 5 при першому обстеженні та шкали 4 при повторному обстеженні, а також між показниками шкали 6 при першому обстеженні та шкали 9 при повторному обстеженні. Тобто респонденти, які гірше оцінювали якість своєї повсякденної активності, після терапії відчували більше задоволення від сексуальної сфери життя, а ті, хто гірше оцінював аспекти соціальної активності в своєму

житті, після лікування, навпаки, більш високо оцінювали свою зайнятість.

Значно більш широкий діапазон кореляційних зв'язків мав місце в представників групи ПТСР+ЧМТ (табл. 7). Показники шкали 6 при першому обстеженні мали негативний кореляційний зв'язок з показниками шкали 6 при повторному обстеженні ($\rho = -0,24$; $p = 0,022$); показники шкали 3 при першому обстеженні мали негативні кореляційні зв'язки з показниками шкали 5 при повторному обстеженні ($\rho = -0,2$; $p = 0,037$); показники шкали 5 при першому обсте-

Таблиця 4. Результати тесту Уїлкоксона щодо порівняння показників опитувальника «Шкала оцінки якості життя» в групі ПТСР+ЧМТ при першому й повторному обстеженні

Шкала	Ранги	Середній ранг	Сума рангів	Кількість випадків	Порівняння	Z	p
1	a	38,5303	1271,5	33	(1) > (2)	-4,533	5,83E-06
	b	57,7029	3981,5	69	(1) < (2)		
	c	-	-	6	(1) = (2)		
2	a	20,9286	293	14	(1) > (2)	-7,802	6,09E-15
	b	56,3636	4960	88	(1) < (2)		
	c	-	-	6	(1) = (2)		
3	a	22,1364	243,5	11	(1) > (2)	-7,801	6,14E-15
	b	53,483	4706,5	88	(1) < (2)		
	c	-	-	9	(1) = (2)		
4	a	22,2	333	15	(1) > (2)	-7,845b	4,33E-15
	b	58,1333	5232	90	(1) < (2)		
	c	-	-	3	(1) = (2)		
5	a	33,25	266	8	(1) > (2)	-7,608	2,79E-14
	b	50,4157	4487	89	(1) < (2)		
	c	-	-	110	(1) = (2)		
6	a	27,6154	359	13	(1) > (2)	-7,460	8,66E-14
	b	53,9195	4691	87	(1) < (2)		
	c	-	-	8	(1) = (2)		
7	a	39,6711	1507,5	38	(1) > (2)	-3,388	0,0007
	b	56,4344	3442,5	61	(1) < (2)		
	c	-	-	9	(1) = (2)		
8	a	38,3429	1342	35	(1) > (2)	-3,114	0,00184
	b	51,5088	2936	57	(1) < (2)		
	c	-	-	16	(1) = (2)		
9	a	24,6667	296	12	(1) > (2)	-7,792	6,6E-15
	b	55,0778	4957	90	(1) < (2)		
	c	-	-	6	(1) = (2)		
10	a	24,125	289,5	12	(1) > (2)	-7,755	8,8E-15
	b	54,6236	4861,5	89	(1) < (2)		
	c	-	-	7	(1) = (2)		
ЯЖ	a	1	1	1	(1) > (2)	-9,019	1,9E-19
	b	55	5885	107	(1) < (2)		
	c	-	-	0	(1) = (2)		

женні — з показниками шкали 7 при повторному обстеженні ($\rho = -0,22$; $p = 0,022$), а показники шкали 9 при першому обстеженні — з показниками шкали 1 при повторному обстеженні ($\rho = -0,21$; $p = 0,031$).

Отже, респонденти, які на момент першого обстеження гірше оцінювали свою соціальну активність, після проведення терапії відчували значне підвищення задоволення від цієї сфери життя; пацієнти, які відчували недостатньо задоволення від наявності вільного часу, стали отримувати більше задоволення від соціальної активності; ті, хто був незадоволений своєю повсякденною активністю, стали відчувати більше задоволення від фінансової сфери свого життя, а ті, хто погано оцінював сферу своєї зайнятості, стали відчувати більше задоволення від стану свого фізичного здоров'я.

Обговорення

Дослідження особливостей якості життя і функціонування ветеранів з посттравматичним стресовим розладом і легкою черепно-мозковою травмою є надзвичайно важливим з огляду на значну поширеність цих станів серед військовослужбовців, які були учасниками бойових дій. Аналіз доступної літератури дозволяє

зробити декілька важливих висновків щодо впливу ПТСР і ЧМТ на якість життя і функціонування ветеранів, а також ефективності комплексного лікування цих станів.

По-перше, ветерани з ПТСР і/або ЧМТ демонструють суттєве зниження якості життя порівняно зі здоровою контрольною групою. За даними Ord et al. (2021), вплив ПТСР і ЧМТ на функціонування особливо виражений у контексті болю, сну і психічного здоров'я. Зокрема, порушення сну значно погіршують загальний стан і сприяють підвищенню рівня болю, що, у свою чергу, негативно впливає на якість життя.

По-друге, поєднання ПТСР і ЧМТ, або наявність коморбідної патології, погіршує прогноз і ускладнює лікування. Moriarty et al. (2021) зазначають, що наявність ПТСР у пацієнтів із ЧМТ асоціюється з більш вираженими депресивними симптомами й порушенням функціонування, що вказує на необхідність більш інтенсивного лікування і психотерапевтичної підтримки.

Важливо також відзначити, що довготривалі наслідки ЧМТ можуть включати розвиток хронічної травматичної енцефалопатії та інших когнітивних порушень,

Таблиця 5. Результати розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена показників опитувальника «Шкала оцінки якості життя» в групі ПТСР при першому й повторному обстеженні

Шкала		1(2)	2(2)	3(2)	4(2)	5(2)	6(2)	7(2)	8(2)	9(2)	10(2)	ЯЖ2
1(1)	ρ	-0,065	-0,125	0,12	-0,042	-0,047	-0,035	0,045	-0,051	-0,128	-0,056	-0,152
	p	0,502	0,195	0,213	0,665	0,628	0,716	0,644	0,602	0,186	0,56	0,114
2(1)	ρ	0,095	-0,046	0,01	0,054	0,097	-0,145	0,138	0,1	0,145	-0,061	0,109
	p	0,325	0,635	0,916	0,577	0,315	0,132	0,151	0,301	0,132	0,532	0,258
3(1)	ρ	-0,024	-0,059	0,021	-0,115	2E-04	-0,028	0,021	-0,009	-0,083	0,052	-0,091
	p	0,804	0,539	0,825	0,235	0,998	0,774	0,827	0,924	0,392	0,591	0,348
4(1)	ρ	0,109	0,205	-0,039	0,109	0,165	0,013	0,186	0,086	-0,033	0,07	0,285
	p	0,259	0,032	0,687	0,258	0,086	0,891	0,053	0,377	0,735	0,47	0,003
5(1)	ρ	-7E-04	0,131	0,036	0,068	-0,034	0,02	0,088	-0,014	-0,118	0,005	0,112
	p	0,994	0,175	0,709	0,483	0,723	0,84	0,362	0,882	0,22	0,959	0,248
6(1)	ρ	-0,061	0,165	0,042	-0,236	0,046	-0,157	-0,081	-0,071	-0,071	-0,095	-0,128
	p	0,526	0,086	0,663	0,013	0,631	0,103	0,404	0,462	0,462	0,324	0,186
7(1)	ρ	0,055	0,042	0,09	-0,156	0,127	0,062	-0,171	0,125	0,024	-0,004	0,031
	p	0,569	0,667	0,352	0,105	0,186	0,522	0,076	0,197	0,806	0,969	0,746
8(1)	ρ	-0,024	-0,054	0,01	-0,066	0,003	-0,135	0,054	-0,015	0,085	0,223	0,004
	p	0,803	0,575	0,914	0,494	0,977	0,162	0,574	0,876	0,378	0,02	0,964
9(1)	ρ	0,027	-0,188	-0,045	0,003	-0,066	0,098	0,113	-0,052	-0,024	-0,005	0,006
	p	0,778	0,05	0,639	0,978	0,495	0,311	0,242	0,595	0,806	0,957	0,952
10(1)	ρ	0,037	-0,043	-0,07	-0,097	-0,009	0,067	0,043	-0,088	0,062	-0,02	-0,012
	p	0,702	0,654	0,468	0,315	0,925	0,492	0,654	0,36	0,525	0,838	0,904
ЯЖ1	ρ	0,037	-0,007	0,068	-0,133	0,092	-0,106	0,096	-0,03	-0,033	0,023	0,012
	p	0,704	0,946	0,481	0,168	0,341	0,275	0,323	0,758	0,73	0,814	0,9

Примітки: тут і в табл. 6, 7: ρ — коефіцієнт кореляції рангу Спірмена — непараметрична міра статистичної залежності між двома змінними; (1) — первинне обстеження; (2) — повторне обстеження.

що додатково знижує якість життя ветеранів. Як зазначено в дослідженні French et al. (2024), навіть субпорогові симптоми ПТСР у пацієнтів з ЧМТ можуть мати клінічну значущість, що підкреслює важливість ранньої діагностики й інтервенції.

Крім того, аналіз даних про довготривалі наслідки для здоров'я ветеранів, проведений Bouskill et al. (2022), підкреслює важливість комплексного підходу до лікування, що включає як медичні, так і психосоціальні інтервенції. Комплексне лікування, яке враховує всі аспекти функціонування і якості життя, зокрема соціальну підтримку, професійну реабілітацію та лікування супутніх психічних розладів, є найбільш ефективним у поліпшенні якості життя ветеранів з ПТСР і ЧМТ.

Один із ключових висновків, який випливає з аналізу доступної літератури, — наявність гетерогенності в якості життя ветеранів з ПТСР і ЧМТ. Згідно з дослідженням Anderson (2024), якість життя цих пацієнтів може варіювати залежно від наявності супутніх системних травм та індивідуальних факторів ризику. Це вказує на необхідність індивідуалізації підходів до лікування.

Аналіз результатів довгострокового моніторингу показує, що ветерани з повторними ЧМТ демонструють

погіршення когнітивних функцій і суб'єктивних симптомів порівняно з тими, хто переніс лише одну травму (Merritt et al., 2020). Це підкреслює важливість раннього виявлення і втручання для запобігання накопиченню негативних ефектів травм.

Крім того, дослідження Martindale et al. (2023) показує, що стійкість до стресу є важливим фактором, який пом'якшує негативний вплив ПТСР і ЧМТ на психічне й фізичне здоров'я ветеранів. Це відкриває перспективи для розробки програм, спрямованих на підвищення толерантності до стресу і розвиток навичок саморегуляції.

Окремо слід зазначити важливість комплексного підходу до лікування, який включає психологічні, соціальні й медичні інтервенції. Зокрема, дослідження Sakamoto et al. (2021) підкреслює, що комбінована терапія, яка враховує специфічні симптоми й потреби ветеранів, сприяє значному поліпшенню якості їхнього життя.

Отже, подальші дослідження повинні бути спрямовані на розробку й упровадження індивідуалізованих програм лікування, які б враховували різні аспекти життя ветеранів з ПТСР і ЧМТ, зокрема їх психологічні, соціальні й фізичні потреби. Це сприятиме поліпшенню якості життя і функціонування цієї вразливої групи пацієнтів.

Таблиця 6. Результати розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена показників опитувальника «Шкала оцінки якості життя» в групі ЧМТ при першому й повторному обстеженні

Шкала		1(2)	2(2)	3(2)	4(2)	5(2)	6(2)	7(2)	8(2)	9(2)	10(2)	ЯЖ2
1(1)	ρ	-0,036	-0,027	-0,02	-0,123	-0,1	-0,036	0,009	0,118	-0,082	0,004	-0,089
	r	0,706	0,774	0,831	0,196	0,296	0,706	0,927	0,214	0,393	0,964	0,349
2(1)	ρ	0,042	0,051	0,08	0,008	0,023	-0,172	0,098	-0,224	0,04	0,006	0,037
	r	0,658	0,591	0,401	0,935	0,806	0,07	0,303	0,018	0,675	0,946	0,701
3(1)	ρ	0,099	0,113	-0,129	0,003	0,052	0,124	0,075	0,047	-0,017	0,043	0,127
	r	0,299	0,237	0,174	0,976	0,585	0,194	0,431	0,626	0,856	0,65	0,181
4(1)	ρ	-0,095	0,015	0,05	0,063	-0,005	-0,085	0,014	-0,073	0,116	0,049	0,062
	r	0,321	0,873	0,601	0,512	0,957	0,37	0,885	0,444	0,222	0,608	0,515
5(1)	ρ	0,039	0,009	0,018	-0,22	-0,031	0,128	-0,036	-0,01	-0,016	0,031	-0,042
	r	0,686	0,928	0,851	0,02	0,745	0,18	0,71	0,919	0,871	0,742	0,658
6(1)	ρ	-0,077	-0,064	0,058	-0,032	0,164	0,065	-0,028	0,097	-0,197	-0,087	-0,028
	r	0,418	0,505	0,544	0,738	0,085	0,493	0,773	0,311	0,037	0,364	0,77
7(1)	ρ	-0,126	0,097	0,185	0,04	-0,037	0,158	0,029	-0,009	-0,045	-0,019	0,094
	r	0,187	0,309	0,051	0,677	0,697	0,096	0,759	0,929	0,639	0,841	0,322
8(1)	ρ	0,174	-0,095	0,144	-0,071	-3E-04	0,067	-0,005	-0,097	-0,174	-0,048	-0,052
	r	0,066	0,318	0,13	0,46	0,997	0,482	0,957	0,31	0,066	0,615	0,584
9(1)	ρ	0,046	-0,041	-0,101	-0,069	-0,139	0,053	0,013	0,019	-0,037	-0,094	-0,054
	r	0,633	0,671	0,29	0,467	0,143	0,581	0,889	0,843	0,7	0,324	0,57
10(1)	ρ	-0,035	-0,121	-0,149	0,054	-0,059	-0,139	0,086	0,114	0,052	-0,043	-0,054
	r	0,711	0,205	0,117	0,572	0,538	0,143	0,369	0,232	0,587	0,653	0,572
ЯЖ1	ρ	-0,028	-0,018	0,037	-0,094	-0,041	0,012	0,069	-0,018	-0,047	-0,013	0,018
	r	0,769	0,852	0,698	0,324	0,668	0,899	0,468	0,852	0,625	0,891	0,854

ВИСНОВКИ

1. Різниця в самооцінці якості життя. Пацієнти з посттравматичним стресовим розладом і легкою черепно-мозковою травмою демонстрували суттєві відмінності в самооцінці якості життя як на початку дослідження, так і після проведеної терапії. Найнижча якість життя спостерігалася в групі ПТСР+ЧМТ, тоді як у групі ЧМТ якість життя була найвищою.

2. Вплив ПТСР на якість життя. Наявність ПТСР мала значний негативний вплив на якість життя ветеранів. Це підтверджується значущим погіршенням фізичного стану в групах пацієнтів з ПТСР і ПТСР+ЧМТ, що свідчить про важливість врахування ПТСР при розробці стратегій лікування.

3. Поліпшення якості життя після терапії. Найкраща динаміка щодо підвищення самооцінки якості життя була виявлена в групі пацієнтів з ПТСР+ЧМТ за всіма досліджуваними сферами, хоча рівень поліпшення умов зайнятості був меншим порівняно з групою ПТСР. Група ЧМТ продемонструвала найвищі показники поліпшення у фізичному стані й соціальній активності.

4. Особливості групи ПТСР. У групі ПТСР спостерігалось початкове більш негативне сприйняття соціальних аспектів життя, проте після терапії був відзначений позитивний вплив на емоційно-забарвлені сфери, такі як сексуальна активність і настрої. Це підкреслює важливість початкових показників задоволеності жит-

тєвими умовами і сексуальним життям як предикторів успішного лікування.

5. Особливості групи ЧМТ. Пацієнти з ЧМТ продемонстрували значну задоволеність сексуальною сферою після терапії, особливо ті, хто на початку дослідження мав низьку оцінку своєї повсякденної активності. Важливою також була позитивна динаміка оцінки зайнятості після терапії в осіб з початково низькою соціальною активністю.

6. Особливості групи ПТСР+ЧМТ. Група пацієнтів з ПТСР+ЧМТ показала значуще поліпшення в соціальній активності та фінансовій сфері, особливо ті, хто на початку дослідження мав низьку оцінку повсякденної активності й фізичного стану.

Дані висновки підкреслюють важливість індивідуалізованого мультидисциплінарного підходу до лікування ветеранів з ПТСР і ЧМТ, зважаючи на складність і гетерогенність їхніх потреб і викликів у різних сферах життя.

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

Інформація про фінансування. Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України на тему

Таблиця 7. Результати розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена показників опитувальника «Шкала оцінки якості життя» в групі ПТСР+ЧМТ при першому й повторному обстеженні

Шкала		1(2)	2(2)	3(2)	4(2)	5(2)	6(2)	7(2)	8(2)	9(2)	10(2)	ЯЖ2
1(1)	ρ	0,021	-0,18	-0,03	0,064	0,011	0,179	-0,03	0,066	0,035	-0,03	-0,01
	r	0,826	0,069	0,738	0,513	0,91	0,063	0,762	0,497	0,717	0,722	0,917
2(1)	ρ	-0,09	-0,06	-0,12	-0,17	0,182	-0,1	0,03	-0,18	0,164	0,08	-0,01
	r	0,337	0,51	0,216	0,083	0,06	0,969	0,756	0,069	0,09	0,412	0,949
3(1)	ρ	0,084	-0,08	0,071	-0,02	-0,2	0,03	-0,02	-0,12	0,072	-0,16	-0,07
	r	0,386	0,406	0,468	0,809	0,037	0,758	0,849	0,22	0,461	0,102	0,479
4(1)	ρ	0,106	0,137	0,088	0,172	0,071	-0,12	-0,14	0,088	0,021	-0,03	0,095
	r	0,274	0,156	0,362	0,076	0,467	0,206	0,137	0,363	0,831	0,739	0,328
5(1)	ρ	0,031	-0,04	0,173	8E-04	0,034	-0,12	-0,22	-0,02	-0,07	-0,13	-0,13
	r	0,751	0,689	0,074	0,993	0,726	0,226	0,022	0,807	0,446	0,174	0,177
6(1)	ρ	-0,14	0,196	0,137	-0,04	-0,06	-0,24	-0,09	0,063	-0,12	0,066	-0,11
	r	0,137	0,052	0,158	0,649	0,55	0,011	0,364	0,52	0,229	0,495	0,255
7(1)	ρ	-0,08	0,004	0,036	0,015	0,15	0,12	0,021	0,036	0,053	0,038	0,107
	r	0,393	0,97	0,714	0,874	0,122	0,217	0,829	0,709	0,588	0,698	0,271
8(1)	ρ	0,085	-0,09	0,041	-0,01	-0,01	0,004	0,044	0,077	-0,04	0,003	0,037
	r	0,384	0,368	0,676	0,904	0,953	0,968	0,652	0,426	0,707	0,975	0,704
9(1)	ρ	-0,21	0,031	-0,05	-0,07	0,035	0,067	0,028	0,015	0,03	-0,04	-0,08
	r	0,031	0,747	0,585	0,451	0,722	0,491	0,776	0,875	0,76	0,678	0,42
10(1)	ρ	-0,11	-0,04	0,15	-0,14	0,072	-0,04	-0,06	-0,16	-0,07	0,091	-0,15
	r	0,275	0,699	0,121	0,164	0,462	0,705	0,553	0,092	0,468	0,349	0,129
ЯЖ1	ρ	-0,1	-0,02	0,135	-0,06	0,024	-0,09	-0,17	0,016	-0,03	-0,05	-0,08
	r	0,987	0,863	0,164	0,51	0,809	0,373	0,087	0,872	0,753	0,61	0,391

«Використання сучасних методів патофізіологічної та функціональної діагностики психічних порушень, принципи раннього втручання і реабілітації» (номер державної реєстрації: 0124U000056, шифр теми: НТІ: 76, прикладна, термін виконання: 2024–2026 рр., керівник — завідувачка кафедри психіатрії, наркології та медичної психології, докторка медичних наук, професорка О.П. Венгер).

Подяка. Висловлюю щирю подяку професорці Олені Олександрівні Хаустовій, яка виступала як науковий консультант на всіх етапах проведення даного дослідження.

Список літератури

1. Scoglio AA, Reilly ED, Girouard C, Quigley KS, Carnes S, Kelly MM. Social functioning in individuals with post-traumatic stress disorder: A systematic review. *Trauma, Violence, & Abuse*. 2022;23(2):356-371. doi: 10.1177/1524838020946800.
2. Loignon A, Ouellet MC, Belleville G. A Systematic Review and Meta-Analysis on PTSD Following TBI Among Military/Veteran and Civilian Populations. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2020;35(1):E21-E35. doi: 10.1097/HTR.0000000000000514.
3. Merritt VC, Jurick SM, Crocker LD, Sullan MJ, Sakamoto MS, Davey DK, et al. Associations Between Multiple Remote Mild TBIs and Objective Neuropsychological Functioning and Subjective Symptoms in Combat-Exposed Veterans. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2020;35(5):491-505. doi: 10.1093/arclin/aca006.
4. Martindale SL, Vujanovic AA, Ord AS, Cary A, Rowland JA. Distress tolerance mitigates effects of posttraumatic stress, traumatic brain injury, and blast exposure on psychiatric and health outcomes. *Rehabilitation Psychology*. 2023;68(4):385-395. DOI: <https://doi.org/10.1037/rep0000502>.
5. Lange RT, French LM, Lippa SM, Gillow K, Tippet CE, Barnhart EA, et al. High Lifetime Blast Exposure Using the Blast Exposure Threshold Survey Is Associated With Worse Warfighter Brain Health Following Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2024;41(1-2):186-198. DOI: 0.1089/neu.2023.0133.
6. VanderVeen JD. TBI as a Risk Factor for Substance Use Behaviors: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2021;102(6):1198-1209. doi: 10.1016/j.apmr.2020.10.112.
7. Snowden TM, Hinde AK, Reid HMO, Christie BR. Does Mild Traumatic Brain Injury Increase the Risk for Dementia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;78(2):757-775. doi: 10.3233/JAD-200662.
8. Turner GM, McMullan C, Aiyegbusi OL, Bem D, Marshall T, Calvert M, Mant J, Belli A. Stroke Risk Following Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Stroke*. 2021;16(4):370-384. doi: 10.1177/17474930211004277.
9. Krantz DS, Shank LM, Goodie JL. Post-traumatic stress disorder (PTSD) as a systemic disorder: Pathways to cardiovascular disease. *Health Psychology*. 2022;41(10):651. doi: 10.1037/hea0001127.
10. Yang R, Wu GWY, Verhoeven JE. A DNA methylation clock associated with age-related illnesses and mortality is accelerated in men with combat PTSD. *Molecular Psychiatry*. 2020. DOI: 10.1038/s41380-020-0755-z.
11. Reed K, Cleveland S, Thomas J, Hsu A, Jeong A, Nguyen J, et al. PTSD and physiology: The long-term effects of PTSD and relation to epigenetics, physical health, and chronic diseases. In *Epigenetics of Stress and Stress Disorders*. Academic Press, 2022. P. 137-162.
12. Logue MW, Miller MW, Wolf EJ. An epigenome-wide association study of posttraumatic stress disorder in US veterans implicates several new DNA methylation loci. *Clinical Epigenetics*. 2020;12(1):46. DOI: 10.1186/s13148-020-0820-0.
13. Smith AK, Ratanatharathorn A, Maihofer AX. Epigenome-wide meta-analysis of PTSD across 10 military and civilian cohorts identifies methylation changes in AHRR. *Nature Communications*. 2020;11(1):5965. DOI: 10.1038/s41467-020-19615-x.
14. Snijders C, Maihofer AX, Ratanatharathorn A. Longitudinal epigenome-wide association studies of three male military cohorts reveal multiple CpG sites associated with post-traumatic stress disorder. *Clinical Epigenetics*. 2020;12(1):11. DOI: 10.1186/s13148-019-0798-7.
15. Wolf EJ, Logue MW, Morrison FG. Posttraumatic psychopathology and the pace of the epigenetic clock: a longitudinal investigation. *Psychological Medicine*. 2019;49(5):791-800. DOI: 10.1017/S0033291718001411.
16. Sumner JA, Nishimi KM, Koenen KC, Roberts AL, Kubzansky LD. Posttraumatic stress disorder and inflammation: untangling issues of bidirectionality. *Biological Psychiatry*. 2020;87(10):885-897. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.11.005.
17. Sullivan KA. Recovery after traumatic brain injury: An integrative review of the role of social factors on postinjury outcomes. *Applied Neuropsychology: Adult*. 2023;30(6):772-779.
18. Waid-Ebbs JK, Wen PS, Grimes T, Datta S, Perlstein WM, Hammond CS, Daly JJ. Executive function improvement in response to meta-cognitive training in chronic mTBI/PTSD. *Frontiers in Rehabilitation Sciences*. 2023;4:Article 1189292. DOI: 10.3389/fre.2023.1189292.
19. Paice L, Aleligay A, Checklin M. A Systematic Review of Interventions for Adults with Social Communication Impairments Due to an Acquired Brain Injury: Significant Other Reports. *International Journal of Speech-Language Pathology*. 2020;22(5):537-548.
20. Smashna O. Modified acceptance and commitment psychotherapy in complex treatment of comorbidity of post-traumatic stress disorder and mild traumatic brain injury. *Здоров'я чоловіка*. 2023;4(87):6-24. <https://health-man.com.ua/issue/view/17745/10493>.
21. Weathers FW, Bovin MJ, Lee DJ, Sloan DM, Schnurr PP, Kaloupek DG, Marx BP. The clinician-administered PTSD scale for DSM-5 (CAPS-5): development and initial psychometric evaluation in military veterans. *Psychological Assessment*. 2018;30(3):383-395. DOI: 10.1037/pas0000486.
22. Ord AS, Lad SS, Shura RD, Rowland JA, Taber KH, Martindale SL. Pain interference and quality of life in combat veterans: Examining the roles of posttraumatic stress disorder, traumatic brain injury, and sleep quality. *Rehabilitation Psychology*. 2021;66(1):31-38. DOI: 10.1037/rep0000333.
23. Moriarty H, Robinson KM, Winter L. The additional burden of PTSD on functioning and depression in veterans with traumatic brain injury. *Nursing Outlook*. 2021;69(2):167-181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2020.11.003>.
24. French LM, Brickell TA, Lippa SM, Rogers AA, Cristaudo KE, Walker TT, et al. Clinical relevance of subthreshold PTSD versus full criteria PTSD following traumatic brain injury in U.S. service members and veterans. *Journal of Affective Disorders*. 2024;358:408-415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.05.015>.

Отримано/Received 19.07.2024

Рецензовано/Revised 23.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2024

Information about author

Olena Smashna, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of psychiatry, narcology and medical psychology, I. Gorbachevskiy Ternopil National Medical University Ministry of health care of Ukraine, Ternopil, Ukraine; e-mail: osmashna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6595-2940>

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.

Information about funding. Funding with expenditures of the State Budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned research work of the I. Gorbachevskiy Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine on the topic "Use of modern methods for pathopsychological and functional diagnosis of mental disorders, principles of early intervention and rehabilitation" (state registration number: 0124U000056, subject code: STI: 76, applied, implementation period: 2024–2026, supervisor — the Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology MD, PhD, Professor O.P. Venger).

O.Y. Smashna

I. Gorbachevskiy Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Strategies to improve the functioning and quality of life of veterans with post-traumatic stress disorder and mild traumatic brain injury

Abstract. Our research investigated the relationship between various aspects of quality of life in veterans with post-traumatic stress disorder (PTSD), mild traumatic brain injury (TBI) and comorbid pathology. An analysis of the effectiveness of a comprehensive intervention in terms of various spheres of functioning and quality of life of patients was also carried out. Three hundred and twenty-nine veterans were examined, including 109 with post-traumatic stress disorder, 112 with mild traumatic brain injury, and 108 with comorbidity. The Quality of Life Assessment Scale (by to O. Chaban) was used during the initial examination and after the comprehensive therapeutic intervention. Its results were analyzed using descriptive statistics and the Mann-Whitney U test. Treatment lasted 8 weeks and consisted of standard therapy according to the unified protocols for PTSD and mild TBI, psychotherapeutic intervention (a combination of psychoeducation with elements of motivational interviewing and acceptance and commitment therapy for PTSD in

the form of weekly psychotherapeutic sessions 1 or 2 times a week) and 10 sessions of transcranial direct current electrical stimulation. The conclusion was made that self-assessment of the quality of life in patients of various clinical groups differs significantly, both at the beginning of the study and after the therapy. The comorbidity of PTSD and TBI leads to the lowest quality of life in general and according to most indicators compared to the PTSD and TBI alone, and as a result of the therapy, this group showed best dynamics in all the studied areas. However, changes in employment were less compared to the PTSD group, and indicators of the quality of physical condition, social activity, financial sphere, living conditions, and the integrated indicator of quality of life remained lower compared to the TBI group.

Keywords: post-traumatic stress disorder; mild traumatic brain injury; comorbidity; quality of life; treatment of post-traumatic stress disorder

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА “АКСІМЕД”



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

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

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОТРИВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

ТІОЦЕТАМ®

ФОРМУЛА ВІДРОДЖЕННЯ



**ЗМЕНШЕННЯ
КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ**

ВІДНОВЛЕННЯ ПАМ'ЯТІ

**ПОКРАЩЕННЯ
КОНЦЕНТРАЦІЇ ТА УВАГИ**

ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ

Склад:

1) Розчин для ін'єкцій. Діючі речовини: 1 мл розчину містить морфолінієвої солі тіазотної кислоти в перерахуванні на 100% речовину – 25 мг, що еквівалентно 16,6 мг тіазотної кислоти; пірацетаму – 100 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій;

2) Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Діючі речовини: 1 таблетка містить пірацетаму у перерахуванні на 100% речовину, 400 мг, морфолінієвої солі тіазотної кислоти, у перерахуванні на 100% речовину, 100 мг, що еквівалентно 66,5 мг тіазотної кислоти; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, маніт, цукор-пудра, магнію стеарат, повідон, суміш для покриття «Oraclay II Yellow» 33 G22623 (гіпромелоза; лактоза, моногідрат; титану діоксид (E 171); поліетиленгліколь (макрогол) 3000; триацетин; хіноліновий жовтий (E 104); жовтий захід FCF (E110); заліза оксид жовтий (E 172); індигокармін (E 132).

Фармакотерапевтична група. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X.

Показання. Розчин для ін'єкцій. Лікування ішемічного інсульту та його наслідків, таких як порушення мовлення, психічні та соматичні розлади, зниження активності, порушення емоційної сфери; лікування (у відновлювальному періоді) судинної, токсичної та травматичної енцефалопатії; усунення абстинентного синдрому при алкогольній інтоксикації, діабетична енцефалопатія.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Транзиторні і хронічні порушення мозкового кровообігу, зумовлені атеросклерозом судин головного мозку та порушеннями мозкового кровообігу у минулому. Препарат також показаний при порушеннях мозкового кровообігу, порушеннях обмінних процесів мозку, зумовлених черепно-мозковими травмами, інтоксикаціями, діабетичною енцефалопатією, а також у реабілітаційний період ішемічного інсульту.

Противпоказання. Індивідуальна гіперчутливість до пірацетаму та/або тіазотної кислоти, а також до будь-якого іншого компонента препарату, термінальна стадія ниркової недостатності, хорея Хантингтона, гостре порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом.

Спосіб застосування та дози. При ішемічному інсульті та для лікування його наслідків призначати по 20–30 мл препарату, розведеного у 100–150 мл 0,9% розчину натрію хлориду, і вводити в/в крапельно 1 раз на добу. Курс лікування становить 2 тижні.

Для лікування енцефалопатії та усунення абстинентного синдрому при алкогольній інтоксикації призначають в/м 5 мл препарату 1 раз на добу протягом 10–15 діб.

При діабетичній енцефалопатії по 5 мл в/м 1 раз на добу протягом 10 днів з подальшим призначенням по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 45 днів за 30 хв до прийому їжі.

Побічні реакції:

- з боку центральної та периферичної нервової системи: головний біль, загальна слабкість;
 - з боку травного тракту: нудота, блювання;
 - з боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок;
 - з боку серцево-судинної системи: зниження артеріального тиску;
 - з боку вестибулярної системи: головокружіння;
 - загальні розлади і порушення у місці введення: гіперемія шкіри та свербіж у місці введення.
- У хворих можливий розвиток побічних реакцій, зумовлених окремими компонентами препарату – пірацетамом та тіазотною кислотою.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування ЛЗ Тіоцетам®, розчин для ін'єкцій; ЛЗ Тіоцетам® форте, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників.

Для використання в професійній діяльності.

Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Виробники: АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8); АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

Р.П.: UA/6941/01/01 необмежений з 12.06.2017; № UA/0693/02/01 необмежений з 18.02.2015.

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 24.09.2024 р.