

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ПІДТРИМКИ РАНЬОЇ МОТОРНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АКАДЕМІЇ НЕВРОЛОГІЇ І ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФЕДЕРАЦІЇ НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ТОВАРИСТВ

ВСТУП. Інсульт залишається однією з найважливіших причин смерті й втрати працездатності в усьому світі, що призводить до тяжкого неврологічного дефіциту, такого як порушення функції ходьби, спричиняє потребу в постійній сторонній допомозі (приблизно у чверті тих, хто вижив після інсульту) та інші функціональні й чутливі порушення, які заважають у повсякденній діяльності, навіть у легких випадках інсульту [1–3]. Незважаючи на той факт, що рання нейрореабілітація досягла значного прогресу у відновленні моторних функцій і навичок у пацієнтів, які перенесли інсульт, особливо при використанні концепцій рухового навчання й компенсації, існує все ще дуже мало стратегій для покращення моторних порушень у підгострій фазі інсульту. Питання про те, наскільки фармакологічне втручання може вплинути на нейровідновлення після інсульту, залишається без остаточної відповіді. У галузі нейрореабілітації часто все ще не вистає даних доказової медицини. Отже, необхідні рекомендації, засновані на доказах, для використання в клінічній практиці, щоб забезпечити розуміння питань, що стосуються прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які працюють із хворими на інсульт. Незважаючи на те, що ранню нейрореабілітацію слід починати з гострої фази інсульту, дані рекомендації базуються на ініційованій фармакологічній підтримці в гострій фазі (перші 7 днів після інсульту), заснованої на нових стандартах, у дослідженні відновлення після інсульту, проведеному Bernhardt і його колегами у 2017 році [1].

Метою цих настанов щодо фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту було виявлення, узагальнення й оцінка наявної інформації з даної теми з використанням градації оцінки, розробки й оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) [4]. Ці рекомендації, засновані на доказах, розроблені спільно представниками Європейської академії неврології (EAN) і Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNR).

АКТУАЛЬНІСТЬ І ЦІЛІ. Рання фармакологічна підтримка нейрореабілітації після інсульту вивчалася в різних клінічних дослідженнях, що мали змішані результати й викликали багато питань у лікарів-практиків щодо покращення результатів у пацієнта. Метою цих настанов, заснованих на доказах, є підтримка прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які беруть участь у заходах відновлення пацієнтів після інсульту. **Ці рекомендації є найновішими настановами Європейської академії неврології та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств із цієї тематики.**

МЕТОДИ. Ці рекомендації були розроблені з використанням градації оцінки, розробки й оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE). Був проведений пошук у PubMed, Cochrane Library та Embase (з моменту створення кожної з цих баз даних до червня 2018 року включно) щодо наявності досліджень фармакологічних втручань для реабілітації після інсульту, розпочатих у перші 7 днів (включно) після інсульту, які проводились разом з нейрореабілітацією. Був проведений аналіз чутливості визначених втручань з метою врахування результатів останніх досліджень (з кінця пошуку до лютого 2020 року).

РЕЗУЛЬТАТИ. Після скринінгу 17 969 унікальних записів у базі даних (з 57 001 оригінального результату запиту) було проведено їх метааналіз. Церебралізін (30 мл/добу внутрішньовенно, мінімум 10 днів) і циталопрам (20 мг/добу перорально) рекомендуються для клінічного застосування під час ранньої нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. Не рекомендується застосовувати для ранньої нейрореабілітації амфетамін (5, 10 мг/добу перорально), циталопрам (10 мг/добу перорально), декстроамфетамін (10 мг/добу перорально), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 г/добу перорально), флуоксетин (20 мг/добу перорально), літій (2 × 300 мг/добу перорально), MLC601 (3 × 400 мг/добу перорально), інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423 (6 мг/добу перорально). Відсутні рекомендації «за» або «проти» для селегіліну (5 мг/добу перорально). Виявлено проблеми з безпекою й переносимістю амфетаміну, декстроамфетаміну, флуоксетину і літію.

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць). В одному рандомізованому дослідженні (N = 203) порівнювали Церебралізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи тест оцінки функції верхньої кінцівки (Action Research Arm Test, ARAT) [12]. Середній вихідний показник за ARAT у контрольній групі становив 10,7 (16,5). Дані високого ступеня доказовості, отримані в цьому дослідженні, вказували на сприятливі (статистично вірогідні) ефекти Церебралізіну щодо покращення показника за ARAT — на 0,5 SD більше (SMD 0,5; 95% ДІ

0,20–0,80), OR 2,35 (95% ДІ 1,43–4,04). Дані низького ступеня доказовості в метааналізі двох досліджень через 3 місяці після інсульту (N = 442) продемонстрували сприятливі (статистично невірогідні) ефекти щодо покращення показника за ARAT — на 0,44 SD більше (SMD 0,44; 95% ДІ від –0,22 до 1,11), OR 2,12 (95% ДІ 0,68–6,59) [13].

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць). У чотирьох рандомізованих дослідженнях (N = 542) порівнювали Церебралізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали інсультів Національного інституту здоров'я (NIHSS) [12–15]. Середнє базове значення за NIHSS у контрольних групах становило 9,6 (SD 3,6). Метааналіз чотирьох досліджень з високим рівнем доказовості показав сприятливі (статистично вірогідні) ефекти з покращанням (зменшенням) показника за NIHSS — у групі Церебралізіну покращання було на 0,40 SD більшим, ніж у контрольній групі (SMD –0,40; 95% ДІ від –0,62 до –0,18), OR 1,94 (95% ДІ 1,35–2,77). Дані високого рівня доказовості в метааналізі двох рандомізованих досліджень через 3 місяці після інсульту (N = 248, середнє значення NIHSS 10,0; SD 3,2) продемонстрували сприятливі (статистично вірогідні) ефекти з покращанням NIHSS на 0,77 SD більше в групі Церебралізіну порівняно з контрольною групою (SMD –0,77; 95% ДІ від –1,15 до –0,38), OR 3,67 (95% ДІ 1,89–7,13) [12, 14].

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць). Церебралізін сприяв поліпшенню загального функціонального результату в пацієнтів через місяць після інсульту. Дані РКД (N = 59) підтвердили, що через місяць після інсульту застосування Церебралізіну статистично вірогідно сприяло покращенню загального функціонального результату — поліпшення показника за модифікованою шкалою Ренкіна в середньому на 0,88 SD перевищувало цей показник у групі контролю (SMD –0,88; 95% ДІ від –1,46 до –0,31; ВШ 4,52 (95% ДІ 1,88–14,93) (Stan et al., 2017). Через три місяці після інсульту було отримано подібні докази високої якості (Muresanu et al., 2016).

Про безпеку застосування препарату свідчить те, що частота серйозних побічних ефектів у згаданих дослідженнях не відрізнялася між групами терапії Церебралізіном та контролем. Є дані про посилення ефекту Церебралізіну в разі інсульту середньої тяжкості, тож експерти вважають, що **додавання Церебралізіну до комплексу терапії має стати пріоритетним у випадках інсульту середнього і тяжкого ступенів (бал за NIHSS > 8)** (Bornstein et al., 2018).

На підставі наведених доказових даних було надано рекомендацію **щодо призначення Церебралізіну (по 30 мл внутрішньовенно впродовж щонайменше 10 днів) для ранньої моторної нейрореабілітації пацієнтів після інсульту середнього та тяжкого ступенів.**

ВИСНОВКИ. Ці рекомендації дають клініцистам інформацію щодо існуючої фармакологічної підтримки при втручанні з метою нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту. Оновлення цього матеріалу потенційно дасть відповідь на наявні питання, покращить поточні рекомендації і, сподіваємось, розширить терапевтичні можливості для пацієнтів, які вижили після інсульту.

РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Фармакологічне втручання	Добова доза	Рекомендації
Амфетамін	5 мг, 10 мг	Не рекомендовано для застосування
Церебралізін	30 мл	Рекомендовано для застосування
Циталопрам	10 мг	Не рекомендовано для застосування
	20 мг	Рекомендовано для застосування
Декстроамфетамін	10 мг	Не рекомендовано для застосування
Di-Huang-Yi-Zhi	36 г	Не рекомендовано для застосування
Флуоксетин	20 мг	Не рекомендовано для застосування
Літій	600 мг	Не рекомендовано для застосування
MLC601	1200 мг	Не рекомендовано для застосування
Інгібітор 5-фосфодіестерази	6 мг	Не рекомендовано для застосування
Селегілін	5 мг	Немає рекомендації

Рекомендоване лікування Церебралізіном



Список літератури та повний текст на с. 55

First published 21 June 2021
<https://doi.org/10.1111/ene.14936>

GUIDELINES

europaean journal
of neurology

European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke

Ettore Beghi¹ | Heinrich Binder² | Codruta Birle³ | Natan Bornstein⁴ | Karin Diserens⁵ | Stanislav Groppa⁶ | Volker Homberg⁷ | Vitalie Lisnic⁸ | Maura Pugliatti⁹ | Gary Randall¹⁰ | Leopold Saltuari¹¹ | Stefan Strliciu¹² | Johannes Vester¹³



Найсильніші рекомендації для Церебралізіну

Найвища якість доказів

Дослідження CARS, ECOMPASS та метааналіз Борнштейна визнані як доказові дані високої якості

Найкращі результати в усіх доменах

Церебралізін® продемонстрував перевагу в доменах раннього моторного відновлення щодо неврологічних та глобальних функцій

Доведена безпека

Відсутня різниця між контрольною групою та Церебралізіном® відносно SAEs (серйозних побічних ефектів)

Рекомендації в настанові EAN «ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ»



Церебралізін® включений до ПАНЄВРОПЕЙСЬКИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ!

Ці рекомендації знайшли достатньо доказів, щоб рекомендувати використання Церебралізіну при інсульті середнього та тяжкого ступеня як додаткової терапії до стандартної реабілітації з початком лікування у перші 7 днів після ішемічного інсульту...

Перші рекомендації EAN із нейрореабілітації після інсульту

Ці рекомендації надають клініцистам інформацію щодо існуючої фармакологічної підтримки при втручанні з метою нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту

Систематичний огляд був проведений з використанням рекомендацій з пріоритетних елементів звітування для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA) та Кокранівського посібника для систематичних оглядів втручань. Рекомендації були розроблені з використанням системи GRADE



EAN (Європейська академія неврології) — найбільша неврологічна спільнота у світі, налічує більш ніж 45 000 членів

Церебралізін® (30 мл/добу внутрішньовенно, мінімум 10 днів) та циталопрам (20 мг/добу перорально) рекомендуються для клінічного застосування під час ранньої нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту

Церебралізін® (CEREBROLYSIN®). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТХ N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізіну (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичне пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Противопоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізін® відмічаються рідко (> 1/10000 – < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапулезні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задихка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебралізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.л. МОЗ України: № УА/9889/01/01, дійсне від 18.03.2014.

www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
 Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебралізін®
 Воз'єдує нейрони.
 Надиhaє на життя.



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



150
номер

Том 20, № 8, 2024

ОКРЕВУС®

єдиний препарат з групи анти-CD20,
що застосовується двічі на рік
та схвалений для лікування пацієнтів
з РРС та ППРС
із

РІЧНИМ досвідом застосування¹⁻⁵

Протягом 10 років Окревус® запобігає інвалідизації

РРС - рецидивуючий розсіяний склероз; ППРС - первинно-прогресуючий розсіяний склероз.

1. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-234.
2. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.
3. Kappos L, Traboulsee A, Li D, K.B. et al. Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. J Neurol 2024 271(2), 642-657. 4. Weber MS et al. Poster P302 gepresenteerd op ACTRIMS/ECTRIMS, 11-13 October 2023, Milan, Italy. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Окревус®. Матеріал підготовлено за сприяння ТОВ «Рош Україна». Цей матеріал містить об'єктивну інформацію, яка сприяє призначенню, постачанню, продажу, застосуванню, рекомендаціям або споживанню лікарського засобу виробництва Roche, і призначений виключно для працівників охорони здоров'я. У разі виникнення побічних явищ під час лікування лікарським засобом виробництва Roche або при наявності скарги на якість лікарського засобу звертайтеся за телефоном: +38 044 29 888 33 або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com. Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com. ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 03150, вул. Велика Васильківська, 139, 5 поверх. Тел.: +38 044 29 888 33. www.roche.ua. M-UA-00001248

Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ОКРЕВУС®, затвердженою Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.08.2022 № 1467. Реєстраційне посвідчення № UA/16278/01/01.

ОКРЕВУС®
окрелізумаб



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, № 8, 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, № 8, 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. 18,37.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2024-inj-150.

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, № 8, 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 18,37.
Circulation 7 000. Order 2024-inj-150.

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

Оригінальні дослідження

Асанова А., Хаустова О., Скринник О.,
Мухаровська І.

Психологічні, клінічні та соціодемографічні
предиктори катастрофізації болю
в пацієнтів із хронічним болем: висновки
крос-секційного дослідження7

Орос М.М., Балаж Ю.П.

Крок за кроком в неврології:
швидка терапія болю Кейдексом
та протизапальна терапія диклофенаком..... 19

Коноваленко Л., Літус О., Коноваленко С.

Феномен превалювання
неврологічних компонентів
у впливі на якість життя пацієнтів
з оверлап-синдромом АД і АКД
у сучасних реаліях24

Кузнєцов В.В., Глазовська І.І.,
Кузнєцова А.В., Кобиш О.М.

Оцінка ефективності застосування
нейровазопротекторного комплексу
Аксональ у пацієнтів з когнітивними
порушеннями при хронічній ішемії мозку
на тлі цереброваскулярних захворювань.....29

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.,
Харитонов В.І., Доленко О.О., Бадюк В.М.,
Дюкарева-Бездєнежних С.В.

Порівняльна ефективність методів
генетичної діагностики в дітей з розладами
нервової системи в Україні39

Орос М.М., Петрова У.М.

Вивчення ефективності комбінованого
фармакологічного лікування когнітивно-
емоційних симптомів у період реабілітації
пацієнтів, які перенесли мінно-вибухову
травму49

Ettore Beghi, Heinrich Binder, Codruta Birle,
Natan Bornstein, Karin Diserens, Stanislav Groppa,
Volker Homberg, Vitalie Lisnic, Maura Pugliatti,
Gary Randall, Leopold Saltuari, Stefan Strilciuc,
Johannes Vester, Dafin Muresanu

Рекомендації з фармакологічної підтримки
ранньої моторної реабілітації після гострого
ішемічного інсульту Європейської академії
неврології і Європейської федерації
нейрореабілітаційних товариств55

Contents

Original Researches

A. Asanova, O. Khaustova, O. Skrynnyk,
I. Mukharovska

Psychological, clinical and socio-demographic
predictors of pain catastrophizing
in chronic pain patients: insights from
a cross-sectional study7

M.M. Oros, Y.P. Balazh

Step by step in neurology: rapid pain therapy
with Keydex and anti-inflammatory therapy
with diclofenac 19

L. Konovalenko, O. Litus, S. Konovalenko

The phenomenon of neurological components
prevalence in influencing the quality of life
of patients with the atopic dermatitis
and allergic contact dermatitis overlap
syndrome in modern realities24

V.V. Kuznetsov, I.I. Glazovska,
A.V. Kuznietsova, O.M. Kobush

Evaluation of the effectiveness of the
neurovasoprotective complex Axonal in patients
with cognitive impairment in chronic cerebral
ischemia on the background of cerebrovascular
diseases29

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnikov,
V.I. Kharytonov, O.O. Dolenko, V.M. Badiuk,
S.V. Dyukareva-Bezdenzhnykh

Comparative effectiveness
of genetic diagnostic methods in children
with nervous system disorders in Ukraine39

M.M. Oros, U.M. Petrova

Studying the effectiveness of combined
pharmacological treatment of cognitive
and emotional symptoms during
the rehabilitation of patients who have
suffered a blast injury49

Ettore Beghi, Heinrich Binder, Codruta Birle,
Natan Bornstein, Karin Diserens, Stanislav Groppa,
Volker Homberg, Vitalie Lisnic, Maura Pugliatti,
Gary Randall, Leopold Saltuari, Stefan Strilciuc,
Johannes Vester, Dafin Muresanu

European Academy of Neurology
and European Federation of
Neurorehabilitation Societies guideline
on pharmacological support in early motor
rehabilitation after acute ischemic stroke55

АКСОНАЛЬ

СИНЕРГІЧНА ДІЯ ЦИТИКОЛІНУ ТА ГІНГКО БІЛОБА В ОДНІЙ КАПСУЛІ¹

для тривалої терапії когнітивних порушень
при хронічній ішемії мозку²



ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ¹:

- пам'яті
- концентрації уваги
- розумової діяльності
- мозкового кровообігу



1. Текст етикетування дієтичної добавки АКСОНАЛЬ/AXONAL, ТУ У 10.8-34414427-028:2023. 2. Бурчинський С.Г. (2023) Нейропротекція та вазопротекція: стратегія захисту мозку «два в одному». УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 3(155)-V/VI 2023; DOI: 10.32471/umj.1680-3051.155.243284.

Склад: 1 капсула містить: **активні інгредієнти:** цитиколін – 500 мг (mg), сухий екстракт листя гінгко білоба (Ginkgo biloba L.) – 80 мг (mg) (в тому числі більше 24 % флавоноїдів, у перерахунку на флавонолі глікозиди; більше 6 % загальних терпенових лактонів); **допоміжні речовини:** антиспікаючі агенти: кремнію двоокис аморфний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану двоокис. Без ГМО. **Рекомендації щодо застосування.** АКСОНАЛЬ може бути рекомендована в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело цитиколіну, біофлавоноїдів, флавоноїдних глікозидів (кверцетин, кемпферол, ізорамнетин), терпенових трилактонів, органічних кислот, проантоціанідів. АКСОНАЛЬ сприяє підтримці нормального функціонування нервової системи, покращенню пам'яті, концентрації уваги, здатності до навчання, аналізу інформації, розумової діяльності, покращенню мозкового кровообігу. **Спосіб вживання та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулу 1 раз на добу після їди, запиваючи питною водою; за рекомендацією лікаря – до 3 капсул на добу, які при необхідності можна прийняти в 2-3 прийоми. Тривалість застосування: 2 місяці. За рекомендацією лікаря тривалість може бути збільшена. **Застереження до споживання:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Важливо дотримуватися правил різноманітного, збалансованого харчування та здорового способу життя. Не вживати після закінчення строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед споживанням рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** при індивідуальній гіперчутливості до складових компонентів; вагітним або жінкам, які годують груддю. **Строк придатності (за потреби):** 24 місяці від дати виробництва. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** ТОВ «ПРОФАРМА ПЛАНТ», проспект Перемоги, 91, м. Київ, Україна, 03115; тел.: +38 (044) 422-50-70; **фактична адреса потужності (об'єкта) виробництва:** вул. Київська, 221Б, м. Бровари, Київська область, Україна, 07400. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону підприємства, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів:** ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Перемоги, 9, офіс 20, м. Київ, 03170, Україна, тел.: +38 (044) 422-50-70. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування дієтичної добавки АКСОНАЛЬ інакше, ніж це передбачено в тексті етикетування/маркування. Перед призначенням дієтичної добавки АКСОНАЛЬ, будь ласка, ознайомтесь з текстом етикетування/маркування. Цей матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА».

©2025 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені.
Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, офіс 20, тел. +38 044 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua.
Матеріал дійсний до: 31.12.2026

PROPHARMA



Детальніше на
AXONAL.com.ua

Лабунець І.Ф., Пантелеймонова Т.М.,
Михальський С.А., Топорова О.К.

Немоторні порушення поведінки
і структура нейронів гіпокампа
при експериментальному паркінсонізмі
та після введення мультипотентних
мезенхімальних стромальних клітин
пуповини людини і мелатоніну 70

Онопrienko О.П., Колосова Т.В.

Нагальні сучасні тренди експертизи
непрацездатності після інсульту,
критерії життєдіяльності за МКФ
та принципи нейрореабілітації
(огляд літератури та власні дослідження) 81

Огляд

Марценковський І.А., Марценковська І.І.,
Макаренко Г.В.

Використання протиепілептичних
лікарських засобів при психічних розладах 91

Матяш М.М., Галанта Ю.А.

Специфіка когнітивних дисфункцій
у контексті постковідного синдрому
у пацієнтів з гострими
цереброваскулярними ураженнями 98

Практикуючому неврологу

Сова С.Г.

Причини, наслідки та менеджмент
дегенеративного спондилоартриту 105

Негрнич Т.І., Волошина Н.П., Гриб В.А.,
Гуленко О.І., Кальбус О.І., Кобись Т.О.,
Копчак О.О., Маньковський Д.С.,
Московко Г.С., Муратова Т.М.,
Мяловицька О.А., Назар О.В.,
Пашковський В.І., Процюк О.В.,
Соколова Л.І., Слободін Т.М.,
Шкробот С.І., Шульга О.Д.

Розсіяний склероз: особливості надання
якісної медичної допомоги пацієнтам
в реаліях України 111

Задорожна Б.В., Богдан А.І.

Нейропатичний постампутаційний біль
кукси після бойової травми: доказовий
огляд діагностики та ін'єкційних методів
лікування 146

Сіделковський О.Л., Ігнатищев М.Р.

Клініко-морфологічні особливості
артеріального кровопостачання спинного
мозку 155

I.F. Labunets, T.M. Panteleymonova,
S.A. Mykhalskiy, O.K. Toporova

Non-motor behavioral disorders
and the structure of hippocampal neurons
in experimental parkinsonism
and after administration of human umbilical
cord-derived multipotent mesenchymal stromal
cells and melatonin 70

O.P. Onopriyenko, T.V. Kolosova

Urgent modern trends in disability
assessment after a stroke, life activity criteria
according to the ICF
and principles of neurorehabilitation
(literature review and own research) 81

Review

I.A. Martsenkovsky, I.I. Martsenkovska,
H.V. Makarenko

Use of antiepileptic drugs
in mental disorders 91

M.M. Matiash, Yu.A. Galanta

Specificity of cognitive dysfunction
in the context of post-COVID syndrome
in patients with acute cerebrovascular
lesions 98

To Practicing Neurologist

S. Sova

Causes, consequences and management
of degenerative spondyloarthritis 105

T.I. Nehrych, N.P. Voloshyna, V.A. Hryb,
O.I. Gulenko, O.I. Kalbus, T.O. Kobys,
O.O. Kopchak, D.S. Mankovskyi,
G.S. Moskovko, T.M. Muratova,
O.A. Mialovytska, O.V. Nazar,
V.I. Pashkovskiy, O.V. Protsiuk,
L.I. Sokolova, T.M. Slobodin,
S.I. Shkrobot, O.D. Shulga

Multiple sclerosis: peculiarities of providing
high-quality medical care to patients
in the realities of Ukraine 111

B.V. Zadorozhna, A.I. Bohdan

Neuropathic postamputation residual limb pain
after combat trauma: an evidence-based
review of diagnosis and injection
therapy 146

O.L. Sidelkovskiy, M.R. Ignatishiev

Clinical and morphological features
of the arterial blood supply
to the spinal cord 155

UDC 616.8-009.7-039.13

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.8.2024.1124>A. Asanova, O. Khaustova, O. Skrynnyk, I. Mukharovska
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Psychological, clinical and socio-demographic predictors of pain catastrophizing in chronic pain patients: insights from a cross-sectional study

Abstract. Background. Considering the complexities surrounding chronic pain and its profound psychological impact, including the role of maladaptive pain beliefs like pain catastrophizing, it becomes essential to delve deeper into the factors contributing to this phenomenon. The aim was to study the characteristics of pain catastrophizing in the Ukrainian population of patients with chronic pain. **Materials and methods.** This research was a cross-sectional observational study involving 150 participants suffering from chronic pain who consented to take part. A set of socio-demographic and clinical characteristics, as well as the results of some psychological assessments, such as the Pain Catastrophizing Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, were used to study and describe the structure and correlates of pain catastrophizing in patients with chronic pain. To assess pain intensity, the visual analog scale was used. **Results.** The study identified significant associations between pain catastrophizing and various socio-demographic factors, with females exhibiting higher levels of rumination, magnification, and helplessness compared to males. Notably, marital status and financial stability were found to influence catastrophizing levels, while psychological factors, such as anxiety and depression, also demonstrated a strong correlation with pain catastrophizing. Additionally, poorer sleep quality and a higher number of pain localizations were linked to increased catastrophizing, highlighting the complexity of these interrelationships. **Conclusions.** These findings emphasize the need for early intervention strategies aimed at reducing pain catastrophizing among chronic pain patients to improve treatment outcomes. Future research should explore targeted management approaches that incorporate socio-demographic, clinical and psychological factors influencing pain catastrophizing to enhance therapeutic efficacy and patient quality of life.

Keywords: psychological, clinical, socio-demographic predictors; pain catastrophizing; chronic pain

Introduction

Pain is an inherently negative perceptual and affective experience that acts as a warning system to protect the body from injury, unfolds over time and is influenced by myriad factors, making it highly dynamic [1]. Pain-related disorders are the leading cause of disability and disease burden worldwide, affecting between a third and half of the population globally, and chronic pain has been found to affect 4.8 % of adult population [2]. Arising from dysregulation of the balanced mechanisms that adaptively modulate pain signaling, chronic pain presents a major challenge for healthcare professionals and researchers [3]. High incidence of chronic

pain leads to a high burden in adult population and the need for pain management [4].

Recent evidence suggests that individuals living with chronic pain demonstrate reduced tolerance of uncertainty compared to healthy individuals, and this often leads to excessive worry, which may be related not only to the tendency to catastrophize pain, but also to increased distress [5]. Findings suggest that the presence of chronic pain in adults is associated with significantly higher severity scores for anxiety and depression [6]. Co-occurrence of chronic pain and anxiety or depression symptoms makes achieving positive health outcomes for both conditions more chal-

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

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

Для кореспонденції: Азізе Асанова, Навчально-науковий інститут психічного здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, вул. М. Коцюбинського, 8А, 01030, м. Київ, Україна; e-mail: azizeasanova83@gmail.com

For correspondence: A. Asanova, PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of the Bogomolets National Medical University, M. Kotsubynskyi st., 8A, Kyiv, 01030, Ukraine; e-mail: azizeasanova83@gmail.com

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

lenging; therefore, research should clarify the dynamics of their relations [7].

Maladaptive pain beliefs are central to the development and management of chronic pain, and one of the most important cognitive correlates of chronic pain intensity is pain catastrophizing, defined as the tendency to magnify the threat and interpretation of pain [8]. Pain catastrophizing may possibly be much more complex and can be the result of several interconnected psychosocial and biological processes and mechanisms [9]. It is thought to be one of the most robust predictors of adverse pain outcomes [10].

Pain catastrophizing can account for 7–31 % of the variance in pain perception depending on the type of pain and the characteristics of the population. Therefore, a comprehensive understanding of this phenomenon has the potential to enhance intervention strategies [11]. The biopsychosocial model may help facilitate the understanding of chronic pain and pave the road to improved outcomes and treatment for patients with chronic pain [12].

Considering the complexities surrounding chronic pain and its profound psychological impact, including the role of maladaptive pain beliefs like pain catastrophizing, it becomes essential to delve deeper into the factors contributing to this phenomenon. The high prevalence of chronic pain, along with its associations with anxiety, depression, and reduced tolerance for uncertainty, underscores the importance of understanding pain catastrophizing. Understanding these dynamics will contribute to improved interventions and management strategies for chronic pain in this specific demographic.

The purpose was to study psychological, clinical, and socio-demographic predictors of pain catastrophizing in the Ukrainian population of patients with chronic pain.

Materials and methods

This research was a cross-sectional observational study involving 150 participants suffering from chronic pain who consented to take part. The study enrolled adult outpatients aged 18 and above, all diagnosed with either primary or secondary chronic pain lasting more than three months, as defined by the ICD-11 criteria (the version in use in Ukraine during the study period). Patient recruitment took place at the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy between December 2023 and October 2024.

Inclusion criteria: 1) age from 18 to 70 years; 2) the presence of chronic pain that lasts more than three months; 3) written informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria: 1) severe uncontrolled chronic non-communicable diseases; 2) presence of severe cognitive impairment (< 20 points on the Mini-Mental State Examination); 3) established, suspected, or planned pregnancy at the time of the screening assessment; 4) lactation; 5) surgery planned at the time of the screening assessment; 6) severe or total disability.

Informed consent was obtained from all participants. The study procedures adhered to the principles of the Declaration of Helsinki. All data was collected anonymously.

Data collection. Demographic information gathered included participants' gender, age, education level, marital and financial status, employment status, and whether they lived in urban or rural areas. Data related to pain, such as the duration of the pain disorder, intensity of pain, underlying diagnosis causing the pain, and the number of affected body parts, were also collected. Additionally, comorbid conditions, history of traumatic brain injury (TBI), childhood traumatic experiences, current post-traumatic stress disorder (PTSD), physical activity levels, and sleep disorders were evaluated. PTSD, childhood trauma, and sleep disorders were diagnosed by a psychiatrist, while a neurologist assessed TBI history.

The Pain Catastrophizing Scale (PCS) was employed to evaluate catastrophic thinking in individuals suffering from chronic pain [13]. This self-administered questionnaire consists of 13 items designed to measure three key components of catastrophizing: rumination, magnification, and helplessness. Participants respond to each question using a 5-point Likert scale, where 0 indicates no catastrophizing and 5 represents the highest degree of catastrophizing. The scale includes 4 items (0–16 points) for rumination, 3 items (0–12 points) for magnification, and 6 items (0–24 points) for helplessness. The subscale for rumination contains 4 statements (0–16 points), for magnification — three (0–12 points), and for helplessness — 6 statements (0–24 points). Additionally, a total score was calculated, which was the sum of the scores for the individual items and ranged from 0 to 52.

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was utilized to assess levels of anxiety and depression. This scale consists of 14 items, divided into two categories: the anxiety subscale (A) covering the odd-numbered questions (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13), and the depression subscale (D) including the even-numbered ones (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Each item offers four response choices, indicating the severity of symptoms, ranging from 0 points (no symptoms) to 3 points (severe symptoms). Scores from each subscale are summed up separately. Three clinical ranges are identified: 0–7 points indicate normal levels, 8–10 suggest mild anxiety or depression, and 11 or higher reflect clinically significant anxiety or depression [14].

To assess pain intensity, the visual analog scale (VAS) was used. This is a self-reported numerical rating scale where a patient is offered to evaluate their pain sensations ranging from 0 to 10. A patient marks the number that, in their opinion, most accurately reflects the strength of the pain sensation at the time of the examination [15].

Statistical analysis. The data was presented as mean and standard deviation (SD). A Bartlett's test was used to assess equality of variances. Cronbach's alpha [16] was calculated for PCS to assess its inner validity and reliability. For pairwise group comparison, Spearman's two-sided t-test for independent samples was used in case of equal variances, and Welch test was used in cases where variances were significantly different. One-way analysis of variance (ANOVA) was applied to assess difference between more than two groups. P-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Data was stored in Microsoft Excel 365, and Python programming language was used for data analysis and visualization.

Results

Participants had a mean age of 35.27 years (SD 13.17; range 20–67) with the majority being women (58.67 %). About half of the participants were single (46.67 %), whereas 41.33 % were married. The majority (86 %) had some educational degree, and about half of the participants (49.33 %) were satisfied with their financial status.

Females and males had significant difference in age (females were older), education (more males had higher education), marital status (more males were divorced), financial status (females were less satisfied with their income), physical activity (males more frequently were physically active), and no significant difference was found in a living area (Table 1).

The differences between males and females were found on the depression and anxiety severity (females had higher rates), duration of pain (females had longer pain), number of pain localizations (females frequently had more than two localizations, while males typically had only one), TBI history (rare even among females, yet more common in males), psychotraumatic experience in childhood (more

frequent in females), PTSD diagnosis (more common in females), sleep disorders frequency (most females had one, while it was less common in males), and substance use disorders (most males noted frequent consumption of alcohol and/or drugs). No statistically significant difference was found in the presence or absence of somatic disorders. The descriptive statistics of clinical characteristics are presented in Table 2.

As can be seen from Fig. 1, the groups also had significant difference in depression and anxiety severity: males more commonly had nonsignificant signs of anxiety and depression and less commonly — clinically significant signs.

Overall, it can be seen that females and males with chronic pain had quite different socio-demographic and clinical characteristics, which may impact the pain catastrophizing.

Cronbach's α for PCS was 0.950, and excluding any item didn't significantly change its value, which indicates an excellent internal consistency and reliability of PCS in measuring pain.

Females and males had significant difference in chronic pain catastrophizing as well, with females having higher average total scores, as well higher rumination, magnification and helplessness (Table 3).

Table 1. Socio-demographic characteristics of the sample, n (%)

Characteristic	Full sample (n = 150)	Females (n = 88)	Males (n = 62)	p
Age (years), mean \pm SD	35.27 \pm 13.17	38.83 \pm 14.19	30.23 \pm 9.63	< 0.001
<i>Education</i>				
Higher education	129 (86)	69 (78.41)	60 (96.77)	0.003
General education diploma	21 (14)	19 (21.59)	2 (3.23)	
<i>Marital status</i>				
Married	62 (41.33)	48 (54.55)	37 (59.68)	< 0.001
Unmarried	70 (46.67)	33 (37.50)	14 (22.58)	
Divorced	18 (12)	7 (7.95)	11 (17.74)	
<i>Financial status</i>				
Satisfied	74 (49.33)	30 (34.09)	44 (70.97)	< 0.001
Not satisfied	67 (44.67)	51 (57.95)	16 (25.81)	
Completely not satisfied	9 (6)	7 (7.95)	2 (3.23)	
<i>Living area</i>				
Town	125 (83.3)	69 (78.41)	56 (90.32)	0.088
Rural	25 (16.67)	19 (21.59)	6 (9.68)	
<i>Occupation</i>				
Occupied	99 (66)	53 (60.23)	46 (74.19)	< 0.001
Non occupied	35 (23.33)	35 (39.77)	0 (0)	
Military servicemen	16 (10.67)	0 (0)	16 (25.81)	
<i>Physical activity</i>				
Yes	39 (26)	7 (7.95)	32 (51.61)	< 0.001
No	111 (74)	81 (92.05)	30 (48.38)	

To determine whether there is a difference in pain catastrophizing between different socio-demographic groups, the ANOVA was performed. It was found that there is a significant difference in magnification scores between patients with different education (those with higher education tended to magnify their pain significantly less than people with general education diploma), and between participants with different living area (patients from towns and cities had lower magnification scores than those living in rural areas). Also, a statistically significant difference in PCS total scores, rumination, magnification, and helplessness scores was found between patients with different marital status (divorced had the highest PCS scores, followed by married, while unmarried had the lowest scores), financial status (there is a gradual increase in PCS scores from the lowest in participants who were satisfied with their financial status to the highest in patients who were completely not satisfied with their financial status), and

physical activity (physically active people tend to have lower scores in all PCS subscales than those who are physically inactive). Descriptive statistics with t-tests/ANOVA p-values are presented in Table 4.

Additionally, there was found a difference in PCS scores between patients with various clinical characteristics. A significant difference in PCS total score, as well as in rumination, magnification, helplessness scores was found between patients with different number of pain localizations (although those with one and two localizations had similar PCS scores, participants with more than two localizations had significantly higher mean scores in all PCS subscales), comorbidities (people with comorbid somatic illnesses had higher PCS scores in all subscales), traumatic experience in childhood (patients with traumatic events in childhood had lower PCS scores). Also, individuals with sleep disorders had significantly higher total score, rumination, magnification, helplessness scores, while patients

Table 2. Clinical characteristics of the sample

Characteristic	Full sample (n = 150)	Females (n = 88)	Males (n = 62)	p
<i>Duration of pain</i>	6.43 ± 6.68	8.36 ± 7.69	3.69 ± 3.40	< 0.001
<i>Pain intensity (VAS)</i>	5.32 ± 2.57	6.21 ± 1.82	4.08 ± 2.94	0.078
<i>HADS-A</i>	10.48 ± 3.99	12.17 ± 3.24	8.08 ± 3.75	< 0.001
<i>HADS-D</i>	8.71 ± 4.69	10.90 ± 4.34	5.60 ± 3.16	< 0.001
<i>Number of pain localizations</i>				
One	77 (51.33)	28 (31.82)	49 (79.03)	< 0.001
Two	17 (11.33)	16 (18.18)	1 (1.61)	
More than two	56 (37.33)	44 (50)	12 (19.35)	
<i>Comorbid somatic diseases</i>				
Present	78 (52)	49 (55.68)	33 (53.23)	0.363
Absent	72 (48)	39 (44.32)	29 (46.77)	
<i>TBI history</i>				
Yes	20 (13.33)	1 (1.13)	19 (30.65)	< 0.001
No	130 (86.67)	87 (98.87)	43 (69.35)	
<i>Traumatic experience in childhood</i>				
Yes	59 (39.33)	63 (71.59)	34 (54.84)	0.002
No	91 (60.67)	25 (28.41)	28 (45.16)	
<i>PTSD diagnosed</i>				
Yes	16 (10.67)	16 (18.18)	0 (0)	0.001
No	134 (89.33)	72 (81.82)	62 (100)	
<i>Sleep disorders</i>				
Yes	97 (64.67)	74 (84.09)	23 (37.09)	0.001
No	53 (35.33)	14 (15.91)	39 (62.90)	
<i>Substance use disorder</i>				
Yes	65 (43.33)	16 (18.18)	49 (79.03)	< 0.001
No	85 (56.67)	72 (81.82)	13 (20.97)	

Note: data are given as mean ± SD and n (%).

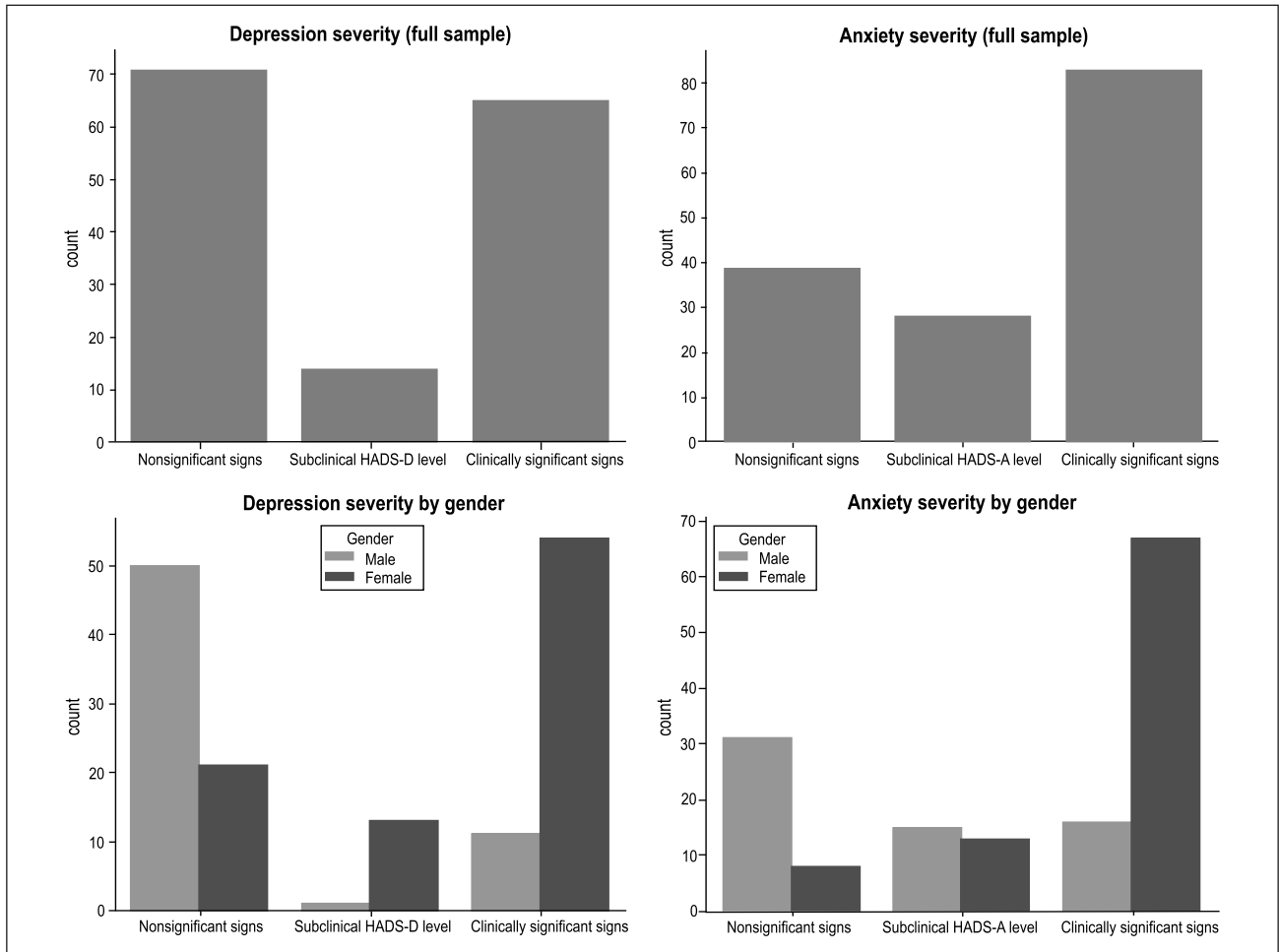


Figure 1. Depression and anxiety levels by gender

Table 3. Gender differences in PCS scores

PCS item	Full sample (n = 150)	Females (n = 88)	Males (n = 62)	p	α if deleted
1. Worry about whether the pain will end	1.56 ± 1.18	1.99 ± 1.14	0.95 ± 0.95	< 0.001	0.948
2. Feel I can't go on	1.03 ± 1.03	1.40 ± 1.06	0.50 ± 0.72	< 0.001	0.948
3. Pain is terrible and will never get better	0.79 ± 1.01	1.19 ± 1.10	0.23 ± 0.42	< 0.001	0.948
4. Pain is awful and overwhelms me	1.01 ± 1.05	1.43 ± 1.04	0.40 ± 0.73	< 0.001	0.943
5. Feel I can't stand it anymore	0.93 ± 0.87	1.30 ± 0.87	0.42 ± 0.56	< 0.001	0.946
6. Afraid that the pain will get worse	1.65 ± 1.28	2.20 ± 1.11	0.85 ± 1.07	< 0.001	0.942
7. Keep thinking of other painful events	1.36 ± 1.12	1.77 ± 1.08	0.77 ± 0.91	< 0.001	0.944
8. Anxiously want the pain to go away	1.81 ± 1.26	2.23 ± 1.04	1.23 ± 1.31	< 0.001	0.943
9. Can't keep the pain out of my mind	1.19 ± 1.17	1.56 ± 0.66	0.66 ± 0.89	< 0.001	0.943
10. Keep thinking about how much the pain hurts	1.43 ± 1.20	2.09 ± 0.98	0.50 ± 0.80	< 0.001	0.944
11. Keep thinking about how badly I want the pain to stop	2.02 ± 1.37	2.44 ± 1.23	1.42 ± 1.35	< 0.001	0.943
12. Nothing I can do to reduce the intensity of pain	1.71 ± 1.40	2.07 ± 1.19	1.21 ± 1.53	< 0.001	0.950
13. Wonder whether something serious may happen	1.51 ± 1.02	1.50 ± 0.84	1.53 ± 1.24	0.849	0.952
PCS total score	18.0 ± 11.9	23.2 ± 10.1	10.7 ± 10.4	< 0.001	
PCS rumination score	6.45 ± 4.44	8.32 ± 3.82	3.81 ± 3.89	< 0.001	
PCS magnification score	4.52 ± 2.87	5.48 ± 2.39	3.16 ± 2.97	< 0.001	
PCS helplessness score	7.03 ± 5.14	9.38 ± 4.71	3.71 ± 3.72	< 0.001	

with substance use disorders had lower PCS scores. Also, patients with TBI history had lower helplessness scores. No significant difference was found between people with and without PTSD. The descriptive statistics with p-values are presented in Table 5.

A series of linear regression models with PCS total score as a dependent variable, different socio-demographic and clinical independent variables, adjusted by gender, were instantiated. After controlling for gender, only marital and financial status, occupation, number of pain localizations, comorbid somatic diseases, anxiety levels, TBI history and presence of sleep disorders were still statistically significant predictors of pain catastrophizing. At the same time, age, education, living area, physical activity, duration of pain, traumatic experience in childhood, PTSD diagnosis and substance use disorder were no longer significant after controlling for gender (Table 6).

The final model that included predictors revealed to be significant at the previous step, as well as gender was statistically significant ($F = 35.690, p < 0.001$) with adjusted R^2 of 0.759, indicating that it can explain about 76 % of variance in pain catastrophizing (Table 7).

Therefore, the final model predicts quite a big percentage of variance in pain catastrophizing that allows us to suppose these variables may have strong relationships with catastrophizing thoughts.

Discussion

Despite the high prevalence and burden of chronic pain, it has received disproportionately little attention in research and public policy, while imposing a yearly burden of 4 % of GDP with 80 % of the costs were estimated to be productivity loss [17].

We found that catastrophic thinking has a strong connection with several socio-demographic and clinical cha-

Table 4. PCS scores by socio-demographic groups

Variable	PCS scores			
	Total score	Rumination	Magnification	Helplessness
<i>Education</i>				
Higher education	17.47 ± 11.68	6.23 ± 4.17	4.26 ± 2.70	6.98 ± 5.26
General education diploma	21.33 ± 13.08	7.81 ± 5.72	6.14 ± 3.40	7.38 ± 4.43
p-value	0.168	0.238	0.004	0.740
<i>Marital status</i>				
Married	21.29 ± 9.36	7.71 ± 3.34	5.13 ± 2.07	8.45 ± 4.58
Unmarried	13.30 ± 11.77	4.79 ± 4.67	3.40 ± 3.05	5.11 ± 4.35
Divorced	25.00 ± 13.61	8.61 ± 4.64	6.78 ± 2.69	9.61 ± 7.08
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<i>Financial status</i>				
Satisfied	14.24 ± 11.94	4.93 ± 4.37	3.85 ± 2.97	5.46 ± 5.24
Not satisfied	20.07 ± 10.23	7.48 ± 3.94	4.93 ± 2.65	7.67 ± 3.96
Completely not satisfied	33.56 ± 6.31	11.33 ± 2.65	7.00 ± 1.50	15.22 ± 3.27
p-value	< 0.001	< 0.001	0.002	< 0.001
<i>Living area</i>				
Town	17.57 ± 11.17	6.30 ± 4.02	4.27 ± 2.67	6.99 ± 4.98
Rural	20.20 ± 15.16	7.20 ± 6.16	5.76 ± 3.54	7.24 ± 6.02
p-value	0.416	0.491	0.018	0.827
<i>Occupation</i>				
Occupied	16.11 ± 12.28	5.84 ± 4.54	4.01 ± 3.15	6.26 ± 5.09
Non occupied	23.14 ± 10.91	8.06 ± 4.21	5.29 ± 1.93	9.80 ± 5.06
Military servicemen	18.50 ± 8.34	6.75 ± 3.45	6.00 ± 1.75	5.75 ± 3.47
p-value	0.010	0.412	< 0.001	0.207
<i>Physical activity</i>				
Yes	11.28 ± 9.62	3.67 ± 3.26	3.26 ± 2.35	4.36 ± 4.46
No	20.37 ± 11.77	7.43 ± 4.39	4.96 ± 2.91	7.97 ± 5.06
p-value	< 0.001	< 0.001	0.001	< 0.001

racteristics. Thus, we found a gender-related differences in pain catastrophizing with females being more predisposed to all catastrophizing dimensions: rumination, magnification and helplessness. These results comply with the other studies that also found that females catastrophize pain significantly more than males, while pain catastrophizing is associated with pain chronification in both sexes [18].

Pain intensity was among the strongest predictors of catastrophizing. Higher pain intensity can significantly contribute to negative cognitive patterns, particularly catastrophizing. This tendency to anticipate the worst and magnify perceived adversity underscores the importance of effective pain management strategies. Alleviating pain or altering pain perception could potentially diminish catastrophizing, thereby enhancing overall mental and physical well-being.

This finding was in compliance with the research by Hirata et al. (2021) [19].

Another interesting finding was that marital status also may be a significant correlate of pain catastrophizing, yet this relationship was somehow counterintuitive: married patients tended to catastrophize more than single ones. While it seems paradoxically, considering a well-known positive role of family in psychological coping [20], there are also studies that found a family actually can be a factor of pain catastrophizing. Some researchers argue that patients can develop the fear of pain from witnessing painful experiences and may exhibit fear-avoidance behaviors in decision-making [21]. Although we didn't study pain cognitions and pain management behavior in married patients of our sample, this is a perspective direction of further research to better

Table 5. PCS scores by clinical groups

Characteristic	PCS scores			
	Total score	Rumination	Magnification	Helplessness
<i>Number of pain localizations</i>				
One	13.70 ± 11.10	5.22 ± 4.32	3.78 ± 2.98	4.70 ± 4.17
Two	12.18 ± 8.10	3.18 ± 3.15	2.94 ± 1.85	6.06 ± 3.56
More than two	25.70 ± 9.92	9.14 ± 3.43	6.02 ± 2.29	10.54 ± 4.85
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<i>Comorbid somatic diseases</i>				
Present	21.12 ± 10.25	7.64 ± 3.84	5.24 ± 2.29	8.23 ± 4.77
Absent	14.64 ± 12.71	5.17 ± 4.69	3.74 ± 3.22	5.74 ± 5.25
p-value	< 0.001	< 0.001	0.001	0.003
<i>TBI history</i>				
Yes	16.00 ± 8.94	6.15 ± 3.63	4.55 ± 2.31	5.3 ± 3.6
No	18.32 ± 12.30	6.50 ± 4.56	4.52 ± 2.96	7.3 ± 5.3
p-value	0.420	0.744	0.960	0.039
<i>Traumatic experience in childhood</i>				
Yes	14.63 ± 11.45	5.34 ± 4.32	3.75 ± 3.11	5.54 ± 4.63
No	20.20 ± 11.75	7.18 ± 4.38	5.02 ± 2.60	8.00 ± 5.25
p-value	0.005	0.013	0.007	0.004
<i>PTSD diagnosed</i>				
Yes	22.25 ± 7.68	8.06 ± 3.68	5.62 ± 3.50	8.56 ± 1.31
No	17.50 ± 12.24	6.26 ± 4.49	4.39 ± 2.77	6.85 ± 5.40
p-value	0.132	0.125	0.103	0.209
<i>Sleep disorders</i>				
Yes	22.44 ± 10.27	7.89 ± 3.84	5.62 ± 2.40	8.94 ± 4.71
No	9.89 ± 10.40	3.83 ± 4.28	2.51 ± 2.58	3.55 ± 3.96
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<i>Substance use disorder</i>				
Yes	12.80 ± 11.23	4.74 ± 4.29	3.60 ± 3.10	4.46 ± 4.10
No	21.99 ± 10.89	7.76 ± 4.11	5.22 ± 2.48	9.00 ± 5.01
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

understand the origins of pain catastrophizing and a possible role of social learning.

Financial status was also among the significant predictors of pain catastrophizing, with being more wealthier meaning being less catastrophizing. This correlates with findings of other studies that report the strong influence of socio-economic disadvantages (especially in childhood environments)

on beliefs and behavior characterizing the adult years, including higher perceived sensitivity to pain and higher level of pain-related fear [22].

Also, we found that patients who were occupied at the moment of the study had significantly lower catastrophizing rates opposed to the non-occupied people, similar to previous studies [23].

Table 6. Linear regression models with PCS total score as a dependent variable, controlling for gender

Variable	B	SE	β	t	p	95% CI	
						Lower	Upper
Age (years)	-0.007	0.067	-0.007	-0.099	0.921	-0.140	0.126
Education (higher)	0.808	2.499	0.024	0.323	0.747	-4.131	5.746
Marital status (married)	7.990	1.867	0.351	4.281	< 0.001	4.298	11.683
Financial status	-4.726	1.420	-0.241	-3.329	0.001	-7.531	-1.920
Living area (city)	-0.034	2.275	-0.001	-0.015	0.988	-4.531	4.463
Occupation (occupied)	-6.494	2.348	-0.251	-2.766	0.007	-11.142	-1.846
Physical activity (yes)	-2.913	2.177	-0.108	-1.338	0.183	-7.215	1.390
HADS-A	1.238	0.221	0.415	5.590	< 0.001	0.800	1.676
HADS-D	0.761	0.207	0.299	3.677	< 0.001	0.352	1.170
Duration of pain (years)	0.027	0.134	0.015	0.202	0.840	-0.238	0.292
Pain intensity (VAS)	2.110	0.316	0.454	6.680	< 0.001	1.486	2.734
Number of pain localizations	3.781	0.936	0.297	4.038	< 0.001	1.930	5.631
Comorbid somatic diseases (yes)	5.437	1.622	0.229	3.352	0.001	2.232	8.642
TBI history (yes)	6.633	2.670	0.190	2.485	0.014	1.357	11.908
Traumatic experience in childhood (yes)	-2.385	1.768	-0.098	-1.349	0.179	-5.878	1.109
PTSD diagnosis (yes)	-1.125	2.833	-0.029	-0.397	0.692	-6.724	4.474
Sleep disorders (yes)	8.262	1.883	0.333	4.389	< 0.001	4.542	11.983
Substance use disorder (yes)	-2.650	2.111	-0.111	-1.256	0.211	-6.821	1.521

Table 7. Multiple linear regression model with PCS total score as a dependent variable and a set of socio-demographic and clinical independent variables

Variable	B	SE	β	t	p	95% CI	
						Lower	Upper
Intercept	17.480	3.251		5.377	< 0.001	11.038	23.923
Marital status (married)	3.940	1.877	0.166	2.099	0.038	0.220	7.660
Financial status	-7.055	1.219	-0.350	-5.789	< 0.001	-9.469	-4.640
Occupation (occupied)	-1.224	1.862	-0.047	-0.658	0.512	-4.914	2.465
Pain intensity (VAS)	1.930	0.373	0.438	5.180	< 0.001	1.191	2.668
HADS-A	0.051	0.283	0.018	0.179	0.859	-0.510	0.611
HADS-D	0.353	0.239	0.147	1.478	0.142	-0.120	0.27
Number of pain localizations	-0.827	1.028	-0.064	-0.805	0.422	-2.864	1.209
Comorbid somatic diseases (yes)	-7.045	2.232	-0.299	-3.156	0.002	-11.46	-2.621
TBI history (yes)	4.904	2.902	0.120	1.690	0.094	-0.846	10.654
Sleep disorders (yes)	-0.157	2.347	-0.07	-0.067	0.947	-4.808	4.494
Gender (male)	-8.176	2.022	-0.332	-4.044	< 0.001	-12.182	-4.169

Anxiety is a well-known correlate of pain catastrophizing, having indirect association with pain interference through catastrophizing [24, 25] that was supported by the results of our study. We also found a positive relationship between depression and pain catastrophizing that supports findings about mediation role of catastrophizing in the association of pain severity and depression [26].

Another interesting finding was a positive relationship between the number of pain localizations and pain catastrophizing. We couldn't find another studies to compare our results with findings of other researchers, and, considering the study design, to be sure about the direction of this relationship (whether it pain catastrophizing leads to the increased sensitivity to pain and "discovering" new sites of pain in our body, or it's localized pain that reduces our maladaptive beliefs about the nature and course of pain). This makes the relationship of pain localization and pain catastrophizing another interesting direction for further research.

We found pain catastrophizing to be associated with more comorbidities as well, similar to the data of other studies that opens the gate to more research on modifiable risk factors and treatment strategies in patients with comorbid diseases [27].

Some researchers argue that better sleep quality is related to less catastrophizing perceptions of pain, as well as a reduction in pain intensity [28]. Our results support these data: it was found that sleep disorders have a positive relationship with pain catastrophizing, meaning that better sleep quality may be associated with less maladaptive pain cognitions.

Last but not least, we found a positive relationship between traumatic brain injury and pain catastrophizing, which is supported by the results of the other studies. For example, Shi with colleagues [29] argue that catastrophizing is associated with misperceptions of cognitive functioning following mild TBI.

It seems necessary to reduce pain catastrophizing in patients with chronic pain at an early stage through targeted and effective measures to promote therapy adherence and obtain better rehabilitation outcomes [30]. Further studies may be focused on developing the management and treatment strategies that incorporate the knowledge of possible pain catastrophizing dimensions and factors.

Strengths and limitations

The study has several strengths, including a well-defined inclusion and exclusion criteria, ensuring a focus on adults with chronic pain lasting more than three months based on ICD-11 standards. The use of validated psychometric tools like the PCS, alongside psychiatric and neurological evaluations, adds rigor to the assessment of participants. Additionally, adherence to ethical guidelines and anonymity in data collection enhances the reliability and ethical integrity of the study.

However, there are limitations, such as potential biases due to the self-report nature of the PCS and a relatively narrow demographic range, which may limit generalizability. Moreover, the exclusion of participants with severe cognitive impairment or chronic non-communicable diseases may omit important subgroups of chronic pain patients from the analysis. Lastly, the reliance on a single medical center for recruitment may limit the external validity of the findings.

Conclusions

The findings of this study underscore the significant impact of pain catastrophizing on individuals with chronic pain, revealing its strong connections to various socio-demographic and clinical characteristics. Notably, gender differences emerged, with females exhibiting higher levels of all dimensions of catastrophizing, including rumination, magnification, and feeling of helplessness. This aligns with existing literature that associates increased pain catastrophizing with pain chronification in both genders. Additionally, the counterintuitive relationship between marital status and pain catastrophizing, when married individuals reported higher levels than single ones, highlights the complex interplay of social dynamics and pain perception. Economic factors also played a critical role, as greater financial stability correlated with lower levels of catastrophizing, suggesting that socio-economic status can influence pain-related beliefs and behaviors.

Moreover, the study established links between pain catastrophizing and psychological factors, such as anxiety and depression, confirming their mediation role in the relationship between pain severity and emotional distress. The association of pain catastrophizing with the number of pain localizations warrants further exploration, particularly regarding whether heightened catastrophizing leads to increased pain sensitivity or if multiple pain sites exacerbate maladaptive beliefs. Additional findings indicate that sleep quality significantly affects pain catastrophizing, with poorer sleep correlating with more maladaptive pain perceptions. Furthermore, a positive relationship was observed between traumatic brain injury and pain catastrophizing, suggesting that cognitive misperceptions may arise after injury.

Overall, these results highlight the necessity of addressing pain catastrophizing early in chronic pain management to enhance treatment adherence and rehabilitation outcomes. Future research should aim at developing targeted strategies that consider various dimensions and predictors of pain catastrophizing, potentially leading to improved therapeutic interventions and quality of life for patients suffering from chronic pain.

References

1. Whitaker MM, Oddell D, Deboeck PR, et al. Increased pain variability in patients with chronic pain: A role for pain catastrophizing. *The Journal of Pain*. 2024. doi: 10.1016/j.jpain.2024.02.008.
2. Kang Y, Trewern L, Jackman J, et al. Chronic pain: definitions and diagnosis. *BMJ*. 2023;381:e076036. doi: 10.1136/bmj-2023-076036.
3. Shi Y, Wu W. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. *BMC Medicine*. 2023;21(1). doi: 10.1186/s12916-023-03076-2.
4. Nahin RL, Feinberg T, Kapos FP, Terman GW. Estimated Rates of Incident and Persistent Chronic Pain Among US Adults, 2019–2020. *JAMA Network Open*. 2023;6(5):e2313563. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.13563.
5. Trudel P, Cormier S. Intolerance of uncertainty, pain catastrophizing, and symptoms of depression: a comparison between adults with and without chronic pain. *Psychology, Health & Medicine*. 2023;1-13. doi: 10.1080/13548506.2023.2240073.

6. Mullins PM, Yong RJ, Bhattacharyya N. Associations between chronic pain, anxiety, and depression among adults in the United States. *Pain Practice*. 2023 Mar. doi: 10.1111/papr.13220.
7. De La Rosa JS, Brady BR, Ibrahim MM, et al. Co-occurrence of chronic pain and anxiety/depression symptoms in U.S. adults: prevalence, functional impacts, and opportunities. *Pain*. 2024 Mar 1;165(3):666-673. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003056.
8. Yamin JB, Meints SM, Edwards RR. Beyond pain catastrophizing: rationale and recommendations for targeting trauma in the assessment and treatment of chronic pain. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2024;24(3):231-234. doi: 10.1080/14737175.2024.2311275.
9. Petrini L, Arendt-Nielsen L. Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together. *Frontiers in psychology*. 2020;11:603420. doi: 10.3389/fpsyg.2020.603420.
10. Sullivan MJ, Tripp DA. Pain catastrophizing: controversies, misconceptions and future directions. *The Journal of Pain*. 2024;25(3):575-587.
11. Asefi RA, Wippert P-M. Insights into pain distraction and the impact of pain catastrophizing on pain perception during different types of distraction tasks. *Frontiers in Pain Research*. 2024 Jan;23:5. 1266974. doi: 10.3389/fpain.2024.1266974.
12. Rahman S, Kidwai A, Rakhimova E, et al. Clinical Diagnosis and Treatment of Chronic Pain. *Diagnostics*. 2023;13(24):3689. doi: 10.3390/diagnostics13243689.
13. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*. 1995;7(4):524-532. doi: 10.1037/1040-3590.7.4.524.
14. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
15. Hayes MHS, Patterson DG. Experimental development of the graphic rating method. *Psychological Bulletin*. 1921;18:98-99.
16. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16(3):297-334.
17. Stubhaug A, Hansen JL, Hallberg S, et al. The costs of chronic pain — long-term estimates. *European Journal of Pain*. 2024 Jul;28(6):960-977. doi: 10.1002/ejp.2234.
18. Le LHL, Brown VAV, Mol S, et al. Sex differences in pain catastrophizing and its relation to the transition from acute pain to chronic pain. *BMC Anesthesiology*. 2024;24(1). doi: 10.1186/s12871-024-02496-8.
19. Hirata J, Tomiyama M, Koike Y, et al. Relationship between pain intensity, pain catastrophizing, and self-efficacy in patients with frozen shoulder: a cross-sectional study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021;16(1). doi: 10.1186/s13018-021-02693-y.
20. Shao R, He P, Ling B, et al. Prevalence of depression and anxiety and correlations between depression, anxiety, family functioning, social support and coping styles among Chinese medical students. *BMC Psychology*. 2020;8(1). doi: 10.1186/s40359-020-00402-8.
21. Fang Y, Shi L, Qin F, et al. Influence of Family-Learned Fear-of-Pain on Patients. *Pain Management Nursing*. 2024;25(1):11-18. doi: 10.1016/j.pmn.2023.04.003.
22. Simon E, Zsidó AN, Birkás B, Csathó Á. Pain catastrophizing, pain sensitivity and fear of pain are associated with early life environmental unpredictability: a path model approach. *BMC Psychology*. 2022;10(1). doi: 10.1186/s40359-022-00800-0.
23. Sirbu E, Onofrei R, Szasz S, Susan M. Predictors of disability in patients with chronic low back pain. *Archives of Medical Science*. 2020 Jul;19(1):94-100. doi: 10.5114/aoms.2020.97057.
24. LaRowe LR, Bakhshaie J, Vranceanu A-M, Greenberg J. Anxiety, pain catastrophizing, and pain outcomes among older adults with chronic orofacial pain. *Journal of Behavioral Medicine*. 2024; 47:537-543 doi: 10.1007/s10865-024-00473-7.
25. Dugas MJ, Marchal KG, Cormier S, et al. Pain Catastrophizing and Worry About Health in Generalized Anxiety Disorder. *Clinical Psychology & Psychotherapy*. 2023 Jul-Aug;30(4):852-861. doi: 10.1002/cpp.2843.
26. Liu S, Zhang X, You B, et al. Pain Catastrophizing Dimensions Mediate the Relationship Between Chronic Pain Severity and Depression. *Pain Management Nursing*. 2024;25:4-10. doi: 10.1016/j.pmn.2023.03.011.
27. Chen A, Argoff C, Crosby E, et al. Chronic Pelvic Pain Patients Demonstrate Higher Catastrophizing in Association with Pelvic Symptoms and Comorbid Pain Diagnoses. *Urology*. 2021 Apr;150:146-150. doi: 10.1016/j.urology.2020.06.055.
28. Abeler K, Friborg O, Engström M, et al. Sleep Characteristics in Adults With and Without Chronic Musculoskeletal Pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2020;36(9):707-715. doi: 10.1097/ajp.0000000000000854.
29. Shi S, Picon EL, Rioux M, et al. Catastrophizing is associated with excess cognitive symptom reporting after mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2024 Feb;38(2):126-133. doi: 10.1037/neu0000930.
30. Zhou Y, Gao W, Gao S, Guo X, et al. Pain Catastrophizing, kinesophobia and exercise adherence in patients after total knee arthroplasty: the mediating role of exercise self-efficacy. *Journal of pain research*. 2023;3993-4004. doi: 10.21472/FJPR.S432106.

Received 15.09.2024

Revised 22.10.2024

Accepted 23.11.2024

Information about authors

A. Asanova, PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: azizeasanova83@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9326-0618>

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

O. Skrynnyk, PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Educational and Scientific Institute of Mental Health of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: olskrynnyk@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-1450-5133>

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

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

Information about funding. The authors declared that this study has received no financial support.

Authors' contribution. A. Asanova — concept, design, materials, data collection and/or processing, analysis and/or interpretation, literature review, writing; O. Khaustova, O. Skrynnyk — supervision, critical review; I. Mukharovska — materials, critical review.

Асанова А., Хаустова О., Скринник О., Мухаровська І.

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

Психологічні, клінічні та соціодемографічні предиктори катастрофізації болю в пацієнтів із хронічним болем: висновки крос-секційного дослідження

Резюме. Актуальність. З огляду на складність хронічного болю та його значний психологічний вплив, включно з роллю дезадаптивних думок щодо болю, як-от катастрофізація болю, стає необхідним глибше дослідити фактори, що призводять до цього явища. **Мета:** вивчення психологічних, клінічних та соціодемографічних предикторів катастрофізації болю в українській популяції пацієнтів із хронічним болем. **Матеріали та методи.** Було проведено крос-секційне обсерваційне дослідження 150 пацієнтів із хронічним болем, які дали згоду на участь. Для вивчення структури та корелятив катастрофізації в осіб із хронічним болем використовували набір соціодемографічних і клінічних характеристик, а для дослідження психологічних факторів, як-от депресія, тривога й катастрофізація, — шкалу катастрофізації болю та госпітальну шкалу тривоги та депресії. Інтенсивність болю оцінювали за візуальною аналоговою шкалою. **Результати.** Дослідження виявило значні позитивні зв'язки між катастрофізацією болю й різними соціодемографічними факторами.

Жінки демонстрували вищі рівні румінації, перебільшення та безпорадності порівняно з чоловіками. Установлено, що сімейний статус і фінансова стабільність впливають на рівень катастрофізації, а психологічні фактори, як-от тривога й депресія, сильно корелювали з катастрофізацією болю. Крім того, погіршення якості сну та більша кількість локалізацій болю були пов'язані з підвищеною катастрофізацією, що підкреслює складність цих взаємозв'язків. **Висновки.** Отримані результати підкреслюють необхідність ранніх стратегій втручання, спрямованих на зниження катастрофізації в пацієнтів із хронічним болем, для покращення результатів лікування. Майбутні дослідження повинні досліджувати цілеспрямовані підходи до лікування, які враховують соціодемографічні, клінічні й психологічні фактори, що впливають на катастрофізацію болю, для підвищення ефективності терапії та якості життя пацієнтів.

Ключові слова: психологічні, клінічні, соціодемографічні предиктори; фактори; катастрофізація болю; хронічний біль

КЕЙДЕКС — ЦЕ ДОСТУПНИЙ* СТАРТ ТЕРАПІЇ БОЛЮ



**ШВИДКА ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ —
ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН**



ВИСОКА ЕФЕКТИВНІСТЬ — 93 %



ВИСОКИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ

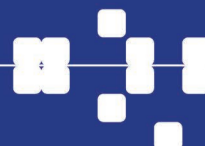
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:



**50 мг (1 амп.) в/в
або в/м кожні 8-12 год
до 2 діб**



*Порівняно з оригінальним декскетопрофеном
Кейдекс є доступнішим за вартістю згідно з аналітичною системою Proxima
за вересень 2024 року



УДК 616.8-009.7:616.711

Орос М.М., Балаж Ю.П.

Медичний факультет ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Крок за кроком в неврології: швидка терапія болю Кейдексом та протизапальна терапія диклофенаком

Резюме. Метою роботи було провести порівняльний аналіз наукових публікацій, що висвітлюють сучасні підходи до лікування гострого болю в неврології, з особливим акцентом на оцінці ефективності та безпечності застосування декскетопрофену, а також проаналізувати результати клінічних випадків, що демонструють ефективність комбінованої та поступової терапії декскетопрофеном та диклофенаком у пацієнтів із гострим неврологічним болем. **Матеріали та методи.** Аналізу підлягали 7 наукових статей з журналів, як-от *VMC Clinical Pharmacology*, *Emergency Medicine Journal* та *Cureus*. Було проведено порівняльний аналіз методів оцінки інтенсивності болю за допомогою візуальної аналогової шкали та числової рейтингової шкали болю, часу до настання знеболювального ефекту та побічних ефектів. Дослідження оцінювалися за критеріями дизайну, розміру вибірки, тривалістю спостереження та статистичною значущістю. Для розширення бази даних були також включені результати двох клінічних випадків, які ілюструють ефективність декскетопрофену як у монотерапії, так і в комбінованому застосуванні з іншими анальгетиками. **Результати.** Аналіз підтвердив високу ефективність декскетопрофену в лікуванні гострого болю в неврології як у монотерапії, так і в послідовній комбінації з диклофенаком. Препарат забезпечує швидке зниження інтенсивності болю протягом 20–30 хвилин після застосування. Наприклад, порівняно з парацетамолом та ібупрофеном декскетопрофен забезпечував зниження болю на 50 % через 30 хвилин, тоді як у парацетамолу та ібупрофену цей показник становив 45 та 43 % відповідно. Декскетопрофен демонструє кращу переносимість та меншу частоту шлунково-кишкових побічних ефектів (10–12 %), що на 5–10 % менше, ніж у інших НПЗП. У мультимодальній терапії комбінація декскетопрофену з іншими анальгетиками забезпечує зниження інтенсивності болю на 50–60 % через 45 хвилин. Зокрема, Кейдекс у клінічних випадках показує швидкий початок дії, значно знижуючи інтенсивність болю вже протягом перших 30 хвилин після введення. Показана перевага комбінованої терапії з декскетопрофеном та іншими анальгетиками, зокрема диклофенаком, що забезпечує не лише швидке, але й тривале знеболювання з мінімальними побічними ефектами. Дослідження підкреслює важливість поєднання швидкого знеболювання з довготривалою протизапальною терапією диклофенаком для запобігання хронізації болю та поліпшення якості життя пацієнтів. **Висновки.** Порівняльний аналіз підтверджує високу ефективність і безпечність декскетопрофену при лікуванні гострого болю, особливо в неврології. Препарат забезпечує швидке зниження болю та має сприятливий профіль безпеки, що робить його переважним вибором у клінічній практиці. Крім того, комбіноване застосування декскетопрофену з іншими анальгетиками, як-от парацетамол або диклофенак, може підвищувати ефективність лікування, особливо у випадках, коли стандартні підходи не дають належного результату.

Ключові слова: декскетопрофен; гострий біль; неврологія; анальгетики; післяопераційний біль; ниркова колика; дисменорея; онкологічний біль; мультимодальна терапія; шлунково-кишкові побічні ефекти; ефективність; безпека

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

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

Для кореспонденції: Орос Михайло Михайлович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, площа Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: mihoros@meta.ua

For correspondence: Mykhaylo M. Oros, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Narodna square, 3, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: mihoros@meta.ua

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

Вступ

Огляд Оксфордського центру, що охоплює 35 клінічних досліджень за участю 6380 пацієнтів (з них 3381 отримував декскетопрофен), продемонстрував значну анальгезуючу активність декскетопрофену при різних типах болю, включно з післяопераційним та зубним болем [4–9], нирковою колікою [10], гострим болем у спині [11, 12], артралгією [13], дисменореєю, онкологічним болем та травами нижніх кінцівок [14–16].

Виражена активація симпатоадреналової системи при гострому болі призводить до порушення функції органів дихальної, серцево-судинної, шлунково-кишкової, сечовидільної систем [1–3].

Гострий біль призводить до підвищення рівня адреноркотрикопного гормону, кортизолу, катехоламінів, інтерлейкіну-1, зниження вироблення інсуліну, водноелектролітних порушень (затримка Na^+ , рідини). Крім того, гострий біль призводить до порушення процесів регенерації, пошкодження діяльності імунної системи та гіперкоагуляції (небезпека тромбоутворення) [2].

Декскетопрофен, енантіомер кетопрофену (S+), є нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП) з вираженими знеболювальними, протизапальними та жарознижувальними властивостями. Він має потужнішу дію порівняно з кетопрофеном, що робить його більш ефективним і поширеним у клінічній практиці [17].

Мета дослідження: провести порівняльний аналіз наукових публікацій, що висвітлюють сучасні підходи до лікування гострого болю в неврології, з особливим акцентом на оцінці ефективності та безпечності застосування декскетопрофену в комбінації із диклофенаком, а також проаналізувати результати клінічних випадків, що демонструють ефективність комбінованої терапії з декскетопрофеном у пацієнтів із гострим неврологічним болем.

Матеріали та методи

Для проведення цього дослідження було використано комбінований підхід, що включав аналіз 9 наукових статей з журналів, як-от BMC Clinical Pharmacology, Emergency Medicine Journal, Cureus та інших, а також вивчення двох клінічних випадків пацієнтів з гострим неврологічним болем. Методологічний підхід включав детальний порівняльний аналіз методів оцінки інтенсивності болю за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS) та числової рейтингової шкали болю (NRS), оцінку часу до настання знеболювального ефекту та фіксацію побічних ефектів.

Обробка даних. Зібрані дані з відібраних статей і результати клінічних випадків були систематизовані та піддані якісному та кількісному аналізу. Отримані результати клінічних випадків були порівняні з даними літератури для оцінки ефективності та безпечності застосування декскетопрофену як у монотерапії, так і в комбінації з іншими анальгетиками.

Результати та обговорення

Аналіз наукових статей підтвердив високу ефективність декскетопрофену у лікуванні гострого болю, зокрема в неврології, а також його сприятливий профіль

безпеки. Результати показали, що декскетопрофен забезпечує швидке зниження інтенсивності болю: значне зниження болю відбувається вже протягом перших 25–30 хвилин після прийому препарату [17–23]. Наприклад, у дослідженні, яке порівнювало декскетопрофен з парацетамолом та ібупрофеном, зниження інтенсивності болю на 50 % було досягнуто через 30 хвилин у групі декскетопрофену, тоді як у групах парацетамолу та ібупрофену цей показник становив 45 та 43 % відповідно [18].

Систематичний огляд показав, що декскетопрофен забезпечує знеболювання у 70 % випадків протягом першої години після прийому порівняно з 65 % у групі кетопрофену. Декскетопрофен також демонструє кращу переносимість, знижуючи частоту шлунково-кишкових побічних ефектів до 10–12 %, що на 5–10 % менше порівняно з іншими НПЗП, як-от парацетамол, ібупрофен та кетопрофен [25].

У дослідженнях, що включали мультимодальну терапію, комбінація декскетопрофену з іншими анальгетиками, як-от трамадол, дозволяла досягати зниження інтенсивності болю на 50–60 % через 45 хвилин після введення, що є значно ефективнішим порівняно з монотерапією іншими препаратами [17].

Дослідження, яке зосереджене на гострому неврологічному болі в умовах швидкої медичної допомоги, показало, що у пацієнтів з радикулопатією, які отримували декскетопрофен у дозі 50 мг, інтенсивність болю знизилася з 7,5 до 3,2 бала за VAS через 1 годину ($p < 0,05$). Декскетопрофен також показав швидший початок дії і нижчий рівень шлунково-кишкових ускладнень (7 проти 15 і 12 % відповідно, $p < 0,01$) порівняно з ібупрофеном і кетопрофеном [19].

Інше дослідження, опубліковане в BMC Clinical Pharmacology, показало, що декскетопрофен у дозі 50 мг забезпечує зниження інтенсивності болю на 40 % через 30 хвилин після прийому і на 65 % через 2 години ($p < 0,001$). Побічні ефекти були мінімальними і спостерігалися лише у 8 % пацієнтів [23].

Загальний аналіз літератури підтверджує, що декскетопрофен є ефективним засобом для лікування гострого болю завдяки його швидкості дії та безпеці, що робить його перспективним препаратом для використання в неврологічній практиці. Також важливо відзначити, що декскетопрофен має сприятливий профіль безпеки при короткочасному застосуванні, що робить його переважним вибором порівняно з іншими НПЗП. Комбінована терапія декскетопрофеном (Кейдекс) з іншими анальгетиками, як-от парацетамол (Інфулган), може підвищувати ефективність лікування завдяки синергічному ефекту [24].

У рамках нашого дослідження були розглянуті два клінічні випадки, які підтверджують ефективність декскетопрофену як у монотерапії, так і при комбінованому застосуванні з іншими анальгетиками. Ці випадки були розглянуті для доповнення літературного аналізу та практичної ілюстрації ефективності декскетопрофену. Обидва пацієнти надали інформовану згоду на використання їхніх даних у наукових цілях.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка, 48 років, звернулася зі скаргами на гострий біль у шийному відділі хребта, що іррадіював у праву руку. Інтенсивність болю за VAS становила 8 балів. Було призначено декскетопрофен (Кейдекс) для швидкого знеболювання по 1 ампулі (50 мг) тричі на день протягом перших трьох днів. Через 30 хвилин після першого прийому інтенсивність болю знизилася до 4 балів, а через 2 години — до 2 балів. На четвертий день пацієнтка перейшла на диклофенак (50 мг двічі на день) для підтримки протизапальної дії та запобігання хронізації процесу. Побічних ефектів не спостерігалось. Такий підхід забезпечив ефективне та тривале зниження болю без ускладнень.

Клінічний випадок 2. Пацієнт, 52 роки, звернувся зі скаргами на гострий біль у поперековому відділі хребта з інтенсивністю 9 балів за VAS. Було призначено декскетопрофен (Кейдекс) по 1 ампулі (50 мг) тричі на день як засіб швидкого знеболювання. Через три дні терапію було доповнено диклофенаком (50 мг двічі на день) для підтримки тривалого протизапального ефекту, зокрема, для пацієнта з ризиком хронізації процесу. Інтенсивність болю знизилася до 3 балів через 48 годин після початку прийому комбінації Кейдексу з диклофенаком, а побічних ефектів не спостерігалось. Терапію було поступово припинено з подальшими рекомендаціями щодо контролю симптомів.

Такий підхід дозволив провести всебічний аналіз сучасних підходів до лікування гострого болю в неврології, з акцентом на ефективність і безпечність застосування декскетопрофену як у монотерапії, так і в комбінації з іншими анальгетиками.

Декскетопрофен забезпечує швидке знеболювання протягом перших 1–3 днів, що є критично важливим для швидкого зниження інтенсивності гострого болю. Клінічно важливим є парентеральний шлях введення, при якому знеболювання досягається швидко завдяки максимальній біодоступності препарату. Диклофенак, як продовження терапії на 3–7-й день, забезпечує тривалий протизапальний ефект, запобігаючи розвитку хронічного больового синдрому. Клінічні випадки підтверджують ефективність цього підходу, показуючи, що комбінована терапія сприяє як швидкому знеболюванню, так і стабільному контролю болю, що є оптимальним для запобігання хронізації.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження мають зосередитися на розширенні клінічних випробувань декскетопрофену в різних популяційних групах, зокрема пацієнтів різного віку та з супутніми захворюваннями. Важливо провести довгострокові дослідження безпеки при хронічному застосуванні препарату. Також слід проводити порівняльні дослідження з іншими анальгетиками та вивчати ефективність комбінацій терапії. Дослідження молекулярних механізмів дії декскетопрофену та оцінка впливу лікування на якість життя пацієнтів сприятимуть вдосконаленню підходів до лікування гострого болю та підтвердять роль декскетопрофену в сучасній неврологічній практиці.

ВИСНОВКИ

Проведений порівняльний аналіз сучасних підходів до лікування гострого болю в неврології підтверджує високу ефективність та безпечність декскетопрофену. У дослідженнях декскетопрофен знижував інтенсивність болю на 50 % через 30 хвилин, що є статистично значимим порівняно з 45 % у групі парацетамолу та 43 % у групі ібупрофену ($p < 0,05$). Систематичний огляд показав, що декскетопрофен забезпечує знеболювання у 70 % випадків протягом першої години, перевищуючи показник 65 % у групі кетопрофену ($p < 0,05$), та знижує біль на 65 % через 2 години ($p < 0,001$). Препарат також демонструє перевагу над іншими НПЗП завдяки нижчій частоті шлунково-кишкових побічних ефектів (7 проти 15 % в ібупрофену і 12 % у кетопрофену, $p < 0,01$) та меншому ризику побічних ефектів загалом (5–8 %, $p < 0,05$). Мультиmodalна терапія з декскетопрофеном забезпечує зниження болю на 50–60 % через 45 хвилин, що перевищує ефективність монотерапії. Результати клінічних випадків підтверджують ефективність декскетопрофену як у монотерапії, так і при комбінованому застосуванні з іншими анальгетиками. Комбінація декскетопрофену з парацетамолом продемонструвала швидке та значне зниження інтенсивності болю без побічних ефектів, що підкреслює безпечність та ефективність такого підходу. Рекомендовано застосовувати комплексний підхід до знеболювання опорно-рухового апарату — спершу швидке знеболювання Кейдексом (декскетопрофеном), а на 3-й день лікування перехід з Кейдексу на золотий стандарт диклофенак, що супроводжується додаванням до лікування інгібіторів протонної помпи. Таким чином, Кейдекс є ефективним і безпечним вибором для лікування гострого болю, особливо в неврологічній практиці. Використання Кейдексу в комбінованій терапії з іншими анальгетиками може підвищувати ефективність лікування, але потребує подальших досліджень для оцінки безпеки та оптимізації терапевтичних схем. Інтеграція декскетопрофену в сучасні підходи до управління болем сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів, ефективності медичної допомоги та запобігання хронізації процесу.

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

Список літератури

1. Camu F, Van Lersberghe C, Lauwers M. Cardiovascular risks and benefits of perioperative nons-steroidal anti-inflammatory drug treatment. *Drugs*. 1992; 44(Suppl. 5): 42-51.
2. Cousins M, Power I. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. 4th ed. 1999: 447-91.
3. Bowler DB et al. In: Cousins MJ, Phillips GD, eds. *Acute Pain Management*, 1986: 187-236.
4. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallelgroup clinical trial. *Clin Drug Investig*. 2006; 26: 517-28.

5. Zapata A, Cegarra F, Artigas R, Keller F. Dexketoprofen vs tramadol: randomised double-blind trial in patients with postoperative pain. *British J Clin Pharmacol.* 2000; 223: abs 870.
6. Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME et al. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55: 126-133.
7. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J et al. Doubleblind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth.* 2004; 92: 675-80.
8. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol.* 1998; 38 (Suppl. 12): 46S-54S.
9. Munoz G, Berini L, Sanchez S et al. Preoperative dexketoprofen trometamol for the prevention of postoperative dental pain: a randomised double-blind clinical trial. *Method Find Exp Clin Pharmacol.* 1998; 20 (Suppl A): 69.
10. Sanchez-Carpena J, Dominguez-Hervella F, Garcia I et al.; Dexketoprofen Renal Colic Study Group. Comparison of intravenous dexketoprofen and dipyron in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63 (8): 751-60.
11. Zippel H, Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig.* 2007; 27: 533-43.
12. Metscher B, Kubler U, Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig.* 2001; 118: 147-51.
13. Marengo JL, Pérez M, Navarro FJ et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. *Clin Drug Invest.* 2000; 19: 247-56.
14. Ezcurdia M, Cortejoso FJ, Lanzon R et al. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol.* 1998; 38 (Suppl. 12): 65S-73S.
15. Rodriguez MJ, Contreras D, Galvez R et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain.* 2003; 104: 103-10.
16. Leman P, Kapadia Y, Herington J. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. *Emerg Med J.* 2003; 20: 511-3.
17. Kuczyńska J, Pawlak A, Nieradko-Iwanicka B. The Comparison of Dexketoprofen and Other Painkilling Medications (Review from 2018 to 2021). *Biomed. Pharmacother.* 2022; 149: 112819.
18. Dogan C, Yilmaz A, Ozen M, Seyit M, Oskay A, Kemanci A, et al. Comparative evaluation of the effectiveness of intravenous paracetamol, dexketoprofen and ibuprofen in acute low back pain. *Am J Emerg Med.* 2022; 56: 223-7.
19. Demirozogul E, Yilmaz A, Ozen M, Turkcuier I, Seyit M, Arıkan C. Intravenous dexketoprofen versus paracetamol in non-traumatic musculoskeletal pain in the emergency department: A randomized clinical trial. *The American Journal of Emergency Medicine;* 37(12): 2136-2142.
20. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 5: CD007355.
21. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clinical Pharmacology.* 2008; 8: 11.
22. Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Tóth-Bagi Z, Dietrich T, Milleri S, et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *Journal of Headache and Pain.* 2015; 16: 541.
23. Hanna M, Montero Matamala A, Perrot S, et al. Delivery of multimodal analgesia to effectively treat acute pain: a review from roma pain days. *Cureus.* 14: e22465.
24. Camu F, Van Lersberghe C, Lauwers M. Cardiovascular risks and benefits of perioperative non-steroidal anti-inflammatory drug treatment. *Drugs.* 1992; 44(Suppl. 5): 42-51.
25. Bocanegra C, Desmeules J, Gascon MP, Dayer P. The acetaminophen-dexketoprofen combination is more efficient than each drug alone in primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind, crossover trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 297(5): 1279-1286. doi: 10.1007/s00404-018-4717-7.
26. Орос М.М., Палагута Г.В. Локальний біль у спині: сучасний погляд на діагностику та фармакотерапію. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2019. № 4(106). С. 101-108.
27. Орос М.М., Сабовчик Р.Я., Грабар В.В., Яцинин Р.Ю. Підгострий біль у спині: підходи до медикаментозного лікування як профілактики хронізації болю. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2019. № 5(107). С. 77-81.
28. Терещенко О. Диклофенак натрію в лікуванні болю і запалення: 50-річний досвід. *Здоров'я України 21 сторіччя.* 2017, лютий. № 4 (401). С. 16.

Отримано/Received 10.10.2024

Рецензовано/Revised 01.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 07.11.2024

Information about authors

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

Y.P. Balazh, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

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

M.M. Oros, Y.P. Balazh

Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Step by step in neurology: rapid pain therapy with Keydex and anti-inflammatory therapy with diclofenac

Abstract. Background. The purpose was to conduct a comparative analysis of scientific publications on modern approaches to the treatment of acute pain in neurology, with a special emphasis on the

evaluation of the effectiveness and safety of the use of dexketoprofen, as well as to study the results of clinical cases demonstrating the effectiveness of combined and gradual therapy with dexketoprofen

and diclofenac in patients with acute neurological pain. **Materials and methods.** Seven scientific articles from journals such as BMC Clinical Pharmacology, Emergency Medicine Journal and Cureus were subject to analysis. A comparative analysis of pain intensity assessment methods using Visual Analogue Scale and Numerical Pain Rating Scale, time to onset of analgesic effect and side effects was performed. Studies were evaluated according to the criteria of design, sample size, duration of follow-up and statistical significance. To expand the database, the results of two clinical cases were also included, which illustrate the effectiveness of dexketoprofen both alone and in combination with other analgesics. **Results.** The analysis confirmed the high efficiency of dexketoprofen in the treatment of acute pain in neurology as monotherapy and in a sequential combination with diclofenac. The drug provides a rapid reduction in pain intensity within 20–30 minutes after use. For example, when compared to paracetamol and ibuprofen, dexketoprofen provided a 50% reduction in pain after 30 minutes, while for paracetamol and ibuprofen this figure was 45 and 43 %, respectively. Dexketoprofen demonstrates better tolerability and a lower frequency of gastrointestinal side effects (10–12 %), which is 5–10 % lower than for other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In multimodal therapy,

the combination of dexketoprofen with other analgesics provides a 50–60% reduction in pain intensity after 45 minutes. In particular, Keydex in clinical cases shows a rapid onset of action, significantly reducing the intensity of pain within the first 30 minutes after administration. The advantage of combined therapy with dexketoprofen and other analgesics, in particular diclofenac, is shown, which provides not only quick but also long-term analgesia with minimal side effects. The study highlights the importance of combining rapid analgesia with long-term anti-inflammatory therapy using diclofenac to prevent chronic pain and improve patients' quality of life. **Conclusions.** A comparative analysis confirms the high efficiency and safety of dexketoprofen in the treatment of acute pain, especially in neurology. The drug provides rapid pain relief and has a favorable safety profile, making it a preferred choice in clinical practice. In addition, the combined use of dexketoprofen with other analgesics, such as paracetamol or diclofenac, can enhance treatment effectiveness, especially in cases where standard approaches do not yield an adequate result.

Keywords: dexketoprofen; acute pain; neurology; analgesics; postoperative pain; renal colic; dysmenorrhea; cancer pain; multimodal therapy; gastrointestinal side effects; efficacy; safety

УДК 616.5-002-056.43-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.8.2024.1125>Коноваленко Л.¹, Літус О.¹, Коноваленко С.²¹Національний університет охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології НАН України, м. Київ, Україна

Феномен превалювання неврологічних компонентів у впливі на якість життя пацієнтів з оверлап-синдромом АД і АКД у сучасних реаліях

Резюме. Актуальність. За останнє десятиліття захворюваність на atopічний дерматит (АД) значно зросла й сягає від 5 до 20 % у різних країнах, що вочевидь пов'язано з поліпшенням діагностичного алгоритму. За сучасними даними, перебіг АД значно погіршився, незважаючи на удосконалення методів комплексного лікування. Певною мірою це може бути обумовлено наявністю коморбідного стану або оверлап-синдрому АД і алергічного контактного дерматиту (АКД). **Мета:** розробити шкалу оцінки якості життя хворих на оверлап-синдром АД і АКД на ґрунті інтегральної анкети-опитувальника й оцінити неврологічну складову перебігу захворювання. **Матеріали та методи.** Спираючись на аналіз світових публікацій за останні 5 років, автори розробили анкету-опитувальник, яка враховує основні складові якості життя хворих на оверлап-синдром АД + АКД, і для її позначення запропонували латинську аббревіатуру QLI-OS-AD/ACD-2024 (Quality of Life Index Overlap-Syndrome Atopic dermatitis/Allergic contact dermatitis 2024). Результати анкетування запропоновано оцінювати з огляду на суму балів: 0–7 — оверлап-синдром АД і АКД суттєво не впливає на якість життя, 8–14 — суттєво впливає, 15–20 — значно погіршує якість життя. **Результати.** За результатами опитування, з обраної когорти 16 (29,1 %) хворих отримали сумарну оцінку від 1 до 7 балів, охарактеризувавши вплив захворювання на якість свого життя як незначний, 32 (58,2 %) оцінили вплив оверлап-синдрому АД і АКД як суттєвий, отримавши, відповідно, від 8 до 14 балів. Значно погіршувалася якість життя у 7 (12,7 %) хворих, які отримали сумарну оцінку від 15 до 20 балів. Встановлено, що найбільший вплив у панелі якості життя чинить оверлап-синдром на якість сну та когнітивні функції: негативний вплив на сон відмітили загалом 42 (76,4 %) хворі, з них іноді — 31 (56,4 %) та завжди — 11 (20,0 %); погіршення пам'яті й уваги зафіксували 43 (78,2 %) пацієнти, з них іноді — 35 (63,6 %) та завжди — 8 (14,5 %) хворих. **Висновки.** Анкета QLI-OS-AD/ACD-2024 дає можливість оцінити ступінь впливу оверлап-синдрому АД і АКД на якість життя дерматологічних хворих, а виявлення феномена превалювання неврологічного компонента у негативному впливі на якість життя дозволяє своєчасно спрямувати хворих до лікаря-невролога та побудувати адекватну стратегію комплексного лікування оверлап-синдрому АД і АКД.

Ключові слова: atopічний дерматит; алергічний контактний дерматит; оверлап-синдром; анкета QLI-OS-AD/ACD-2024; якість життя; неврологічні прояви

Вступ

Дослідження різних авторів свідчать про те, що за останнє десятиліття захворюваність на atopічний дерматит (АД) значно зросла й сягає від 5 до 20 % у різних країнах [1, 2]. На думку багатьох дослідників [2, 3, 6, 7],

це пов'язано з поліпшенням діагностичного алгоритму. Раніше для підтвердження АД використовували прік-тести з алергенами [4, 5, 8], у сучасних умовах діагностують IgE-залежний АД з визначенням специфічних імуноглобулінів Е, адже при IgE-незалежному типі АД

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

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

Для кореспонденції: Коноваленко Людмила Василівна, лікар-дерматовенеролог, лікар-алерголог, аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної і лабораторної імунології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: dermatology@i.ua

For correspondence: Liudmyla V. Konovalenko, dermatovenerologist, allergologist, PhD-student at the Department of Dermatovenerology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: dermatology@i.ua

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

рівень IgE в межах норми [5, 6, 9, 10, 16]; також велике значення в сучасній діагностиці має молекулярний скринінг мінорних і мажорних алергенів [6, 16].

За сучасними даними, перебіг АД значно погіршився, незважаючи на удосконалення методів комплексного лікування [3, 7, 9, 10]. Певною мірою це може бути обумовлено наявністю коморбідного стану або оверлап-синдрому АД і алергічного контактного дерматиту (АКД) [11, 12, 17, 18]; і хоча ці захворювання можуть мати спільні риси, при проведенні патч-тестування у разі наявності АКД буде відбуватися розвиток алергічної реакції уповільненого типу [12, 19, 20]. Раніше вважалося, що саме тому що АД і АКД мають різні сценарії розвитку імунної відповіді, вони не можуть розвиватись паралельно [13–15, 17]. На тлі порушення бар'єрної функції шкіри й імунного запалення за умов АД полегшується проникнення хімічних речовин у шкіру, що сприяє виникненню АКД і формуванню перехресного або оверлап-синдрому [21–23].

З огляду на наведені дані, проведення патч-тестування у пацієнтів з перебігом АД середнього або тяжкого ступеня дозволило б підтвердити або виключити розвиток АКД і формування оверлап-синдрому, що могло б відкрити можливості для виключення контактних алергенів та прогнозовано вплинути на перебіг захворювання. Слід пам'ятати, що деякі методи лікування, наприклад фототерапія, АСІТ, імунобіологічна терапія, можуть бути неефективними при перехресному синдромі або навіть викликати погіршення стану хворого, тому вдосконалення діагностичних підходів стає дедалі актуальнішим [24, 25]. А подальше накопичення даних про перехресний синдром дозволило б у найближчому майбутньому створити підґрунтя для оптимізації діагностично-лікувальних алгоритмів з метою впровадження персоналізованих підходів до менеджменту АД і АКД у кожного конкретного хворого.

Також зважаючи на те, що АКД відчутно ускладнює перебіг АД [11, 12, 17, 18] і негативно впливає на ефективність лікування, а наявність оверлап-синдрому значно погіршує якість життя пацієнтів [17, 18, 24–26], а також на відсутність визначених критеріїв оцінки якості життя саме при оверлап-синдромі АД і АКД [19–26], доцільно було б розробити нескладну анкету-опитувальник, яка б дозволила за допомогою оцінки результатів у балах дійти висновків про вплив коморбідного стану на якість життя дерматологічних хворих.

Мета: розробити шкалу оцінки якості життя хворих на оверлап-синдром АД і АКД на основі інтегральної анкети-опитувальника й оцінити неврологічну складову перебігу захворювання.

Матеріали та методи

Спираючись на аналіз світових публікацій за останні 5 років [19–26], ми розробили анкету-опитувальник, яка враховує основні складові якості життя хворих на оверлап-синдром АД + АКД, і для її позначення запропонували латинську аббревіатуру QLI-OS-AD/ACD-2024 (Quality of Life Index Overlap-Syndrome Atopic dermatitis/Allergic contact dermatitis 2024). Опитувальник пацієнт заповнює самостійно і відмічає ступінь впливу перехресного синдрому АД і АКД на свій стан у балах: 0 — не впливає або ні, 1 — незначно впливає або іноді, 2 — значно впливає або так. До анкети увійшло 10 запитань, зокрема 4 запитання неврологічного профілю, які розкривають можливий тягар захворювання (табл. 1).

Результати анкетування ми запропонували оцінювати з огляду на суму балів: 0–7 — оверлап-синдром АД і АКД суттєво не впливає на якість життя, 8–14 — суттєво впливає, 15–20 — значно погіршує якість життя.

Таблиця 1. Запитання анкети-опитувальника QLI-OS-AD/ACD-2024 і відповіді у балах та їх інтерпретація

№	Запитання	Відповіді у балах та їх інтерпретація		
		0	1	2
1	Як часто Вас турбують висипання?	1 раз на рік	2–3 рази на рік	4 і більше рази на рік
2	Скільки часу триває загострення?	До 2 тижнів	3–6 тижнів	Більше ніж 6 тижнів
3	Чи впливає наявність висипань на звичну побутову активність?	Ні	Іноді	Так, завжди
4	Чи вражають висипання відкриті ділянки тіла?	Ні	Іноді	Так, завжди
5	Чи вражають висипання ділянки тіла, пов'язані з професійною діяльністю?	Ні	Іноді	Так, завжди
6	Чи впливають висипання на Вашу працездатність/ професійну активність?	Ні	Іноді	Так, завжди
7	Чи впливають висипання на якість сну?	Ні	Іноді	Так, завжди
8	Чи викликають загострення у Вас відчуття пригніченості/депресію?	Ні	Іноді	Так, завжди
9	Чи викликають загострення у Вас відчуття тривоги?	Ні	Іноді	Так, завжди
10	Чи впливають загострення на Вашу пам'ять та увагу?	Ні	Іноді	Так, завжди



Рисунок 1. Розподіл хворих за ступенем впливу оверлап-синдрому АД і АКД на якість життя

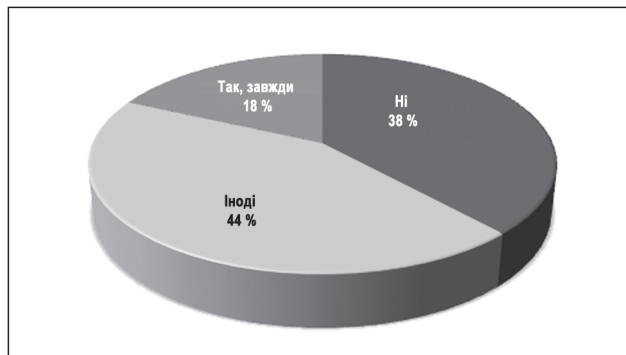


Рисунок 2. Розподіл хворих за частотою виникнення депресії при проявах оверлап-синдрому АД і АКД

Результати та обговорення

За період з 2022 по 2024 рік на базі кафедри дерматовенерології, клінічної і лабораторної імунології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика було проведено анкетування 55 хворих (29 чоловіків і 26 жінок віком від 19 до 64 років) з підтвердженим діагнозом оверлап-синдрому АД та АКД. Після встановлення діагнозу пацієнтом було запропоновано заповнити анкету QLI-OS-AD/ACD-2024, самостійно відповівши на поставлені запитання.

За результатами опитування, з обраної когорти 16 (29,1 %) хворих отримали сумарну оцінку від 1 до 7 балів, охарактеризувавши вплив захворювання на якість свого життя як незначний, 32 (58,2 %) оцінили вплив оверлап-синдрому АД і АКД як суттєвий, отримавши, відповідно, від 8 до 14 балів. Значно погіршувалася якість життя у 7 (12,7 %) хворих, які отримали сумарну оцінку від 15 до 20 балів (рис. 1).

Звертає на себе увагу питома вага хворих, які у відповідях на запитання неврологічного профілю віддали перевагу 2 балам, відмітивши постійне виникнення депресії та тривоги, а також оцінивши вплив на якість сну і когнітивні функції як значний. Наприклад, на виникнення пригніченого стану або депресії при оверлап-синдромі АД і АКД загалом вказали 34 пацієнти, з них 10 (18,2 %) відмітили, що це відбува-

ється при кожному епізоді загострення (рис. 2). Появу тривоги зафіксували 27 пацієнтів, з них 8 (14,5 %) відмітили, що цей стан виникає при появі висипань постійно (рис. 3).

Найбільший вплив у панелі якості життя, як виявилося під час анкетування, чинить оверлап-синдром на якість сну та когнітивні функції: негативний вплив на сон відмітили загалом 42 (76,4 %) хворі, з них іноді — 31 (56,4 %) та завжди — 11 (20,0 %); погіршення пам'яті й уваги зафіксували 43 (78,2 %) пацієнти, з них іноді — 35 (63,6 %) та завжди — 8 (14,5 %) хворих (рис. 4, 5).

Як відомо, хронічний стрес значно погіршує якість життя людей, зокрема дерматологічних пацієнтів [27, 28], а наявність хронічного стресового стану у воєнний час є цілком очевидною [29, 30]. Навіть більше, наявність хронічного дерматологічного захворювання також має певні неврологічні патерни [24, 31].

Можна обгрунтовано припустити, що феномен превалювання у негативному впливі на якість життя неврологічних компонентів пов'язаний із сучасною реальністю, у якій перебувають пацієнти: у стані постійного хронічного стресу під час війни.

Отже, запропонована нами інтегральна анкета-опитувальник QLI-OS-AD/ACD-2024 здатна виявити ступінь впливу на основні компоненти якості життя та, зокрема, зосередити увагу практикуючого лікаря на

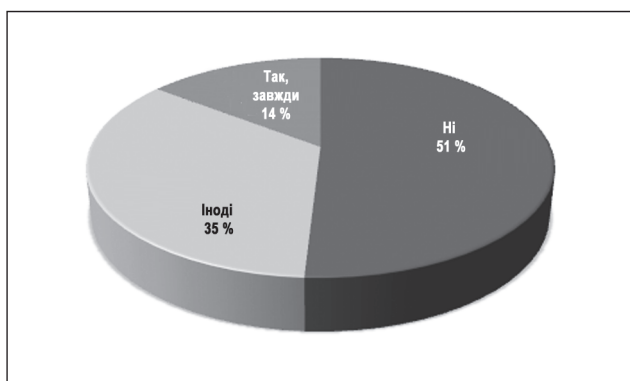


Рисунок 3. Розподіл хворих за частотою виникнення тривоги при проявах оверлап-синдрому АД та АКД

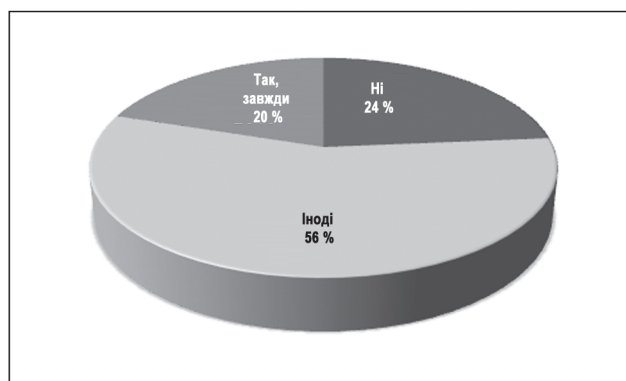


Рисунок 4. Розподіл хворих за частотою виникнення розладів сну при проявах оверлап-синдрому АД і АКД

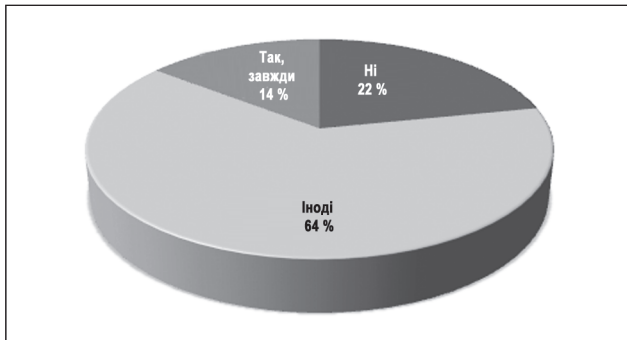


Рисунок 5. Розподіл хворих за частотою виникнення когнітивних порушень при проявах оверлап-синдрому АД і АКД

неврологічній складовій, що в окремих випадках може потребувати консультації невролога та призначення відповідного лікування.

Висновки

Наявність у хворих оверлап-синдрому АД і АКД чинить різноманітний негативний вплив на якість життя пацієнтів, що позначається на їх соціальній адаптації та працездатності.

Розроблена анкета-опитувальник дає можливість оцінити ступінь впливу оверлап-синдрому АД і АКД на якість життя дерматологічних хворих.

Виявлення феномену превалювання неврологічного компонента у негативному впливі на якість життя дозволяє направити дерматологічного пацієнта до лікаря-невролога та побудувати адекватну стратегію комплексного лікування оверлап-синдрому АД і АКД.

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

Внесок авторів. Коноваленко Л.В. — концепція статті, концепція та створення анкети, інтерпретація отриманих результатів, написання тексту; Літус О.І. — концепція та створення анкети, редагування тексту; Коноваленко С.В. — написання тексту.

Список літератури

1. Litus O et al. Efficacy of house dust mite immunotherapy in patients with atopic and contact dermatitis overlap syndrome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 129(5):S7-S8.
2. Калюжна Л.Д., Петренко А.В. Обґрунтування антибактеріальної терапії атопічного дерматиту. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 3 (74). С. 83-87.
3. Святенко Т.В. Аналіз протисвербіжного ефекту комбінованого застосування препаратів дезлоратадину і диметиндену малеату в лікуванні алергодерматозів у дітей. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 16. № 4. С. 46-52.
4. Chernyshov PV, Vozianova SV, Chubar OV. Quality of Life of Infants, Toddlers and Preschoolers with Seborrheic, Allergic Contact and Atopic Dermatitis Before and During COVID-19 Pandemic. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Dec;11(6):2017-2026.

5. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 11;21(8):2671. doi: 10.3390/ijms21082671. PMID: 32290423; PMCID: PMC7215488.

6. Krupka-Olek M, Božek A, Aebisher D, Bartusik-Aebisher D, Ciešlar G, Kawczyk-Krupka A. Potential Aspects of the Use of Cytokines in Atopic Dermatitis. *Biomedicine*. 2024 Apr 15;12(4):867.

7. Guo BC, Wu KH, Chen CY, Lin WY, Chang YJ, Lin MJ, Wu HP. Advancements in Allergen Immunotherapy for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 21;25(2):1316. doi: 10.3390/ijms25021316. PMID: 38279315; PMCID: PMC10816003.

8. Arora P, Brumley C, Hylwa S. Clinical relevance of doubtful reactions in patch testing: A single-centre retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2024 Feb 21. doi: 10.1111/cod.14526. Epub ahead of print. PMID: 38382066.

9. Brites GS, Ferreira I, Sebastião AI, Silva A, Carrascal M, Neves BM, Cruz MT. Allergic contact dermatitis: From pathophysiology to development of new preventive strategies. *Pharmacol Res*. 2020 Dec;162:105282. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105282. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33161140.

10. Teo Y, McFadden JP, White IR, Lynch M, Banerjee P. Allergic contact dermatitis in atopic individuals: Results of a 30-year retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2019 Dec;81(6):409-416. doi: 10.1111/cod.13363. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31347185.

11. Johnson H, Novack DE, Adler BL, Yu J. Can Atopic Dermatitis and Allergic Contact Dermatitis Coexist? *Cutis*. 2022 Sep;110(3):139-142. doi: 10.12788/cutis.0599. PMID: 36446121.

12. Owen JL, Vakharia PP, Silverberg JI. The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Jun;19(3):293-302. doi: 10.1007/s40257-017-0340-7. PMID: 29305764; PMCID: PMC5948135.

13. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med*. 2015 May 6;4(5):884-917. doi: 10.3390/jcm4050884. PMID: 26239454; PMCID: PMC4470205.

14. Pootongkam S., Nedorost S. Allergic Contact Dermatitis in Atopic Dermatitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2014;1:329-336.

15. Semaan S, Raffi J, Murase JE. Allergic contact dermatitis masquerading as atopic dermatitis. *Int J Womens Dermatol*. 2020 Apr 18;6(4):329-330. doi: 10.1016/j.ijwd.2020.04.005. Erratum in: *Int J Womens Dermatol*. 2021 Sep 28;7(5Part B):868. PMID: 33015297; PMCID: PMC7522897.

16. Zhao J, Liang S, Zhou B, Li M, Li L. A Comprehensive Analysis of Immunoglobulin E Levels, Allergen-Specific Sensitivities, and Clinical Manifestations in Allergic Dermatological Conditions: A Multicenter Retrospective Study in China. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024 Mar 1;17:499-512.

17. Dhar, Sandipan; Srinivas, Sahana M; Bajaj, Ashok K. Allergic Contact Dermatitis in Atopic Dermatitis. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*. Oct-Dec 2018;19(4):304-307. doi: 10.4103/ijpd.IJPD_105_18.

18. Dietz JB, Menné T, Meyer HW, Viskum S, Flyvholm MA, Ahrensboell-Friis U, John SM, Johansen JD. Impact of atopic dermatitis on occupational contact dermatitis among young people: A retrospective cohort study. *Contact Dermatitis*. 2024 Feb;90(2):143-152. doi: 10.1111/cod.14426. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37752672.

19. Argenziano G et al. Burden of Disease in the Real-Life Setting of Patients with Atopic Dermatitis: Italian Data From the MEASURE-AD Study. *Dermatol Pract Concept*. 2024 Jan 1;14(1):e2024079. doi: 10.5826/dpc.1401a79. PMID: 38048260; PMCID: PMC10868859.

20. Di Agosta E, Salvati L, Corazza M, Baiardini I, Ambrogio F, Angileri L, Antonelli E, et al. Quality of life in patients with allergic and immunologic skin diseases: in the eye of the beholder. *Clin Mol Allergy*. 2021 Dec 20;19(1):26.

21. Bashyam AM, Ganguli S, Mahajan P, Feldman SR. Lifelong Impact of Severe Atopic Dermatitis on Quality of Life: A Case Report. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun;11(3):1065-1070.

22. Bennike NH, Heisterberg MS, White IR, Mahler V, Silvestre-Salvador JF, Giménez-Arnau A, Johansen JD. Quality of life and disease severity in dermatitis patients with fragrance allergy — A cross-sectional European questionnaire study. *Contact Dermatitis*. 2019 Aug;81(2):89-96.

23. Langenbruch A, Andrees V, Augustin M. Dermatology Life Quality Index in Patients with Atopic Dermatitis: Are "Not Relevant" Responses Relevant? *Dermatology*. 2024;240(4):653-658.

24. Lönndahl L, Abdelhadi S, Holst M, Lonne-Rahm SB, Norlund K, Johansson B. Psychological Stress and Atopic Dermatitis: A Focus Group Study. *Ann Dermatol*. 2023 Oct;35(5):342-347.

25. Kalboussi H, Kacem I, Aroui H, El Maalel O, Maoua M, Brahem A, El Guedri S, Chatti S, Ghariani N, Mrizak N. Impact of Allergic Contact Dermatitis on the Quality of Life and Work Productivity. *Dermatol Res Pract*. 2019 Mar 3;2019:3797536.

26. Hill MK, Laughter MR, Harmange CI, Dellavalle RP, Rundle CW, Dunnick CA. The Contact Dermatitis Quality of Life Index

(CDQL): Survey Development and Content Validity Assessment. *JMIR Dermatol*. 2021 Dec 16;4(2):e30620.

27. Parsaei R, Roohafza H, Feizi A, Sadeghi M, Sarrafzadegan N. How Different Stressors Affect Quality of Life: An Application of Multilevel Latent Class Analysis on a Large Sample of Industrial Employees. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020 Aug 20;13:1261-1270.

28. Hwang Y, Oh J. Relationship between depression, anxiety, stress, and health-related quality of life in adults with and without chronic diseases: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jan 12;103(2):e36967.

29. Lushchak O, Velykodna M, Bolman S, Strilbytska O, Berezovskiy V, Storey KB. Prevalence of stress, anxiety, and symptoms of post-traumatic stress disorder among Ukrainians after the first year of Russian invasion: a nationwide cross-sectional study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Nov 6;36:100773.

30. Yevdokimova OO, Kharchenko VB, Zhdanova IV, Liaska OP, Makarova OP, Mokhorieva OM, Sarbiei YV. Dynamics of components of physical and mental health of law enforcement officers during the period of martial law. *Wiad Lek*. 2024;77(6):1174-1180.

31. Hartono SP, Chatrath S, Aktas O et al. Interventions for anxiety and depression in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14:8844.

Отримано/Received 04.09.2024

Рецензовано/Revised 18.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2024

Information about authors

Liudmyla V. Konovalenko, dermatovenerologist, allergologist, PhD-student at the Department of Dermatovenerology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dermatology@i.ua; <https://orcid.org/0009-0009-3444-8499>

Oleksandr I Litus, MD, DSc, PhD, Professor, Head of Department of Dermatovenerology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Shupyk National Healthcare University, Kyiv, Ukraine; e-mail: litusukraine@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5947-8680>

Sergii V. Konovalenko, PhD, Research Fellow at the Department of tumor process monitoring and therapy design, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: servlakon@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9212-9255>

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.

L. Konovalenko¹, O. Litus¹, S. Konovalenko²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The phenomenon of neurological components prevalence in influencing the quality of life of patients with the atopic dermatitis and allergic contact dermatitis overlap syndrome in modern realities

Abstract. Background. Over the last decade, the incidence of atopic dermatitis (AD) has increased significantly and reaches from 5 to 20 % in different countries, which is obviously related to the improvement of the diagnostic algorithm. According to modern data, the course of AD has significantly worsened despite the improvement of comprehensive treatment methods. To a certain extent, this may be due to the presence of a comorbid condition, or overlap syndrome, of AD and allergic contact dermatitis (ACD). The purpose was to develop a scale for assessing the quality of life of patients with the AD and ACD overlap syndrome based on an integrated questionnaire and to evaluate the neurological component of the course of the disease. **Materials and methods.** Based on the analysis of world publications over the past 5 years, the authors developed a questionnaire that considers the main components of the quality of life of patients with the AD + ACD overlap syndrome, and for its designation, they proposed the Latin abbreviation QLI-OS-AD/ACD-2024 (Quality of Life Index Overlap-Syndrome Atopic Dermatitis/Allergic Contact Dermatitis-2024). It is proposed to evaluate the results of the questionnaire based on the score: 0–7 — overlap syndrome of AD and ACD does not significantly affect the quality of life, 8–14 — significantly affects and 15–20 — significantly worsens the quality of life. **Results.** From the selected cohort, 16 (29.1 %) patients, according to the results of

the survey, received a total score from 1 to 7 points and characterized the impact of the disease on their quality of life as not significant, 32 (58.2 %) assessed the impact of the AD and ACD overlap syndrome as substantial, having from 8 to 14 points. The quality of life significantly worsened in 7 (12.7 %) patients who received a total score of 15 to 20 points. It was found that the greatest influence in the quality of life panel is exerted by the overlap syndrome on the quality of sleep and cognitive functions: a negative impact on sleep was noted by a total of 42 (76.4 %) participants, of which in 31 (56.4 %) — sometimes and in 11 (20.0 %) — always; deterioration of memory and attention was recorded in 43 (78.2 %) cases, of which in 35 (63.6 %) — sometimes and in 8 (14.5 %) — always. **Conclusions.** The QLI-OS-AD/ACD-2024 questionnaire makes it possible to assess the degree of the AD and ACD overlap syndrome influence on the quality of life of dermatological patients, and the detection of the neurological component prevalence phenomenon in the negative impact on the quality of life allows patients to be referred to a neurologist in a timely manner and to develop an adequate approach to the comprehensive treatment of the AD and ACD overlap syndrome.

Keywords: atopic dermatitis; allergic contact dermatitis; overlap syndrome; QLI-OS-AD/ACD-2024 questionnaire; quality of life; neurological manifestations

УДК 616.831-005.1:616.89

Кузнєцов В.В.¹, Глазовська І.І.², Кузнєцова А.В.³, Кобиш О.М.¹¹ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна²ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ, Україна³Національний університет «Києво-Могилянська академія», м. Київ, Україна

Оцінка ефективності застосування нейровазопротекторного комплексу Аксональ у пацієнтів з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань

Резюме. У статті наведено аналіз динаміки когнітивних функцій, показників церебральної гемодинаміки (за даними ультразвукового дослідження магістральних артерій голови та шиї), біоелектричної активності головного мозку (за даними ЕЕГ) у хворих з хронічною ішемією мозку на фоні курсового (60 днів) прийому препарату Аксональ, а також порівняльний аналіз динаміки цих показників з монопрепаратами цитиколіну та гінкго білоби в еквівалентних дозах при цьому діагнозі. У результаті проведених комплексних клінічних досліджень було встановлено позитивний вплив препарату Аксональ на функціональний стан центральної нервової системи в осіб з легкими та помірно вираженими когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань. Препарат продемонстрував свою ефективність у стабілізації когнітивних та психічних функцій пацієнтів, поліпшував церебральну гемодинаміку в окремих судинах каротидного басейну, що виражалось у статистично вірогідному збільшенні зниженої до лікування лінійної систолічної швидкості кровотоку у внутрішніх сонних та середніх мозкових артеріях, поліпшенні венозного відтоку, гармонізував біоелектричну активність головного мозку, знижуючи інтенсивність в діапазоні повільних ритмів на фоні збільшення інтенсивності альфа-ритму та тенденції до збільшення його частоти. Також було проведено порівняльний аналіз ефективності застосування при хронічній ішемії мозку комплексу Аксональ та монопрепаратів гінкго білоби та цитиколіну. Відмічена стійка тенденція щодо кращої динаміки когнітивних показників, біоелектричної активності та гемодинаміки головного мозку при застосуванні Аксональ порівняно з монотерапією гінкго білобою та цитиколіном в еквівалентних добових дозуваннях (гінкго білоба 160 мг, цитиколін 1000 мг).

Ключові слова: Аксональ; комплекс цитиколіну та гінкго білоби; судинна патологія головного мозку; хронічна ішемія головного мозку; когнітивні функції; вазопротекція; нейропротекція

Вступ

Цереброваскулярна патологія є однією з основних причин смертності та інвалідизації населення в багатьох країнах світу. За даними експертів ВОЗ, через старіння населення планети і збільшення поширеності різних факторів ризику, як-от артеріальна гіпертензія,

цукровий діабет, гіперхолестеринемія, куріння, ожиріння, гіподинамія, стрес, частка цієї патології буде тільки зростати. За останні 20 років кількість хворих з різними формами цереброваскулярних захворювань в Україні зросла в два рази і становить більше ніж 3 млн людей. У структурі цереброваскулярних захворювань в Україні

більше ніж 90 % належить хронічним порушенням мозкового кровообігу або дисциркуляторній енцефалопатії (хронічній ішемії мозку (ХІМ)) [1, 2].

Дисциркуляторна енцефалопатія (хронічна ішемія мозку) — це поступові прогресуючі органічні зміни мозкової тканини внаслідок хронічної мозкової судинної недостатності, зумовленої різними судинними захворюваннями. Майже половина усіх випадків ХІМ реєструються у людей працездатного віку, хоча частота її збільшується при старінні у пацієнтів 44–60 років. Патогенетичне значення в розвитку ХІМ має стан хронічного психоемоційного стресу, порушення харчування і способу життя, артеріальна гіпертензія тощо, які призводять до розвитку нейрометаболічних порушень на рівні нейронів головного мозку, тобто змін, характерних для старіння мозку [3].

На першій стадії захворювання характерні суб'єктивні розлади у вигляді головного болю і відчуття важкості в голові, загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, емоційної лабільності, дратівливості, зниження пам'яті і уваги, запаморочення, нестійкості при ходьбі, порушення сну. Вогнищева неврологічна симптоматика в цій стадії проявляється рефlekсами орального автоматизму, слабкістю конвергенції, часом анізорефлексією. Якщо не почата вчасна адекватна терапія, то захворювання може переходити на наступну стадію і призводить до розвитку органічної неврологічної симптоматики, деменції, паркінсонізму.

Лікування пацієнтів з ХІМ комплексне та включає поряд з медикаментозною терапією і корекцію факторів ризику (відмова від куріння, дієта, оптимальне фізичне навантаження, строгий контроль артеріального тиску, лікування супутніх захворювань). На сьогодні в терапії дисциркуляторної енцефалопатії (ХІМ) як в Україні, так і в Європі широко застосовується екстракт листя гінкго білоби. Як лікарський препарат екстракт листя гінкго білоби вперше введено в клінічну практику німецькою фармацевтичною компанією «Доктор Вільмар Швабе» в 1965 році [4, 5].

Флавоноїдні глікозиди мають широкий спектр ефектів: антиоксидантний, вазоактивний, антиатеросклеротичний, мембраностабілізуючий і нейромедіаторний (стимулює активність холінергічної і катехоламінінергічної систем). Терпенові трилактони мають антиоксидантну активність, крім того, інгібують фактор активації тромбоцитів і мають протиішемічну активність.

З антиоксидантною тісно пов'язана мембраностабілізуюча дія екстракту гінкго білоби, яка полягає в нормалізації параметрів мікров'язкості нейрональних мембран [6]. Існує взаємозв'язок між підвищеним ступенем мікров'язкості мембран та зниженням когнітивного функціонування [7]. Вплив на мікров'язкість нейрональних мембран реалізується як через зниження активності вільнорадикальних процесів, так і через ацетилхолінопосередковану активацію синтезу мембранних фосфоліпідів [8].

Вазоактивний ефект гінкго білоби пов'язують зі здатністю флавоноїдних глікозидів інгібувати фосфодієстеразу, що призводить до накопичення цГМФ у

гладком'язових клітинах артеріол і зниження тону судин [9]. У низці досліджень показано, що екстракт гінкго білоби більшою мірою впливає на спазмовані артеріоли, тому не викликає ефекту обкрадання [9]. В експерименті також було показано, що екстракт гінкго білоби має протиапоптозну дію [10]. Додавання його до культур нервових клітин збільшувало їх життєздатність і знижувало як спонтанний, так і індукований апоптоз. Крім того, екстракт гінкго білоби має протинабрякову дію за рахунок поліпшення кровотоку та тканинного дихання, а також венотонічного ефекту [5, 10].

Також відомо про здатність екстракту гінкго білоби дозозалежно збільшувати кількість ендотеліальних клітин-попередників та сприяти їх проліферативній, міграційній, адгезивній та (*in vitro*) васкулогенезній здатності [11]. Екстракт гінкго білоби є екзогенним активатором гемоксигенази-1 (НО-1), який, як передбачається, поліпшує відновлення судин; екстракт гінкго білоби здатний активувати ранні та пізні ендотеліальні клітини-попередники, пригнічувати міграцію гладком'язових клітин-попередників та поліпшувати відновлення судин *in vivo* після механічної травми шляхом активації НО-1, що передбачає потенційну роль фармакологічних активаторів НО-1, як-от екстракт гінкго білоби, для захисту судин при атеросклеротичних захворюваннях [12].

Загальновідомою є також дія гінкго білоби на холінергічну систему та передачу нервового імпульсу, а саме — збільшення зворотного захоплення холіну в синапсах та підвищення щільності М-холінорецепторів у корі і гіпокампі [13].

Таким чином, основні механізми дії гінкго білоби:

- антиоксидантний (блокує розвиток вільних радикалів, активує ферменти антиоксидантних систем організму);
- антигіпоксантний (підвищує стійкість нейронів до гіпоксії);
- мембраностабілізуючий;
- нейромедіаторний (стимулює активність холінергічної і катехоламінінергічної систем);
- вазорегулюючий (нормалізує процеси мікроциркуляції, зменшує капілярну проникність, підвищує венозний тонус);
- антиагрегантний (стабілізує мембрани еритроцитів, зменшує агрегацію тромбоцитів);
- протиапоптозний (знижує спонтанний і індукований апоптоз);
- ендотеліопротекторний.

Фармакологічні ефекти цитиколіну можна умовно розділити на три групи: мембранопротекторні, нейромедіаторні та судинні. Мембранопротекторна дія реалізується завдяки активації біосинтезу основних компонентів клітинних мембран (фосфатидилхоліну, кардіоліпіну та сфінгомієліну), зниженню активності фосфоліпази А, відновленню роботи $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ ази за рахунок антиоксидантних ефектів (синтезу глутатіону), поліпшення тканинного дихання (активації цитохромоксидази) [14–17]. Нейромедіаторні та нейропластичні ефекти цитиколіну обумовлені підвищен-

ням біосинтезу ацетилхоліну, адже цитиколін є ендogenous джерелом холіну. А здатність цитиколіну відновлювати активність ацетилхолінестерази гіпокампа та насосів Na^+/K^+ сприяє поліпшенню характеристик пам'яті. Також цитиколін вважається неспецифічним інгібітором фосфоліпази А2 на внутрішньоклітинному рівні [18].

Вищенаведені антиоксидантні та біоенергетичні ефекти реалізують комплексну нейропротекторну дію цитиколіну [9].

Сучасний арсенал комбінованих нейротропних засобів поповнився ще однією ефективною комбінацією. З точки зору обґрунтування можливості раціональної медикаментозної терапії порушень мозкового кровообігу першорядне значення мають венозна недостатність, з одного боку, та патологічна вазоконстрикція — з іншого. Тому корекція всього комплексу дисфункцій системи мозкового кровообігу, переважно на рівні мікроциркуляції, тобто запобігання спазму судин, поліпшення венозного відтоку тощо, а також нормалізація гемореологічних показників є основними напрямками терапії ішемічних станів.

На практиці часто доводиться стикатися з не виправданою поліпрагмазією, особливо у пацієнтів літнього та геріатричного віку, що само по собі небажано. У рідкісних випадках пацієнтам можуть призначати до 5–10 і більше препаратів з різними механізмами дії (наприклад, ноотропи, вазотропи, вазопротектори) одночасно, що призводить до цілої низки негативних ефектів: збільшення кількості побічних ефектів, неконтрольованості режиму лікування, посилення відомих побічних ефектів і виникнення непередбачуваних ускладнень. Спроби оптимізувати медикаментозну терапію неврологічних і психосоматичних захворювань призвели до розробки комплексних препаратів, що містять два і більше компоненти з різними механізмами дії. Ці препарати по-різному впливають на патогенез і клінічні прояви окремих хворобливих станів. Основними перевагами таких комбінованих препаратів є:

1. Можливість використання перевірених ефективних комбінацій біологічно активних речовин в одній лікарській формі.

2. Зменшення поліпрагмазії зі збереженням або поліпшенням терапевтичної ефективності.

3. Посилення компліаєнсу.

4. Підвищення економічної доступності лікування.

Водночас на українському фармацевтичному ринку недостатньо комплексних препаратів, що поєднують мембранопротекторну, холінергічну та вазопротекторну дію, етіологічно виправдану при дисфункції ЦНС при ішемічних захворюваннях [1]. Єдиний препарат із нейропротекторним та вазопротекторним механізмом дії може мати ширші клінічні та фармакологічні ефекти.

Згідно з вищеописаними властивостями цитиколіну та гінкго білоби їх синергетичний ефект в нейровазопротекторному комплексі Аксональ дозволяє очікувати більш виражені ефекти порівняно з монопрепаратами, а саме:

- значне підвищення кількості міжнейронних зв'язків;

- прискорення відновлення когнітивних і неврологічних функцій;

- поліпшення більшості порушених функцій.

Ця особливість суттєво вирізняє Аксональ серед інших нейро- і вазотропних препаратів, реалізуючи концепцію «два в одному».

Схема дозування нейровазопротекторного комплексу Аксональ гнучка — по 1–3 капсули на добу, залежно від вираженості клінічних симптомів, наявності супутніх захворювань та фармакотерапії. Це підвищує комплаєнс, що є особливо важливим для пацієнтів із порушеннями пам'яті, та зменшує ризик поліпрагмазії. Найбільш вживаним дозуванням є 1 капсула двічі на день, що дозволяє отримати 1000 мг цитиколіну та 160 мг гінкго білоби. При прийомі трьох капсул на добу рекомендовано приймати 2 капсули вранці та 1 капсулу до 18:00.

Рекомендується приймати Аксональ протягом не менше ніж 2 місяці з можливістю продовження, зважаючи на динаміку клінічних ефектів та переносимість. Комплекс протипоказаний лише у випадку індивідуальної непереносимості його компонентів, а також під час вагітності та годування груддю, що свідчить про мінімальні обмеження щодо його використання.

Мета: вивчення впливу Аксональ (комбінація цитиколіну та гінкго білоби) на функціональний стан ЦНС у пацієнтів з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань, а також порівняння його впливу з монопрепаратами цитиколіну та гінкго білоби в еквівалентних дозах при аналогічних станах.

Матеріали та методи

30 пацієнтів (13 чоловіків та 17 жінок), 65 ± 10 років, із синдромом легких або помірних когнітивних порушень при цереброваскулярних захворюваннях (артеріальній гіпертензії, церебральному атеросклерозі), які отримували препарат Аксональ по 1 капсулі 2 рази на добу впродовж 60 днів.

Легкі когнітивні порушення — зниження когнітивних здібностей порівняно з більш високим преморбідним рівнем індивідуума, яке формально залишається в межах середньостатистичної вікової норми або відхиляється від неї незначно. Зазвичай відображається у скаргах хворого, але не привертає уваги оточуючих, не викликає труднощів у повсякденному житті.

Помірні когнітивні порушення — зниження когнітивних здібностей, що явно виходить за межі вікової норми. Відображаються у скаргах індивідуума і привертають до себе увагу оточуючих. Не призводять до суттєвих труднощів у повсякденному житті, хоча можуть перешкоджати більш складним видам інтелектуальної активності.

До та після лікування усі пацієнти проходили комплексне дослідження, що включало:

- клініко-неврологічний огляд;

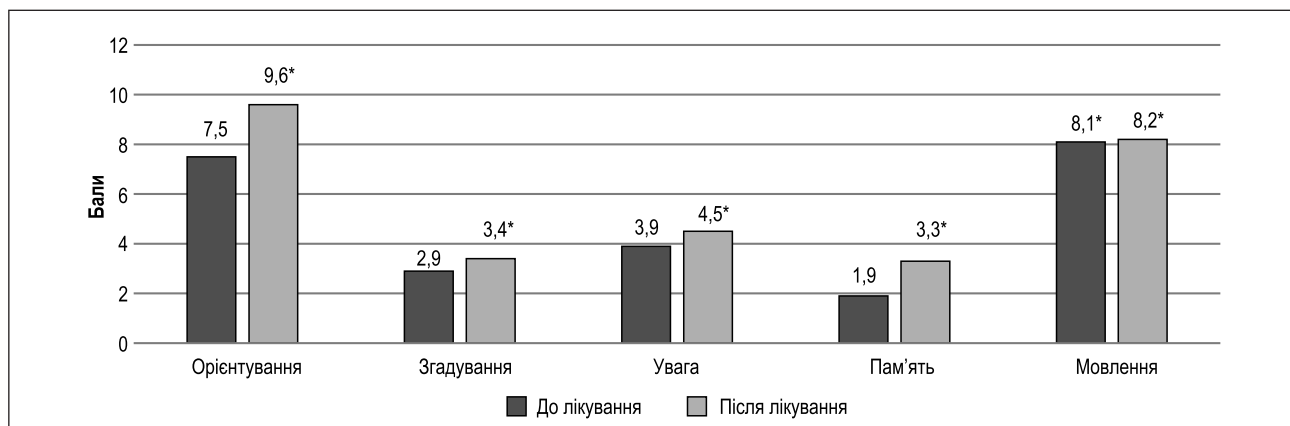


Рисунок 1. Динаміка субшкал тесту MMSE під впливом Аксональ (бали), агреговані дані 30 пацієнтів
 Примітка: * – статистично вірогідна відмінність, $p < 0,05$.

— нейропсихологічне обстеження (з оцінкою психічного статусу);

— ультразвукове дослідження судин голови та ший (Toshiba Aplio 300) з визначенням лінійної систолічної швидкості кровотоку, індексів периферичного опору в загальних сонних, внутрішніх сонних, хребтових, середніх мозкових, задніх мозкових артеріях, у базиллярній артерії;

— аналіз біоелектричної активності головного мозку на 16-канальному електроенцефалографі (Neurofax EEG-1100, Nikon Kohden, Японія).

Оцінка когнітивних функцій та психологічного стану проводилась за допомогою:

- шкали дослідження психічного статусу (MMSE);
- Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA);
- госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS);
- шкали «Батарея лобної дисфункції»;
- тесту оцінки стану здоров'я (RHQ-15);
- геронтологічної шкали депресивності.

Останнім етапом було проведення порівняльного аналізу отриманих результатів з результатами попередньо проведених досліджень з монопрепаратами цитиколіну та гінкго білоби в еквівалентних дозах (шкали-опитувальники, ЕЕГ, УЗД (дуплексне сканування

магістральних судин ший та голови) при аналогічній патології в еквівалентних групах.

Усі обстеження проводилися до початку лікування та через 60 днів.

Критерії виключення:

- деменція;
- депресія;
- гострий коронарний синдром в анамнезі;
- серцева недостатність;
- ТЕЛА;
- вроджені та ревматичні вади серця;
- міастенія гравіс;
- тиреотоксикоз;
- гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі протягом трьох місяців до включення в дослідження.

Результати та обговорення

Аналіз динаміки загального стану хворих та окремих показників психоемоційних та мнестичних функцій після прийому препарату Аксональ продемонстрував зменшення частоти та інтенсивності головного болю, загальної слабкості, запаморочення, поліпшення сну та настрою. Також поліпшувалася увага, пам'ять та інші показники психічного здоров'я, що підтверджу-

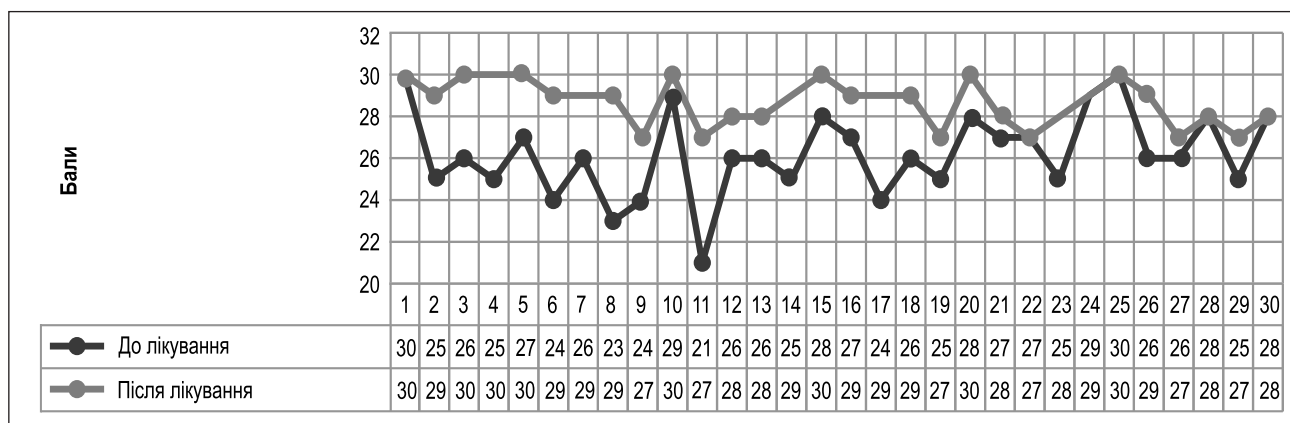


Рисунок 2. Шкала дослідження психічного статусу MMSE, пацієнти від 1-го до 30-го

валось даними тесту MMSE: у хворих статистично вірогідно ($p < 0,05$) поліпшилась орієнтація (до лікування $7,50 \pm 0,01$, після $9,60 \pm 0,04$), згадування (до лікування $2,90 \pm 0,01$, після $3,40 \pm 0,02$), увага ($3,90 \pm 0,02$ та $4,50 \pm 0,01$ відповідно), пам'ять (до лікування $1,90 \pm 0,02$, після $3,30 \pm 0,01$), мовлення (до лікування $8,10 \pm 0,02$, після $8,20 \pm 0,03$) (рис. 1).

Отримані результати дослідження вказують на позитивну динаміку когнітивних функцій.

Збільшення балів за загальною шкалою MMSE свідчить про поліпшення когнітивних функцій (рис. 2). Пацієнти продемонстрували поліпшення здатності до орієнтації в часі та просторі, поліпшення уваги, пам'яті, мовлення та візуально-конструктивних здібностей.

Стабілізація показників вказує на відсутність негативного впливу на когнітивні функції.

Також знижувався рівень депресивних симптомів (до лікування $9,9 \pm 0,03$, після $7,5 \pm 0,02$) за даними геронтологічної шкали депресивності (рис. 3).

Підвищення результатів тесту MoCA (рис. 4) у більшості пацієнтів свідчить про поліпшення їхніх когнітивних здібностей. Це включає поліпшення пам'яті, уваги, орієнтації в просторі та часі, мовлення та інших важливих когнітивних функцій.

Щодо пацієнтів, у яких результати залишилися на тому ж рівні, але все ще в межах норми, можна дійти висновку про стабілізацію їхнього когнітивного стану. Терапія допомогла запобігти подальшому погіршенню когнітивних функцій.

Отримані результати дослідження за шкалою HADS вказали на значне поліпшення психологічного стану пацієнтів після прийому препарату.

Зокрема, сильне зниження показників за шкалою тривоги свідчить про ефективність препарату щодо зменшення відчуття тривоги, напруження та страху (рис. 5).

Стабільне нульове значення або значне зниження показників за шкалою депресії вказало на те, що препарат також ефективний у боротьбі з депресивними симптомами або здатний запобігати їх розвитку (рис. 6).

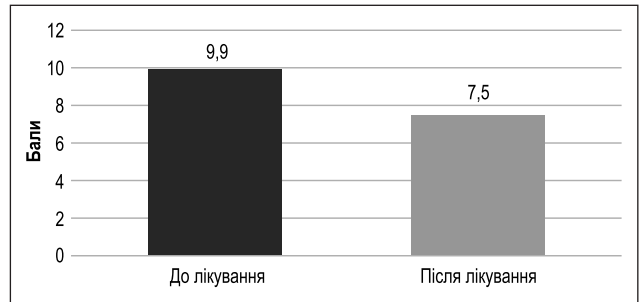


Рисунок 3. Динаміка показників геронтологічної шкали депресивності під впливом Аксональ (бали), агреговані дані 30 пацієнтів

Отримані результати дослідження за шкалою «Батарея лобної дисфункції» вказують на позитивну динаміку когнітивних функцій, зокрема тих, що пов'язані з лобними частками мозку. Збільшення або збереження максимальних балів свідчить про поліпшення виконавчих функцій (рис. 7). Пацієнти продемонстрували поліпшення здатності до планування, прийняття рішень, гнучкості мислення, контролю імпульсів та інших складних когнітивних процесів, які асоціюються з лобними частками.

Стабілізація показників на високому рівні вказує на безпечність препарату та відсутність негативного впливу на когнітивні функції.

Зменшення балів за шкалою PHQ-15 вказує на те, що більшість пацієнтів відчували поліпшення свого стану здоров'я. Це може свідчити про ефективність препарату у поліпшенні загального самопочуття (рис. 8).

У результаті проведеного нейропсихологічного обстеження було виявлено позитивну динаміку когнітивних функцій пацієнтів, що оцінювалась за шкалами MoCA та MMSE. У більшості учасників спостерігалось поліпшення пам'яті, уваги, орієнтації в просторі та часі, що свідчить про ефективність застосованого препарату. Крім того, за допомогою шкал HADS та «Батарея лобної дисфункції» було відзначено значне зниження рівнів тривоги та депресії, а також поліпшення виконавчих функцій. Результати за опитувальником здоров'я пацієнтів

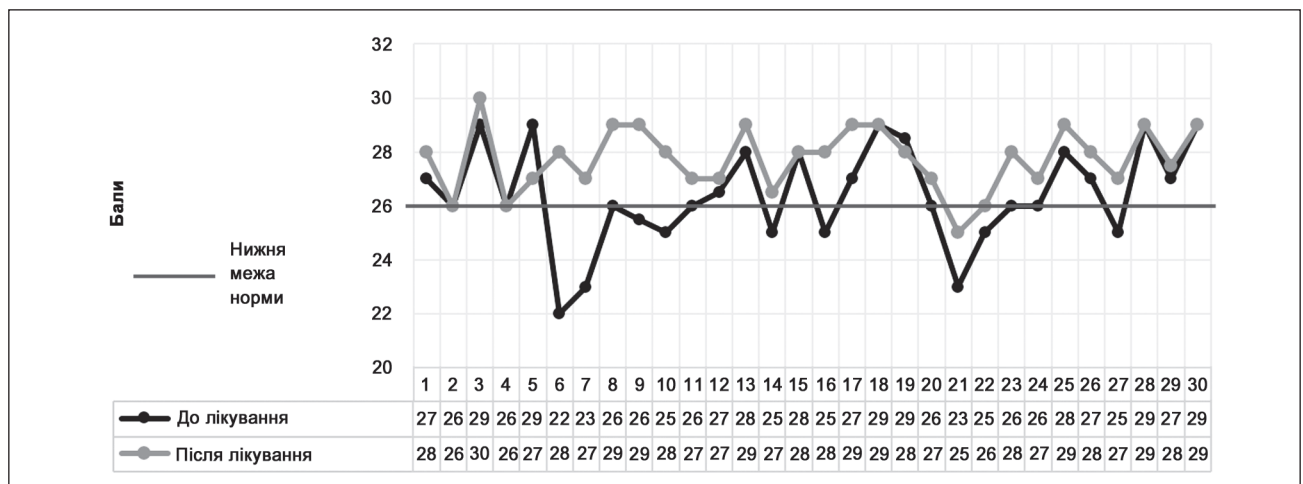


Рисунок 4. Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), пацієнти від 1-го до 30-го

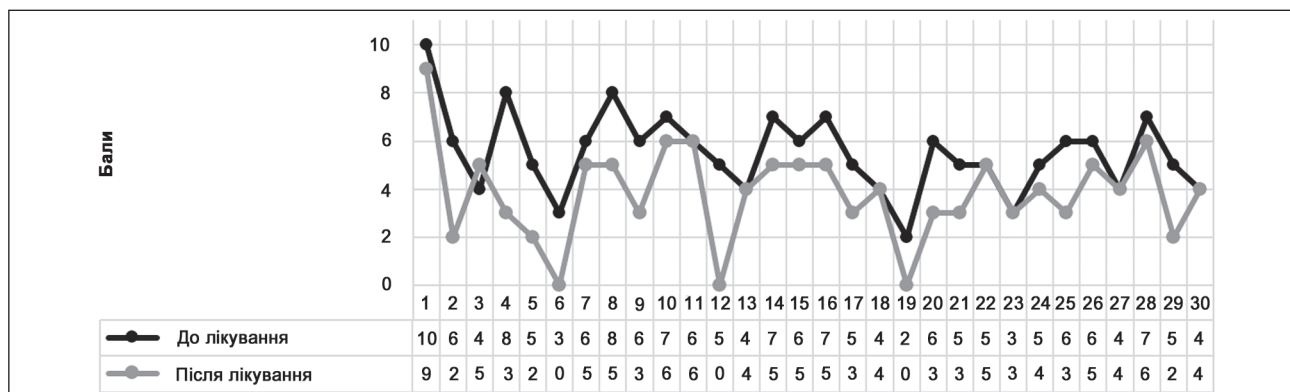


Рисунок 5. Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS) для виключення депресії при скринінгу. Оцінка динаміки тривоги, пацієнти від 1-го до 30-го

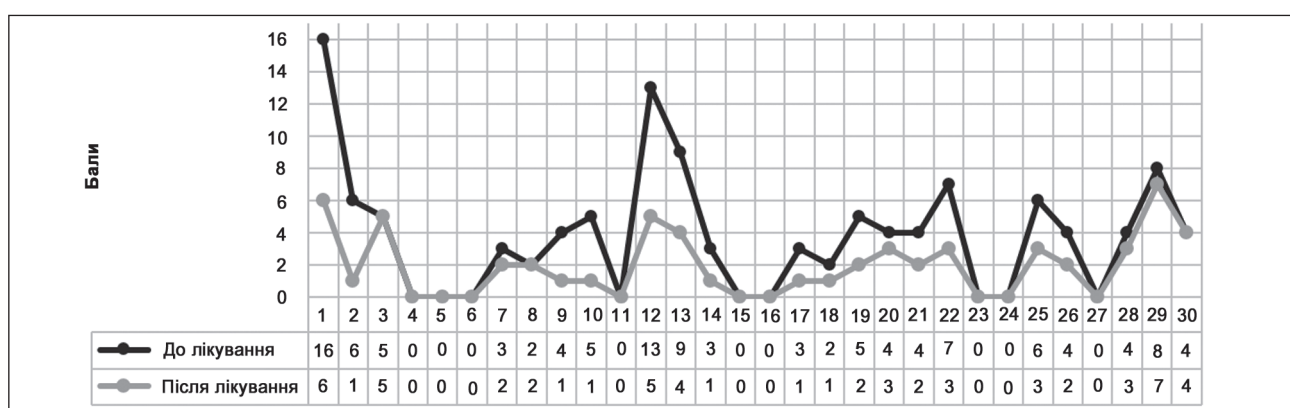


Рисунок 6. Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS) для виключення депресії при скринінгу. Оцінка динаміки депресії, пацієнти від 1-го до 30-го

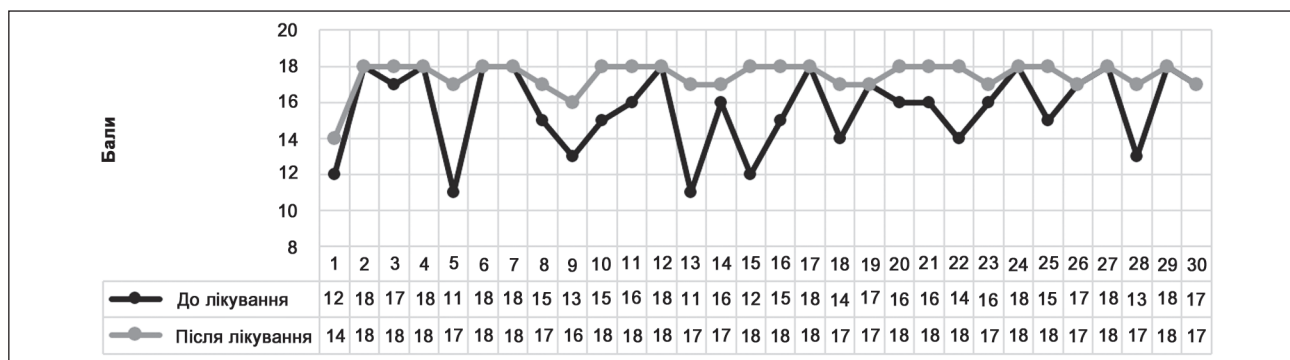


Рисунок 7. Шкала «Батарея лобної дисфункції», пацієнти від 1-го до 30-го

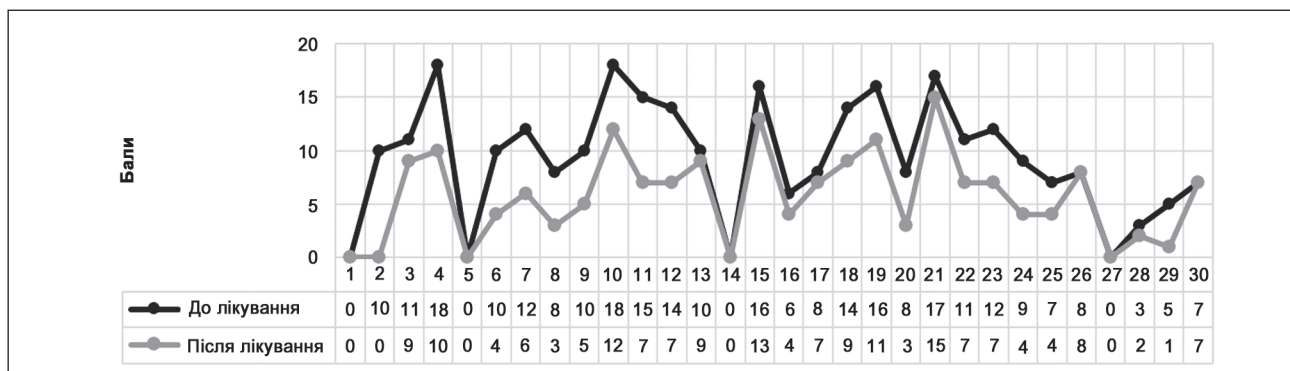


Рисунок 8. Тест оцінки якості життя (PHQ-15), пацієнти від 1-го до 30-го

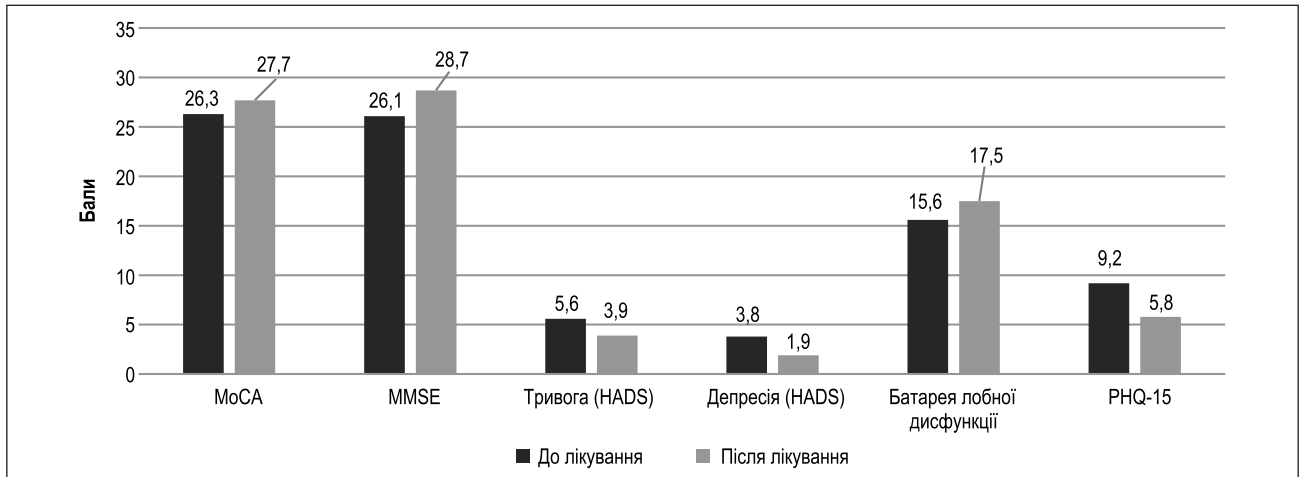


Рисунок 9. Висновок за результатами нейропсихологічного обстеження щодо динаміки функцій, агреговані дані 30 пацієнтів

ента (PHQ-15) підтвердили загальне поліпшення самопочуття пацієнтів. Таким чином, препарат показав свою ефективність у стабілізації та поліпшенні когнітивних і психічних функцій пацієнтів (рис. 9).

За даними УЗД голови та шиї, у досліджуваних пацієнтів після прийому Аксональ упродовж 60 днів поліпшувалася церебральна гемодинаміка в окремих судинах каротидного басейну (табл. 1). Так, під впливом препарату Аксональ у хворих статистично вірогідно збільшилася лінійна систолічна швидкість кровотоку у внутрішніх сонних та середніх мозкових артеріях обох каротидних басейнів, яка була знижена до початку лікування. Також слід відмітити, що у більшості пацієнтів (83,3 %) до лікування препаратом Аксональ відмічались ознаки венозної дисциркуляції (перевантажені вени Галена і Розенталя), після лікування ознаки незначної венозної дисциркуляції реєструвалися тільки у 17,7 % пацієнтів.

Курсовий прийом Аксональ у пацієнтів з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань справляв регулюючий вплив на мозковий кровообіг, збільшивши знижену

лінійну систолічну швидкість кровотоку в симетричних внутрішніх сонних та середніх мозкових артеріях на 4–13 %.

Аналіз структури біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань після курсового прийому препарату Аксональ показав, що останній викликає реорганізацію частотно-амплітудних параметрів ЕЕГ: посилює інтенсивність альфа-ритму та знижує діапазон повільних ритмів (дельта та тета) (рис. 10).

Так, у хворих з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань прийом препарату Аксональ протягом 60 діб статистично вірогідно ($p < 0,05$) збільшив інтенсивність альфа-ритму в лобній, центральній, скроневій та потиличній ділянках на фоні тенденції до збільшення частоти альфа-ритму переважно в потиличній ділянці мозку (табл. 2 та рис. 10).

ЕЕГ-портрети динаміки повільних ритмів мають півкульові особливості. У правій півкулі інтенсивність дельта-ритму статистично вірогідно ($p < 0,05$)

Таблиця 1. Динаміка лінійної систолічної швидкості кровотоку (ЛСШК) в судинах каротидного та вертебробазиллярного басейнів під впливом Аксональ, см/с

Судина	Судини правого каротидного і вертебробазиллярного басейнів			Судини лівого каротидного і вертебробазиллярного басейнів		
	До лікування	Після лікування	%	До лікування	Після лікування	%
ЗагСА	66,2 ± 1,5	71,1 ± 1,6	7,4	73,2 ± 1,5	81,1 ± 1,6	10,7
ВСА	60,2 ± 1,4	68,6 ± 1,5*	13,9	60,2 ± 1,6	66,2 ± 1,7*	9,9
ХА	37,9 ± 1,5	39,8 ± 1,8	5,0	40,1 ± 1,5	43,1 ± 1,4	7,4
СМА	88,9 ± 1,7	96,4 ± 1,6*	8,4	90,6 ± 1,5	95,8 ± 1,6*	5,7
ЗМА	50,2 ± 1,5	54,1 ± 1,4	7,7	50,2 ± 1,6	54,5 ± 1,8	8,5
БА	56,7 ± 1,6	59,2 ± 1,3	4,4			

Примітки: загальні сонні (ЗагСА), внутрішні сонні (ВСА), хребтові (ХА), середні мозкові (СМА), задні мозкові (ЗА), базиллярні (БА) артерії; * – статистично вірогідна відмінність, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Динаміка альфа-ритму під впливом Аксональ, мкВ

Ділянка	Права півкуля		Ліва півкуля	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лобна	1,26 ± 0,07	1,67 ± 0,01*	1,28 ± 0,07	1,69 ± 0,02*
Центральна	1,31 ± 0,08	1,83 ± 0,02*	1,34 ± 0,02	1,84 ± 0,02*
Скронева	0,99 ± 0,04	1,53 ± 0,001*	1,10 ± 0,05	1,570 ± 0,001*
Потилична	1,45 ± 0,06	2,33 ± 0,03*	1,46 ± 0,08	2,30 ± 0,03*

Примітка: * — статистично вірогідна відмінність, $p < 0,05$.

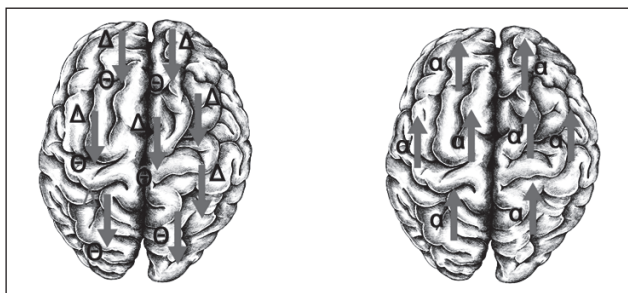


Рисунок 10. Динаміка інтенсивності основних ритмів ЕЕГ у хворих на хронічну ішемію мозку на тлі цереброваскулярних захворювань під впливом курсового прийому Аксональ 60 діб

знижується у лобній (до лікування $1,20 \pm 0,07$, після $0,75 \pm 0,01$ мкВ), центральній ($1,10 \pm 0,07$ та $0,71 \pm 0,01$ мкВ відповідно), скроневій (до лікування $0,94 \pm 0,06$, після $0,71 \pm 0,07$ мкВ) та потиличній (до лікування $1,10 \pm 0,04$, після $0,76 \pm 0,05$ мкВ) ділянках, у лівій півкулі — тільки в лобній (до лікування $1,04 \pm 0,06$, після $0,84 \pm 0,02$ мкВ), центральній (до лікування $0,96 \pm 0,03$, після $0,87 \pm 0,01$ мкВ), скроневій (до лікування $0,82 \pm 0,03$, після $0,69 \pm 0,01$ мкВ) ділянках.

Інтенсивність в діапазоні **тета-ритму** під впливом Аксональ вірогідно ($p < 0,05$) знизилася тільки в правих лобних (до лікування $1,10 \pm 0,02$, після $0,81 \pm 0,01$ мкВ), центральній (до лікування $0,98 \pm 0,03$, після $0,86 \pm 0,01$ мкВ), скроневій (до лікування $0,74 \pm 0,03$, після $0,62 \pm 0,02$ мкВ) та потиличній (до лікування $0,96 \pm$

$\pm 0,01$, після $0,82 \pm 0,01$ мкВ) ділянках та в лівій потиличній ділянці (до лікування $0,92 \pm 0,02$, після $0,79 \pm 0,01$ мкВ).

Таким чином, аналіз динаміки ЕЕГ у хворих з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань дозволив виявити гармонізуючий вплив препарату Аксональ на біоелектричну активність головного мозку: зниження інтенсивності в діапазоні повільних ритмів на фоні збільшення інтенсивності альфа-ритму та тенденцію до збільшення частоти альфа-ритму, що свідчить про об’єктивне поліпшення метаболічної активності мозку.

Також було проведено **порівняльний аналіз динаміки когнітивних показників, біоелектричної активності та показників гемодинаміки головного мозку під впливом 2-місячного застосування Аксональ з аналогічними дослідженнями монопрепаратів гінкго білоби та цитиколіну, що були проведені нами раніше за таким же дизайном.** Відмічена стійка тенденція більшого поліпшення показників під впливом препарату Аксональ порівняно як з монотерапією гінкго білобою, так і цитиколіном в еквівалентних добових дозуваннях (гінкго білоба 160 мг, цитиколін 1000 мг), що відображено на рис. 11–13.

Результати 2-місячних спостережень дозволили виявити перевагу позитивної терапевтичної динаміки Аксональ порівняно з монотерапією гінкго білобою та цитиколіном, що дозволяє рекомендувати пацієнтам з ХІМ проведення курсу прийому Аксональ від 60 діб.

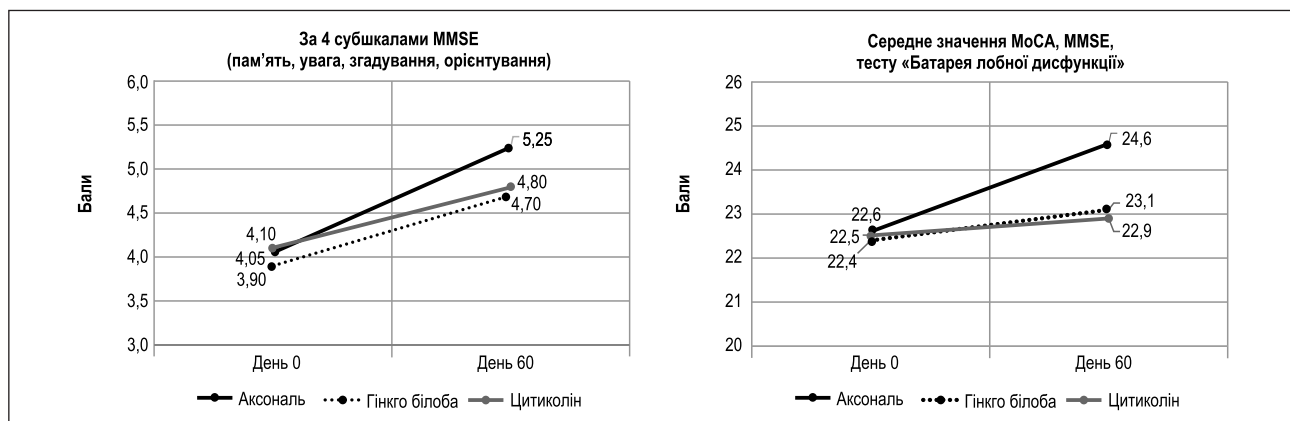


Рисунок 11. Динаміка середніх значень суми показників когнітивних функцій на фоні 2-місячного прийому Аксональ, гінкго білоби, цитиколіну

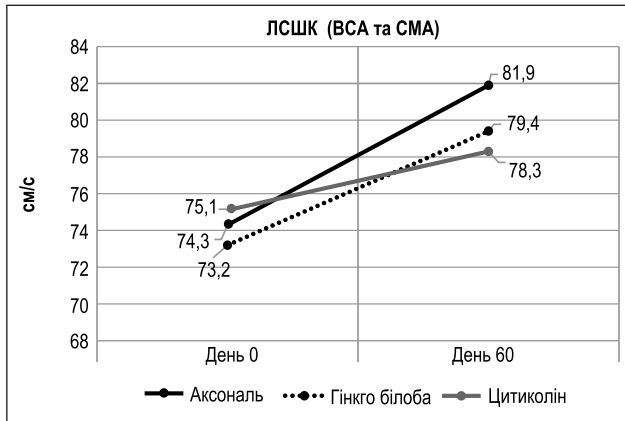


Рисунок 12. Динаміка середніх значень суми показників ЛСШК (с/с) у судинах каротидного та вертебробазиллярного басейнів на фоні прийому Аксональ, гінкго білоби, цитиколіну

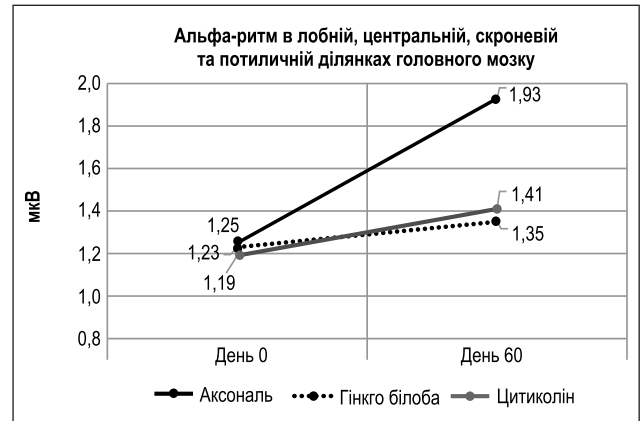


Рисунок 13. Динаміка середнього значення суми показників біоелектричної активності головного мозку (мкВ) на фоні прийому Аксональ, гінкго білоби, цитиколіну

Таким чином, у результаті проведених комплексних клінічних досліджень було встановлено позитивний вплив препарату Аксональ на функціональний стан центральної нервової системи у пацієнтів з легкими та помірно вираженими когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань. Аксональ вірогідно поліпшував усі компоненти когнітивної сфери: орієнтацію, увагу, обробку інформації, логічне мислення, пам'ять. Крім того, усував немотивовані коливання настрою, поліпшував загальне самопочуття, самооцінку та якість життя.

Полімодальність дії Аксональ дозволяє рекомендувати його широке застосування при багатьох захворюваннях в неврології. Прийом препарату Аксональ у пацієнтів з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань поліпшує функціональний стан ЦНС, що характеризується поліпшенням психоемоційного стану, церебральної гемодинаміки, венозного відтоку та позитивною реорганізацією біоелектричної активності головного мозку. Слід відмітити, що ці ефекти отримані після застосування Аксональ впродовж 2 місяців, що свідчить про його ефективність при відносно короткому курсі терапії.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Кузнецова С.М., Шулъженко Д.В. Екстракт гінкго білоби в стратегії лікування хронічних судинних захворювань головного мозку. *Міжнар. неврол. журн.* 2015. № 2. С. 109-115.
- Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапишина І.А. Білобил Інтенс в лікуванні хворих з дисциркуляторною енцефалопатією, ускладненою атеросклерозом та артеріальною гіпертензією. *Міжнар. неврол. журн.* 2012. № 6. С. 9-14. www.umj.com.ua/uk/publikatsia-243284-nejroproteksiya-ta-vazoproteksiya-strategiya-zahistu-mozku-dva-v-odnomu.
- Бурчинський С.Г., Холін В.О. Стрес, цереброваскулярна патологія та судинна деменція: від різноманіття шляхів

патогенезу — до мультимодальної фармакотерапії. *Укр. мед. часопис.* 2023. № 1(2)(153). С. 23-27. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.240823.

4. Olanrewaju John Afees, Owolabi Joshua Oladele, Simon Peniel Oluwatoni, et al. Ginkgo Biloba aqueous extract attenuated MDMA-induced Neurodegeneration and its accompanying memory aberrations in experimental Wistar rats model Sunday. *Phytomedicine Plus.* 2021 Nov;1, Iss. 4:1001-23.

5. Kampkötter A., Pielski T., Rohrig R., Timpel C., Chovolou Y., Wätjen W., Kahl R. The Ginkgo biloba extract EGb761 reduces stress sensitivity, ROS accumulation and expression of catalase and glutathione S-transferase 4 in *Caenorhabditis elegans*. *Pharmacol. Res.* 2007;55(2):139-147.

6. Yoshitake T., Yoshitake S., Kehr J. The ginkgo biloba extract Egb 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. *Brit. J. Pharmacol.* 2010;159:659-668.

7. Stoll S., Scheuer K., Pohl O. et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse. *Pharmacopsychiatry.* 1996;29:144-149.

8. DeFeudis F.V., Drieu K. Ginkgo biloba extract (Egb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr. Drug Targets.* 2000;1:25-58.

9. Yoo D.Y., Nam Y., Kim W., Yoo K.Y., Park J., Lee C.H., Hwang I.K. Effects of Ginkgo biloba extract on promotion of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus in C57BL/6 mice *J. Vet. Med. Sci.* 2010;1008230321-1008230321.

10. Chudhary M., Zhang C., Song S., Ren X., Kong L. Ginkgo biloba delays lightinduced photoreceptor degeneration through antioxidant and antiapoptotic properties *Exper. Ther. Med.* 2021;21(6):1-8.

11. Chen J., Wang X., Zhu J., Shang Y., Guo X., Sun J. Effects of Ginkgo biloba extract on number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004 Mar;43(3):347-52. doi: 10.1097/00005344-200403000-00004. PMID: 15076217.

12. Wu T.C., Chen J.S., Wang C.H. et al. Activation of heme oxygenase-1 by Ginkgo biloba extract differentially modulates endothelial and smooth muscle-like progenitor cells for vascular

repair. *Sci Rep.* 2019;9:17316. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53818-7>.

13. Singh S.K., Srivastav S. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2019;16(3):666-674. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00767-8>.

14. Bruce S.E., Werner K., Preston B.F., Baker L.M. Improvements in concentration, working memory and sustained attention following consumption of a natural citicoline-caffeine beverage. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014;65:1003-1007.

15. Knott V., De La Salle S., Choueiry J. et al. Neurocognitive effects of acute choline supplementation in low, medium and high performer healthy volunteers. *Pharm. Biochem. Behav.* 2015;131:119-129.

16. Gareri P., Cotroneo A.M., Castagna A. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: The IDEALE study. *Clin. Interv. Aging.* 2013;8:131-137.

17. Christen Y. Ginkgo biloba and neurodegenerative disorders. *Front. Biosci.* 2004;9(1-3):3091-3104.

18. Farooqui A.A., Litsky M.L., Farooqui T., Horrocks L.A. Inhibitors of intracellular phospholipase A2 activity: their neurochemical effects and therapeutical importance for neurological disorders. *Brain Res Bull.* 1999;49:139-53.

19. Cruz R., Almaguer W.M., Bergado J.R. Glutathione in cognitive function and neurodegeneration. *Rev. Neurol.* 2003;36(9):877-886.

Отримано/Received 28.09.2024

Рецензовано/Revised 08.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.11.2024

Information about authors

V. Kuznetsov, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kuznetsov66@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5035-6086>

I. Glazovska, Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: iglazovska@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3032-7832>

A. Kuznietsova, National University of Kyiv-Mohyla Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: iAnnaKuz2015@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-2978-3282>

O. Kobush, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: lenakobush80@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-0311-3406>

Conflicts of interests. Not declared.

V.V. Kuznetsov¹, I.I. Glazovska², A.V. Kuznietsova³, O.M. Kobush¹

¹State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³National University of Kyiv Mohyla Academy, Kyiv, Ukraine

Evaluation of the effectiveness of the neurovasoprotective complex Axonal in patients with cognitive impairment in chronic cerebral ischemia on the background of cerebrovascular diseases

Abstract. The article presents an analysis of the dynamics of cognitive functions, indicators of cerebral hemodynamics (based on ultrasound examination of the major head and neck arteries), brain bioelectric activity (according to electroencephalography data) in patients with chronic cerebral ischemia receiving a course (60 days) of Axonal, as well as a comparative analysis of the dynamics of these indicators with those of monopreparations of citicoline and ginkgo biloba in equivalent doses for this diagnosis. Comprehensive clinical studies revealed a positive effect of Axonal on the functional state of the central nervous system in individuals with mild and moderate cognitive impairment in chronic cerebral ischemia on the background of cerebrovascular diseases. The drug was effective in stabilizing cognitive and mental functions, improving cerebral hemodynamics in certain vessels of the carotid basin as evidenced by a statistically significant increase in the linear systolic blood flow

velocity in the internal carotid and middle cerebral arteries, which was reduced before treatment, improved venous outflow, harmonizing the bioelectric activity of the brain, reducing the intensity in the range of slow rhythms against the background of an increase in the intensity of the alpha rhythm and a tendency to increase in its frequency. A comparative analysis of the effectiveness of a complex of Axonal and monopreparations of ginkgo biloba and citicoline in chronic brain ischemia was also conducted. There was a steady trend towards better dynamics of cognitive indicators, bioelectric activity and cerebral hemodynamics when using Axonal compared to monotherapy with ginkgo biloba and citicoline in equivalent daily dosages (ginkgo biloba 160 mg, citicoline 1000 mg).

Keywords: Axonal; complex of citicoline and ginkgo biloba; cerebral vascular pathology; chronic cerebral ischemia; cognitive functions; vasoprotection; neuroprotection

УДК 616.8-009-053.2-07+575.17(477)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.8.2024.1126>Кирилова Л.Г.¹, Мірошников О.О.¹, Харитонов В.І.², Доленко О.О.³, Бадюк В.М.³,
Дюкарева-Бездєнежних С.В.¹¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна²КНП «Клінічна лікарня «Психіатрія», м. Київ, Україна³ТОВ «Ультрагенум», м. Київ, Україна

Порівняльна ефективність методів генетичної діагностики в дітей з розладами нервової системи в Україні

Резюме. Актуальність. У сучасному суспільстві спостерігається значне зростання кількості нейропсихічних розладів у дітей. Важливу роль у діагностуванні захворювань нервової системи та порушень нейророзвитку відіграють сучасні методи генетичного тестування. **Мета:** проаналізувати результати генетичних досліджень у дітей з різними видами неврологічних розладів і оцінити ефективність цих методів для поліпшення підходів до діагностики. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 160 дітей віком 0–18 років (середній вік 6,7 року). Серед них 131 дитині було проведено повноекзомне секвенування (ПЕС), у тому числі 68 (51,9 %) — з епілепсією, 31 (23,7 %) — з розладами аутистичного спектра (РАС) і 32 (24,4 %) — з неврологічними розладами. Хромосомний мікроматричний аналіз (ХМА) проведено 56 дітям. Серед них 27 дітям проведено як ПЕС, так і ХМА. **Результати.** Серед обстеженої методом ПЕС 131 дитини позитивний результат було отримано в 59 пацієнтів (45,0 %), у тому числі серед дітей з епілептичними нападами — у 31 пацієнта (45,6 %), серед дітей з РАС — у 10 пацієнтів (32,3 %), серед дітей з неврологічними розладами — у 18 пацієнтів (56,3 %). Методом ХМА позитивний результат було отримано у 18 дітей (32,1 %), у тому числі серед дітей з епілепсією — у 5 (31,3 %), у дітей з РАС — в 11 (30,6 %), у дітей з неврологічними розладами — у 2 (50,0 %). Серед обстежених методом ХМА дітей 27 (48,2 %) попередньо були обстежені методом ПЕС і отримали негативний результат. У даній когорті у 8 дітей (29,6 %) було виявлено мутації в 10 дітей (34,5 %). **Висновки.** ПЕС є найбільш ефективним методом при неврологічних розладах (56,3 % дітей) та епілепсії (45,6 % дітей). У цілому метод ПЕС показав більшу ефективність у загальній вибірці дітей (45,0 %) порівняно з ХМА (32,1 %). Метод ХМА показав більшу ефективність при неврологічних розладах (50,0 %). Серед дітей з негативним результатом ПЕС у 29,6 % виявлено патогенні варіанти методом ХМА. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів і їхніх батьків. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: розлади нейророзвитку; епілепсія; генетичне тестування; розлади аутистичного спектра; повноекзомне секвенування; хромосомний мікроматричний аналіз

Вступ

Проблема зростання поширеності розладів нервової системи, психіки й поведінки в дітей останніми десятиріччями набула світового значення й актуальності. Сучасною світовою тенденцією охорони здоров'я є прагнення до профілактики та збереження якості жит-

тя пацієнтів з неврологічними розладами, що знайшло відображення в Глобальному плані дій щодо епілепсії та інших неврологічних захворювань, затвердженому Всесвітньою організацією охорони здоров'я [1].

Глобальні катаклізми, такі як пандемія SARS-CoV-2 і локальні війни, зокрема повномасштабна агресія ро-

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

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

Для кореспонденції: Кирилова Людмила Григорівна, доктор медичних наук, завідувача відділенням психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com

For correspondence: Lyudmyla Kyrylova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com

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

сійської федерації проти України, призвели до стрімкого зростання поширеності розладів нейророзвитку в дітей, які набувають характеру «неінфекційної пандемії» [2].

Упровадження в клінічну практику генетичного тестування методами секвенування наступного покоління (next generation sequencing — NGS) призвело до значного поліпшення діагностики захворювань нервової системи, що є економічно вигідним як для держави, так і для пацієнтів і їхніх родин, і в багатьох випадках — до суттєвого поліпшення якості життя пацієнтів [3, 4].

Відомо, що приблизно 80 % існуючих генів активно експресуються в мозку, а 40 % відомих генетичних захворювань негативно впливають на центральну нервову систему (ЦНС). Методи NGS значно розширили можливості діагностики неврологічних розладів, у тому числі епілепсій та епілептичних енцефалопатій (ЕЕ), розладів нейророзвитку, рухових розладів тощо. Генетичне тестування в багатьох випадках допомагає завершити «діагностичну одісею» для пацієнтів і їхніх сімей, зробити правильний прогноз і прийняти рішення щодо подальшого обсягу діагностичних і терапевтичних втручань [5].

Перед проведенням генетичного тестування необхідно виконати в повному обсязі біохімічні й метаболічні лабораторні аналізи, ЕЕГ-моніторинг і нейровізуалізацію. Важливо обговорити з батьками дитини очікування й можливі наслідки позитивного, негативного і неоднозначного результату (тобто виявлення варіанта невизначеного значення) [6].

До сучасних методів генетичної діагностики на сьогодні відносять:

1) дослідження каріотипу лімфоцитів периферичної крові — використовується для діагностики повнохромосомних аномалій і незбалансованих структурних перебудов хромосом значного розміру (наприклад, при множинних вадах розвитку, дизморфічних рисах обличчя);

2) хромосомний мікроматричний аналіз (ХМА), також відомий як метод порівняльної геномної гібридизації (array comparative genomic hybridization (CGH)), використовується при ознаках наявності дизморфічних рис обличчя, наявності супутньої соматичної патології, вадах розвитку;

3) секвенування наступного покоління (next generation sequencing), яке може включати дослідження окремих генів (наприклад, TSC1/TSC2) або панелі генів;

4) повноекзомне (ПЕС) і повногеномне секвенування [7, 8].

Метод хромосомного мікроматричного аналізу рекомендовано проводити дітям з ЕЕ та інтелектуальною недостатністю в поєднанні з дизморфічними особливостями обличчя, уродженими аномаліями. ХМА дозволяє виявити варіанти копій генів (copy number variations, або CNVs), але збалансовані перебудови, точкові мутації і дрібні екзонні делеції та дуплікації можуть залишитись невиявленими у зв'язку з обмеженням

методу. Діагностична цінність методу ХМА, за даними літератури, у пацієнтів з епілептичними нападами становить 5–16 % [8, 9].

Метод повноекзомного секвенування дозволяє виявити успадковані або новоутворені (de novo) варіанти нуклеотидної послідовності (однонуклеотидні заміни, невеликі інсерції та делеції — до 10 п.н.), які можуть бути причиною розвитку неврологічних розладів. Метод не призначений для визначення співрозташування пар гетерозиготних мутацій, а також для оцінки рівня метилювання або виявлення мутацій у стані мозаїчності. У деяких випадках біоінформатичний аналіз даних дозволяє запідозрити наявність структурних перебудов (мікроделецій і мікродуплікацій). Виявлені варіанти аналізуються за допомогою баз даних генетичних варіантів (ClinGen, DDG2P, ClinVar, PharmGKB, NHGRIEBI або GWAS). Варіанти класифікуються відповідно до стандартів і настанов щодо інтерпретації, встановлених Американським коледжем медичної генетики (ACMG). Результати досліджень завжди слід інтерпретувати в контексті сімейної історії, анамнезу та поточної інформації про захворювання [9, 10].

Результати генетичного тестування методом NGS дозволяють отримати різні варіанти мутацій у генах, пов'язаних з розвитком орфанних захворювань. Згідно з класифікацією Американського коледжу генетики та геноміки, дані варіанти можуть інтерпретуватися таким чином:

- 1) патогенний (pathogenic);
- 2) імовірно патогенний (likely pathogenic);
- 3) варіант невизначеного значення (VUS — variant of uncertain significance);
- 4) імовірно доброякісний (likely benign);
- 5) доброякісний (benign) [9].

Виявлення варіантів невизначеного значення може становити особливі труднощі для лікаря і родини пацієнта. Крім того, що виявлення варіанта невизначеного значення не дає остаточної відповіді щодо причини захворювання, такий результат може вимагати додаткових досліджень і витрат, що може стати фінансовим тягарем для родини. Необхідно також підкреслити етичні наслідки та проблеми генетичного тестування, такі як виявлення несподіваних результатів (наприклад, носійства рецесивного захворювання). Крім того, слід враховувати вплив і наслідки генетичного тестування на пацієнтів та їхню родину (тобто стрес, страх, тривогу), а також на репродуктивне планування. Нарешті, сім'я дитини повинна знати, що таргетна терапія і очікуване покращення стану дитини існує лише для обмеженої частки генетично обумовлених неврологічних розладів [10].

В Україні генетичне тестування при неврологічних захворюваннях набуло відносно широкого клінічного застосування лише останніми роками [11–13]. Методи генетичної діагностики все ще залишаються малодоступними для більшості пацієнтів з огляду на їх високу вартість. У переважній більшості випадків фінансовий тягар дослідження лягає на родину пацієнта. Також існують протиріччя щодо вибору методу дослідження, а

також низка дискусійних питань серед вітчизняних фахівців:

1. Чи рекомендувати дитині з неврологічним захворюванням або розладом психіки й поведінки генетичне тестування?
2. Якщо рекомендувати, то на якому етапі дослідження?
3. Який тест необхідно призначити?
4. Чи буде призначений тест ефективним та економічно обґрунтованим?
5. Хто саме має направляти дитину на генетичне обстеження та інтерпретувати результати: невролог чи генетик?

У той же час низка фахівців заперечує саму необхідність проведення генетичного тестування при розладах нейророзвитку, зокрема при розладах аутистичного спектра (РАС), та інтелектуальній недостатності, мотивуючи це тим, що результати дослідження не здатні змінити тактику лікування для пацієнтів. Це твердження можна заперечити результатами мультицентрового дослідження впливу результатів NGS на подальший менеджмент пацієнтів з епілептичними нападами. Згідно з результатами дослідження 418 пацієнтів різного віку, підтверджений генетичний діагноз призводив до змін у лікуванні в 49,8 % пацієнтів. При подальшому спостереженні встановлено, що в 64,7% відзначалося зменшення або повне усунення нападів [14].

В Україні досі відсутні об'єктивні дослідження ефективності методів генетичної діагностики в дітей з розладами нервової системи, що обумовило актуальність проведеного дослідження, яке є частиною науково-дослідної роботи «Клініко-діагностичне обстеження дітей раннього віку з генетично-обумовленими формами ранніх епілептичних енцефалопатій і розладами нейророзвитку» (номер державної реєстрації 0119U000146), що виконується у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України» (завідувачка — професор Л.Г. Кирилова). Дослідження було схвалено комісією з біоетики та деонтології при ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України» (протокол № 4 від 15.04.2021).

Мета дослідження: проаналізувати результати генетичних досліджень у дітей з різними видами неврологічних розладів та оцінити їх ефективність з метою оптимізації підходів до генетичної діагностики в даного контингенту дітей.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 160 дітей віком 0–18 років (середній вік 6,7 року), обстежених методами генетичного секвенування в період з 2020 по 2024 р. Серед них 131 дитині було проведено повноекзомне секвенування, 56 дітям — хромосомний мікроматричний аналіз, у тому числі у 27 дітей застосовувались обидва діагностичні методи — як ПЕС, так і ХМА. Серед обстежених дітей було 88 хлопчиків і 72 дівчинки (співвідношення 1,3 : 1).

Критерії включення до дослідження:

- наявність підписаної інформованої згоди батьків на проведення обстеження;
- наявність неврологічної патології, такої як епілептичні напади, рухові або тонусні порушення, затримка або регрес розвитку, прояви розладів аутистичного спектра.

Геномну ДНК виділено зі зразків периферичної крові стандартним способом. Генетичні дослідження проводилися на базі лабораторії ТОВ «Ультрагеном» (м. Київ, Україна).

Аналіз ДНК проводиться за технологією секвенування наступного покоління методом парнокінцевого зчитування. Для підготовки проб використовується методика селективного захоплення ділянок ДНК, що належать до кодуєчих ділянок генів з відомим клінічним значенням (клінічний екзом) або генів, асоційованих із групою захворювань (панелі генів) і описаних у базі даних OMIM або спеціалізованих базах. Середнє покриття цільових ділянок секвенування в досліджуваних генах становить не менше 50x. Це означає, що кожна досліджувана ділянка генома в середньому аналізується не менше ніж 50 разів для уникнення впливу технічних помилок читання на результати дослідження.

Таке покриття дозволяє здійснювати детекцію варіантів у середньому не менше ніж у 98 % цільових ділянок, що входять у дослідження.

Для аналізу застосовано програмне забезпечення Varsome версії 11.8 і вище та Ion Reporter (Thermo Fisher Scientific). Виявлені варіанти аналізуються за допомогою бази даних генетичних варіантів ClinVar та інших публічних геномних баз даних. Варіанти класифікуються відповідно до стандартів і настанов щодо інтерпретації, встановлених Американським коледжем медичної генетики (ACMG).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програми Microsoft Excel 2007. Застосовувались такі статистичні методи: розрахунок середніх показників, критерій узгодженості χ^2 (хі-квадрат Пірсона), розрахунок чутливості, специфічності й точності методу.

Результати

Серед 131 дитини, яким було проведено ПЕС, 68 дітей (51,9 %) було спрямовано на генетичне тестування з приводу епілептичних нападів, 31 дитина (23,7 %) — з приводу проявів РАС і 32 дитини (24,4 %) — з приводу неврологічних розладів (рис. 1).

Серед обстеженої методом ПЕС 131 дитини позитивний результат було отримано в 59 пацієнтів (45,0 %), у тому числі серед дітей з епілептичними нападами — у 31 пацієнта (45,6 %), серед дітей з РАС — у 10 пацієнтів (32,3 %), серед дітей з неврологічними розладами — у 18 пацієнтів (56,3 %) (рис. 2). Різниця між групами статистично не значима (χ^2 (2, n = 131) = 3,7; p = 0,15; p > 0,05).

Серед обстежених дітей з РАС виявлено мутації 8 різних генів, серед яких найчастіше зустрічалися гени TRIO та ARID1A, усі інші гени зустрічалися по 1 разу (рис. 3).

Виявлені в дітей з PAC мутації були розподілені таким чином: місенс-мутації — 50 %, мутації типу INDEL (інсерція-делеція) — 30 %, мутації типу stop loss і stop codon — по 10 % (рис. 4). Серед виявлених мутацій 80 % були класифіковані як патогенні, а 20 % — як варіанти

невизначеного значення. За типом успадкування 80 % виявлених мутацій були автосомно-домінантними і 20 % — автосомно-рецесивними; 80 % виявлених мутацій були в гетерозиготному стані та 20 % — у гомозиготному.

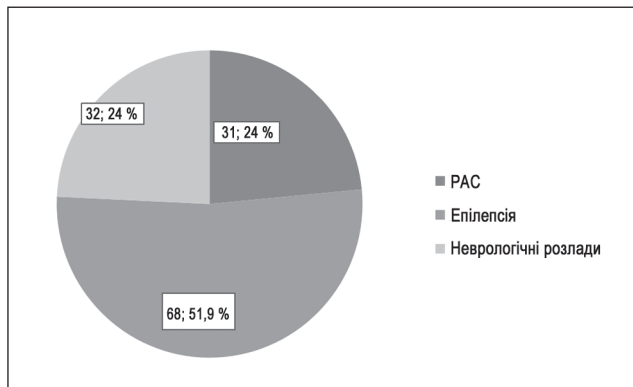


Рисунок 1. Показання до проведення повноекзомного секвенування в дітей, включених у дослідження

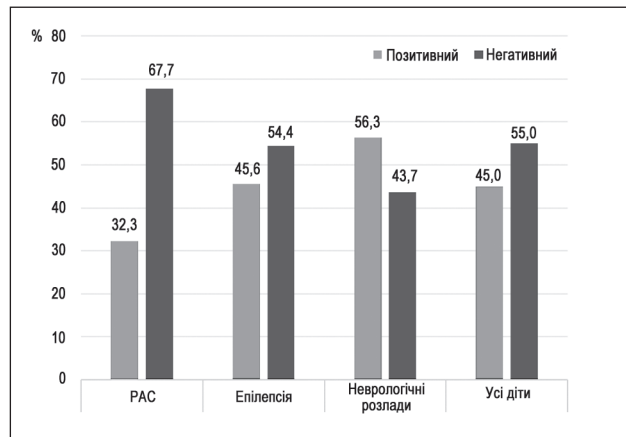


Рисунок 2. Порівняльна ефективність повноекзомного секвенування в обстежених дітей

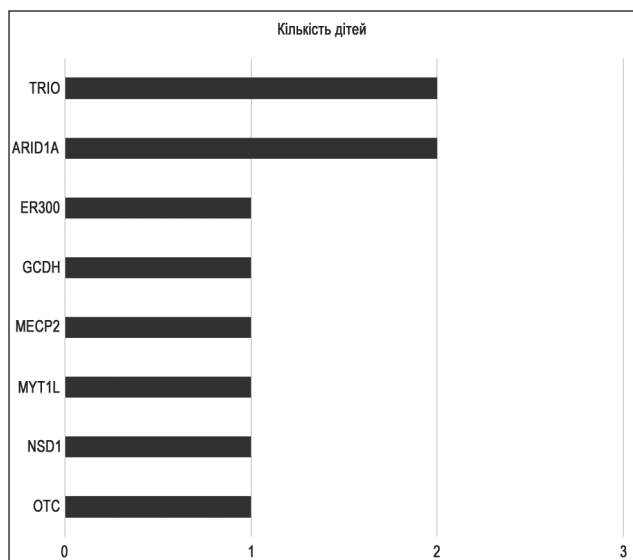


Рисунок 3. Розподіл дітей з PAC, обстежених методом повноекзомного секвенування, за виявленими мутаціями генів

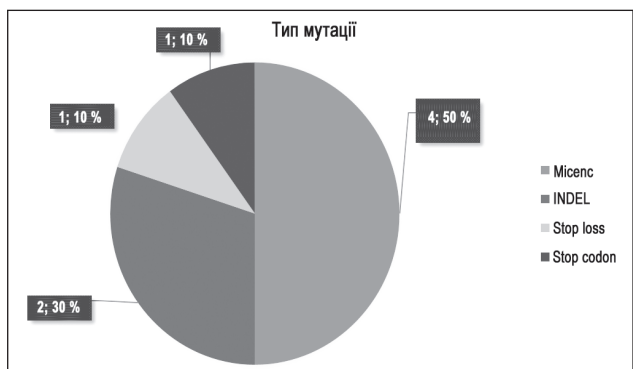


Рисунок 4. Розподіл мутацій, виявлених у дітей з PAC, за типом

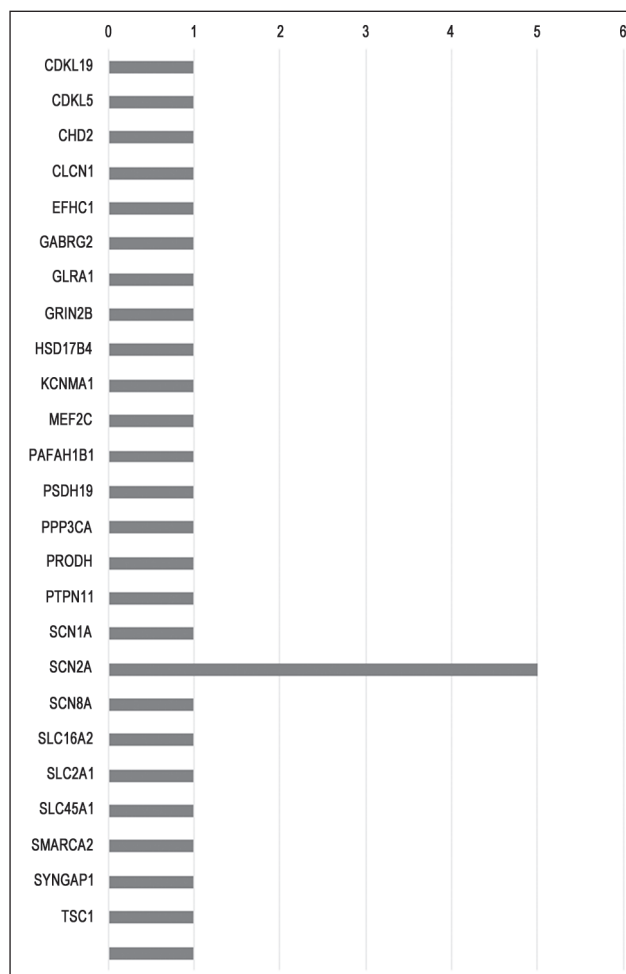


Рисунок 5. Розподіл дітей з епілептичними нападами, обстежених методом повноекзомного секвенування, за виявленими мутаціями генів

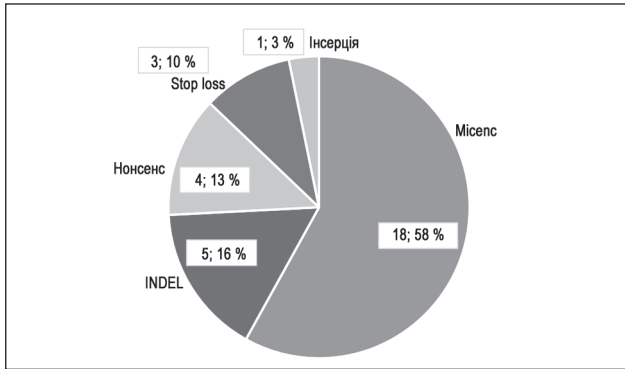


Рисунок 6. Розподіл мутацій, виявлених у дітей з епілептичними нападами, за типом

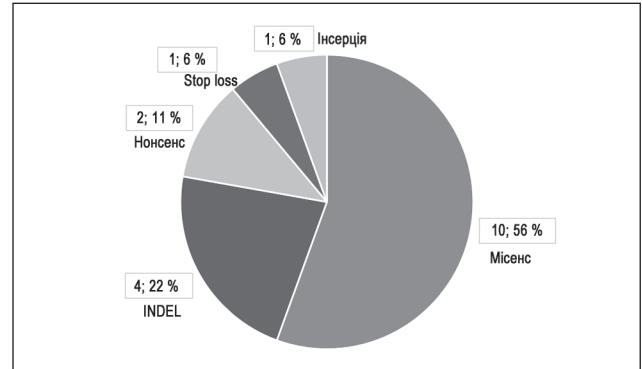


Рисунок 8. Розподіл мутацій, виявлених у дітей з неврологічними розладами, за типом

В обстежених дітей з епілептичними нападами виявлено мутації 27 різних генів, серед яких найчастіше зустрічалися мутації гена SCN1A, відповідальні за розвиток спектра SCN1A-асоційованих розладів, у тому числі синдрому Драве, усі інші гени зустрічалися по 1 разу (рис. 5).

Виявлені в дітей з епілептичними нападами мутації були розподілені таким чином: місенс-мутації — 58,0 %; мутації типу INDEL — 16,0 %; мутації типу нонсенс — 13,0 %; stop loss — 10,0 % (рис. 6). Серед виявлених мутацій 77,4 % були класифіковані як патогенні, а 22,6 % — як варіанти невизначеного значення. За типом успадкування 67,7 % виявлених мутацій були автосомно-домінантними, 16,1 % — автосомно-рецесивними, 9,7 % — Х-зчепленими; 67,7 % виявлених мутацій були в гетерозиготному стані, 9,7 % — у гомозиготному, 9,7 % — у гемізіготному стані та 6,5 % — у компаунд-гетерозиготному стані.

Серед обстежених дітей з порушенням нейророзвитку виявлено мутації 17 різних генів, серед яких найчастіше зустрічалися мутації гена NPC1, відповідальні за розвиток хвороби Німана — Піка, усі інші гени зустрічалися по 1 разу (рис. 5), зокрема, було діагностовано такі захворювання, як хвороба Шарко — Марі — Тута (ген NEFL), синдром Альперса (ген POLG) і метахроматична лейкоцистозія (ген ARSA).

Виявлені в дітей з порушеннями нейророзвитку мутації були розподілені таким чином: місенс-мутації — 55,6 %; мутації типу INDEL — 22,0 %; мутації типу нонсенс — 11 %; stop loss — 6 %; інсерції — 6 % (рис. 6). Серед виявлених мутацій 83,3% були класифіковані як патогенні, а 16,7 % — як варіанти невизначеного значення. За типом успадкування 44,4 % виявлених мутацій були автосомно-домінантними, 44,4 % — автосомно-рецесивними, 11,7 % — Х-зчепленими; 38,9 % виявлених мутацій були у гетерозиготному стані, 38,9 % — у компаунд-гетерозиготному стані, 11,1 % — у гомозиготному, 11,1 % — у гемізіготному стані.

Методом ХМА було обстежено 56 дітей, серед яких було 36 (65,3 %) дітей з РАС, 16 (28,6 %) — з епілептичними нападами і 4 (7,1 %) — з неврологічними розладами. Позитивний результат було отримано у 18 дітей

(32,1 %), у тому числі серед дітей з епілептичними нападами — у 5 пацієнтів (31,3 %), серед дітей з РАС — у 11 пацієнтів (30,6 %), серед дітей з неврологічними розладами — у 2 пацієнтів (50,0 %) (рис. 9). Різниця між групами статистично не значима ($\chi^2 (2, n = 56) = 0,6; p = 0,72; p > 0,05$).

Виявлені методом ХМА у дітей з РАС мутації були розподілені таким чином: делеції — 81,2 %; дуплікації — 9,1 %; поєднання делеції та дуплікації — 9,1 %. Серед виявлених мутацій 54,5 % були класифіковані як патогенні, а 45,5 % — як варіанти невизначеного значення, при цьому всі виявлені мутації перебували в гетерозиготному стані. Розмір виявлених делецій перебував у діапазоні 0,5–7,7 Мб (середній розмір делеції 2,3 Мб). Виявлені делеції були переважно локалізовані у 2-й і 14-й хромосомах (по 2 дитини), по 1 дитині мали делеції в 6, 15, 10, 16, 19 і 22-й хромосомах. В однієї дитини виявлено патогенну дуплікацію сегмента p22.31 у Х-хромосомі.

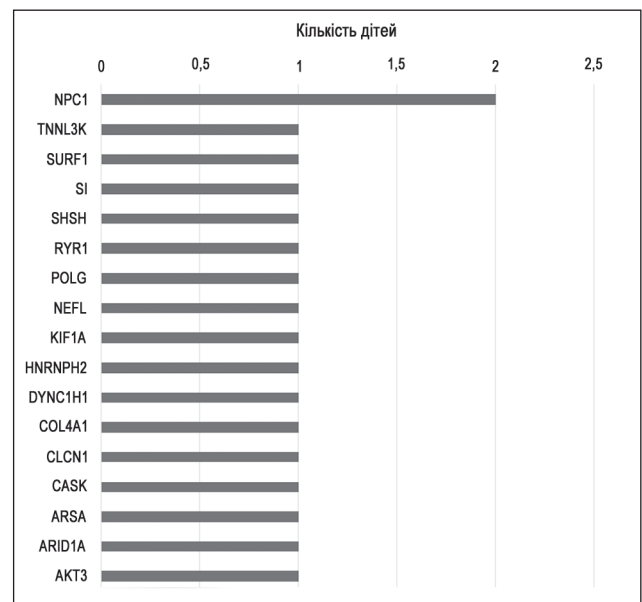


Рисунок 7. Розподіл дітей з неврологічними розладами, обстежених методом повноекзомного секвенування, за виявленими мутаціями генів

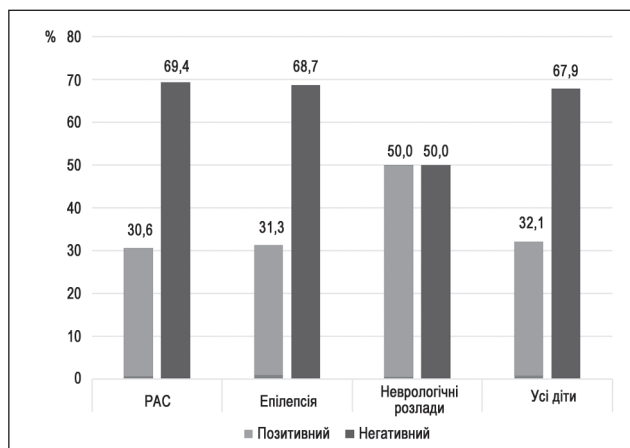


Рисунок 9. Порівняльна ефективність хромосомного мікроматричного аналізу в обстежених дітей

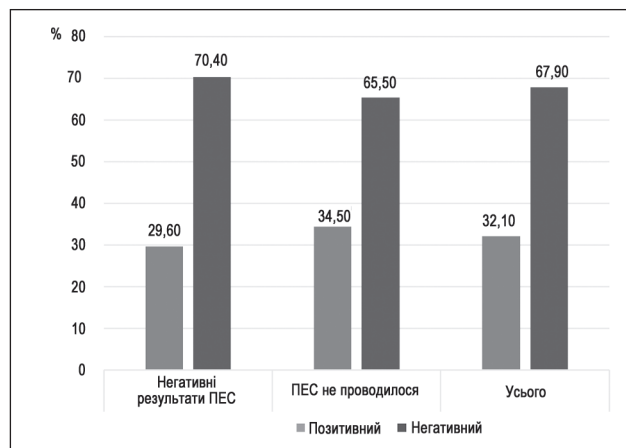


Рисунок 10. Ефективність ХМА після проведення ПЕС

У дітей з епілептичними нападами було 3 делеції (60,0 %) і 2 дуплікації (50,0 %). Делеції було виявлено в хромосомах 12, 15 і 16. В одній дитині було виявлено масивну делецію розміром 6,7 Мб (12q13.11). Слід зазначити, що, незважаючи на значний розмір делеції для методу ХМА, при проведенні каріотипування вона не була би виявлена, оскільки каріотипування не виявляє структурні зміни хромосом розміром менше за 10–15 Мб. Виявлені дуплікації були локалізовані на 15-й і Х-хромосомах. Усього 80,0 % мутацій були інтерпретовані як патогенні, 20,0 % — як варіант невизначеного значення.

Серед обстежених методом ХМА дітей 27 (48,2 %) попередньо були обстежені методом ПЕС і отримали негативний результат. У даній когорті у 8 дітей (29,6 %) було виявлено мутації методом ХМА, натомість серед дітей, у яких ПЕС не проводилося, методом ХМА було виявлено мутації в 10 (34,5 %) (рис. 10). Отже, при проведенні ПЕС було отримано 8 хибнонегативних результатів, що дозволяє розрахувати показники чутливості (88,1 %), специфічності (100,0 %) і точності (93,9 %) даного методу.

Обговорення

Клінічна і генетична гетерогенність неврологічних розладів становить значний виклик для клініцистів. Сучасні методи генетичної діагностики, такі як повноекзомне секвенування і хромосомний мікроматричний аналіз, показали значну ефективність у діагностиці неврологічних розладів у дітей, включно з нейродегенеративними і нервово-м'язовими захворюваннями, епілепсією та розладами аутистичного спектра. Діагностична цінність ПЕС і ХМА полягає в їх здатності ідентифікувати генетичні мутації, які можуть бути причиною цих станів, що може призвести до більш цілеспрямованих та ефективних стратегій лікування.

Зокрема, метод ПЕС продемонстрував ефективність діагностики приблизно в 33 % дітей з раннім початком епілептичних нападів. У дослідженні, у якому

взяли участь 180 дітей, генетичний діагноз був встановлений у 59 пацієнтів, при цьому інформація вплинула на клінічну ефективність лікування в 39 % пацієнтів. Крім того, використання ПЕС на ранніх стадіях діагностичного процесу скоротило час встановлення діагнозу і виявилось економічно ефективнішим, ніж традиційні методи діагностики. Це дослідження підкреслює важливість ПЕС як цінного інструмента ранньої діагностики та подальшої оптимізації лікування дитячої епілепсії [15].

В іншому дослідженні вивчався метод ПЕС у когорті 125 дітей з епілепсією без встановленої етіології. Незважаючи на те, що включеним у дослідження дітям попередньо проводився ХМА ($n = 57$), дослідження панелі генів, пов'язаних з епілепсією ($n = 48$), або обидва методи ($n = 28$), патогенні або ймовірно патогенні варіанти було виявлено в 40 % (50/125) учасників дослідження [16].

Хоча діагностична ефективність ПЕС при РАС загалом нижча порівняно з епілепсією, цей метод також може відігравати вирішальну роль у встановленні діагнозу. У випадках, коли РАС пов'язаний з іншими неврологічними розладами, такими як інтелектуальна недостатність або епілепсія, діагностична ефективність ПЕС може бути вищою. Він дозволяє ідентифікувати рідкісні генетичні варіанти, які неможливо виявити за допомогою інших методів тестування, допомагаючи ідентифікувати етіологію розладу і забезпечуючи персоналізовані терапевтичні підходи.

В одному з досліджень методом ПЕС було обстежено 80 дітей з РАС або підозрою на РАС. Результати показали, що ПЕС дозволило встановити генетичний діагноз у 8,8 % (9,2 % — у групі з РАС і 6,7 % — у групі з підозрою на РАС). Серед пацієнтів з діагностованим РАС та інтелектуальною недостатністю діагностична ефективність ПЕС становила 13,3 %, у дітей з епілептичними нападами — 50,0 %, а у хворих з черепно-лицевими аномаліями — 40,0 %. Усі виявлені в дітей з РАС мутації були варіантами з втратою функції (LOF) і дещо частіше зустрічалися в дівчат (8,5 %), ніж у хлопчиків

(7,3 %). У цьому дослідженні було ідентифіковано мутації 7 генів (CHD8, AFF2, ADNP, POGZ, SHANK3, IL1RAPL1 і PTEN), які можуть бути причиною розвитку РАС [17].

Висновки

Методи секвенування наступної генерації (ПЕС і ХМА) є ефективними діагностичними інструментами при неврологічних розладах у дітей, у тому числі епілепсіях, прогресуючих нейродегенеративних захворюваннях і розладах аутистичного спектра. Раннє виявлення генетичної етіології неврологічних розладів дозволяє оптимізувати тактику подальшого менеджменту дитини, розробити персоналізовану тактику необхідних діагностичних і лікувальних втручань.

Метод ПЕС є найбільш ефективним при неврологічних захворюваннях (рухові розлади, нейродегенеративні й нервово-м'язові захворювання), тому що дозволив ідентифікувати генетичний діагноз у 56,3 % обстежених дітей, а при епілепсії — у 45,6 % дітей. Імовірно, ПЕС є більш ефективним первинним методом обстеження при РАС (32,3 %) та епілепсії (45,6 %), ніж ХМА (30,6 і 31,3 % відповідно). У цілому метод ПЕС показав більшу ефективність у загальній вибірці дітей (45,0 %) порівняно з ХМА (32,1 %). Розраховано показники чутливості (88,1 %), специфічності (100,0 %) і точності (93,9 %) методу ПЕС при неврологічних розладах у дітей.

Метод ХМА показав більшу ефективність при неврологічних розладах (50,0 %), проте вибірка дітей є надто малою, щоб робити висновки. Ефективність ХМА при епілепсії та РАС є порівнянною (30,6 і 31,3 %). Серед дітей з негативним результатом ПЕС майже в третині (29,6 %) вдалося виявити патогенні варіанти методом ХМА, проте цей показник є порівняним з частотою виявлення патогенних варіантів у дітей, яким ПЕС не проводився (34,5 %).

Дослідження має обмеження, пов'язані з невеликим розміром досліджуваної вибірки, малою кількістю обстежених дітей у деяких підгрупах. Однак, на думку авторів, подібні дослідження є надзвичайно важливими, бо дозволяють проаналізувати інформацію щодо поширеності патогенних варіантів серед дитячого населення України й оптимізувати показання до проведення генетичних досліджень при різних видах неврологічних розладів.

Подяка. Висловлюємо вдячність за особистий внесок у цей дослідницький проект лікарям і науковцям: проф. Л.М. Танцурі, О.В. Бергелі, Н.В. Владикиній, М.І. Ніколенко, Н.В. Рокутовій, Н.В. Самоненко, Н.О. Смульській, М.В. Філозоп, Т.О. Шклярській, В.О. Чумак, О.О. Юзві.

Список літератури

1. Grisold W, Freedman M, Gouider R, Guekht A, Lewis S, Medina M et al. The Intersectoral Global Action Plan (IGAP): A unique opportunity for neurology across the globe. *Journal of the Neurological Sciences*. 2023;449:120645. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120645>.

2. Hessami K, Norooznejhad AH, Monteiro S, Barrozo ER, Abdolmaleki AS, Arian SE et al. COVID-19 Pandemic and Infant Neurodevelopmental Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(10):e2238941. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.38941>.

3. Lohmann K, Klein C. Next generation sequencing and the future of genetic diagnosis. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2014;11(4):699-707. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0288-8>.

4. Rexach J, Lee H, Martinez-Agosto JA, Németh AH, Fogel BL. Clinical application of next-generation sequencing to the practice of neurology. *The Lancet. Neurology*. 2019;18(5):492-503. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30033-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30033-X).

5. Salunkhe M, Agarwal A, Faruq M, Srivastava AK. Genetic Testing in Neurology: What Every Neurologist Must Know. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2022;25(3):350-353. https://doi.org/10.4103/aian.aian_855_21.

6. Botkin JR. Ethical issues in pediatric genetic testing and screening. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016;28(6):700-704. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000418>.

7. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, Kingsmore SF. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genomic Medicine*. 2018;3:16. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0053-8>.

8. Hu P, Zhang Q, Cheng Q, Luo C, Zhang C, Zhou R et al. Whole genome sequencing vs chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023;229(3):302.e1-302.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.005>.

9. Biesecker LG, Harrison SM, & ClinGen Sequence Variant Interpretation Working Group. The ACMG/AMP reputable source criteria for the interpretation of sequence variants. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2018;20(12):1687-1688. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.42>.

10. Morales A, Hershberger RE. Variants of Uncertain Significance: Should We Revisit How They Are Evaluated and Disclosed? *Circulation. Genomic and Precision Medicine*. 2018;11(6):e002169. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002169>.

11. Kyrylova LH, Myroshnykov AA, Yuzva AA. Epilepticheskye entsefalopatyy u detei s rasstroistvamy autystycheskoho spektra: ot molekuliarno-henetycheskoi dyahnostyky do tarhetnoi terapyu. *Psykhyyatryia, psykhoterapyia y klynicheskaia psykhohohyia*. 2021;12(2):249-259.

12. Kyrylova LG, Miroshnikov OO, Badyuk VM, Dolenko OO. Clinical and genetic characteristics of young children with epileptic encephalopathies and their role in the development of autism spectrum disorders. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023;4(132):34-43. [doi: 10.15574/SP.2023.132.34](https://doi.org/10.15574/SP.2023.132.34).

13. Kyrylova L, Miroshnykov O, Yuzva O, Badiuk V, Dolenko O, Bondarenko Y. Developmental and epileptic encephalopathies in children: clinical, neurophysiological, neuroimaging and genetic characteristics. *International Neurological Journal*. 2024;20(2):84-90. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1056>.

14. McKnight D, Morales A, Hatchell KE, Bristow SL, Bonkowsky JL, Perry MS et al. Genetic Testing to Inform Epilepsy Treatment Management From an International Study of Clinical Practice. *JAMA Neurology*. 2022;79(12):1267-1276. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.365>.

15. Demos M, Guella I, DeGuzman C, McKenzie MB, Buerki SE, Evans DM et al. Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:434. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00434>.

16. Rochtus A, Olson HE, Smith L, Keith LG, El Achkar C, Taylor A et al. Genetic diagnoses in epilepsy: The impact of dynamic exome analysis in a pediatric cohort. *Epilepsia*. 2020;61(2):249-258. <https://doi.org/10.1111/epi.16427>.

17. Du X, Gao X, Liu X, Shen L, Wang K, Fan Y et al. Genetic Diagnostic Evaluation of Trio-Based Whole Exome Sequencing Among Children With Diagnosed or Suspected Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Genetics*. 2018;9:594. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00594>.

Отримано/Received 09.09.2024

Рецензовано/Revised 05.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.11.2024

Information about authors

Lyudmyla Kyrylova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

Oleksandr Miroshnikov, PhD in Medicine, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Learned Secretary, Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380 (63) 898-02-24; <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

V.I. Kharytonov, Clinical Hospital "Psyquiatria", Kyiv, Ukraine

O.O. Dolenko, PhD in Medicine, Director of the Ultragenom Ltd., Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7508-3160>

V.M. Badiuk, PhD in Medicine, Associated Professor, Head Biologist, Ultragenom Ltd., Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0001-8014-3436>

S.V. Dyukareva-Bezdenzhnykh, PhD in Medicine, Senior Research Fellow at the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

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

L.H. Kyrylova¹, O.O. Miroshnikov¹, V.I. Kharytonov², O.O. Dolenko³, V.M. Badiuk³, S.V. Dyukareva-Bezdenzhnykh¹

¹State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Clinical Hospital "Psyquiatria", Kyiv, Ukraine

³Ultragenom Ltd, Kyiv, Ukraine

Comparative effectiveness of genetic diagnostic methods in children with nervous system disorders in Ukraine

Abstract. Background. In modern society, there is a significant increase in the number of neuropsychiatric disorders among children. Modern methods of genetic testing play an important role in diagnosing diseases of the nervous system and neurodevelopmental disorders. The purpose was to analyze the results of genetic studies in children with various neurological disorders and to evaluate their effectiveness in improving diagnostic approaches. **Materials and methods.** One hundred and sixty children aged 0–18 years (average age 6.7 years) were included in the study. Among them, 131 underwent whole-exome sequencing (WES): 68 (51.9 %) with epilepsy, 31 (23.7 %) with autism spectrum disorders (ASD), and 32 (24.4 %) with neurological disorders. Chromosomal microarray (CMA) was performed in 56 children, including 27 children who underwent both WES and CMA. **Results.** Among 131 children examined by WES, a positive result was obtained in 59 (45.0 %) cases: 31 patients (45.6 %) with epileptic seizures, 10 children (32.3 %) with ASD, 18 (56.3 %) with neurological disorders. A positive result was obtained by the CMA method in 18 children (32.1 %): 5 (31.3 %) with epilepsy, 11 (30.6 %) with ASD,

2 (50.0 %) with neurological disorders. Among the children examined by CMA, 27 (48.2 %) were previously examined using WES and received a negative result. In this cohort, 8 children (29.6 %) had mutations detected by the CMA method, whereas among children who did not undergo WES, mutations were detected by CMA in 10 cases (34.5 %). **Conclusions.** WES is the most effective method in neurological disorders (56.3 %) and epilepsy (45.6 % of children). In general, WES showed greater effectiveness in the total sample of children (45.0 %) compared to CMA (32.1 %). CMA showed higher effectiveness in neurological disorders (50.0 %). Among children with a negative WES result, 29.6 % had pathogenic variants detected by CMA. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent for the research was obtained from the patients and their parents. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: neurodevelopmental disorders; epilepsy; genetic testing; autism spectrum disorders; whole-exome sequencing; chromosomal microarray

T- T-ХОЛІН®

СНО

ЛІНЕ®

НЕХАЙ МИНАЄ ВІК, АЛЕ НЕ РОЗУМ



ПОЗИТИВНО ВПЛИВАЄ НА
ПЛАСТИЧНІСТЬ НЕЙРОНАЛЬНИХ
МЕМБРАН І ФУНКЦІЮ РЕЦЕПТОРІВ

ПОКРАЩУЄ ПЕРЕДАЧУ НЕРВОВИХ
ІМПУЛЬСІВ У ХОЛІНЕРГІЧНИХ
НЕЙРОНАХ

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

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Т-ХОЛІН® Склад: діюча речовина: холіну альфосцерат; 1 мл розчину містить холіну альфосцерату (у перерахунку на холіну альфосцерат безводний) 250 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Упаковка:** по 4 мл в ампулі. **Показання.** Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульова симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності у людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія у людей літнього віку. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Психотичний синдром, тяжке психомоторне збудження. Період вагітності або грудного годування. Лікарський засіб не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах Т-ХОЛІН® вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом 15–20 днів. Потім, після стабілізації стану хворого, переходити на лікарську форму у капсулах. **Діти.** Досвід застосування лікарського засобу Т-ХОЛІН® дітям відсутній. **Побічні реакції.** Зазвичай лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції у місці введення. Протягом перших днів або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривожність, агітація, безсоння. Ці симптоми тимчасові і не вимагають припинення лікування, але може бути потрібним тимчасове зниження дози. Можливе виникнення нудоти, зниження артеріального тиску, головний біль, дуже рідко можливі абдомінальний біль та короткотривала сплутаність свідомості. У такому разі необхідно зменшити застосовувану дозу препарату. Можливі реакції підвищеної чутливості, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, почервоніння шкіри. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** К.Т. Ромфарм Компані С.Р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності:** вул. Ероїлор № 1А, м. Отопень, 075100, округ Ілфов, Румунія – будівля Ромфарм 1 і Ромфарм 2. **Заявник.** ТОВ «БФК «САЛЮТАРІС». **Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності:** Україна, 01042, м. Київ, бульвар Миколи Міхновського, 9. **РП** UA/20124/01/01. **Термін дії РП:** з 17.07.2023 по 17.07.2028. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Т-ХОЛІН®. Інформацію призначено виключно для дипломованих фахівців медичної сфери та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Інформацію підготовлено:** грудень 2024 р.

SALUTARIS

PARA

ПАРАПЛЕКСІН®

PLE

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

ІМПУЛЬС Є

ПОЛІПШУЄ ПАМ'ЯТЬ,
ГАЛЬМУЄ
ПРОГРЕДІЄНТНИЙ
РОЗВИТОК ДЕМЕНЦІЇ

XIN

ПРОЯВЛЯЄ
АНАЛГЕТИЧНИЙ
ЕФЕКТ



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ РОКУ
ДИНАМІЧНИЙ
ЛІДЕР 2021

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПАРАПЛЕКСІН®. **Склад:** 1 мл розчину містить 5 мг або 15 мг іпідакрину гідрохлориду моногідрату в перерахуванні на безводну речовину; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Паралексін® — оборотний інгібітор холінестерази. Паралексін® чинить безпосередній стимулюючий вплив на проведення імпульсу по нервових волокнах, міжнейрональних і нерво-м'язових синапсах периферичної і центральної нервової системи. **Показання.** Захворювання периферичної нервової системи: моно- і полінейропатія, полірадикулопатія. Міастенія та міастенічний синдром різної етіології. Захворювання ЦНС: бульбарні паралічі і парези; відновний період органічних уражень ЦНС, які супроводжуються руховими порушеннями. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іпідакрину. Епілепсія. Екстрапірамідні порушення з гіперкінезами. Стенокардія. Виражена брадикардія. Бронхіальна астма. Вестибулярні розлади. Механічна непрохідність кишечника і сечовивідних шляхів. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Вагітність. Період годування груддю. Не слід застосовувати даний лікарський засіб дітям. **Спосіб застосування та дози.** Розчин для ін'єкцій вводили внутрішньом'язово або підшкірно. Дозу і тривалість лікування слід визначати індивідуально залежно від ступеня тяжкості захворювання. **Побічні реакції.** Підсилене серцебиття, брадикардія, запаморочення, головний біль, бронхоспазм, підсилене слиновиділення, алергічні реакції тощо. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник:** ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36. **Заявник:** ТОВ «ФК «САЛЮТАРИС». Юридична адреса: 57453, Миколаївська обл., Миколаївський р-н, село Коблеве, вул. Одеська, будинок 4. РП UA/15763/01/01, UA/15763/01/02. Термін дії РП необмежений з 13.01.2022. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПАРАПЛЕКСІН®. Інформація призначена виключно для дипломованих фахівців медичної сфери, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформацію підготовлено: грудень 2024 р. ПАНЦЕЯ. ПРЕПАРАТ РОКУ 2021 — за результатами щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» у номінації «Препарат року. Динамічний лідер».

SALUTARIS

УДК 616.717.3-001.5-039.76

Орос М.М., Петрова У.М.

МЦ «Інститут неврології і психології», м. Ужгород, Україна

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Вивчення ефективності комбінованого фармакологічного лікування когнітивно-емоційних симптомів у період реабілітації пацієнтів, які перенесли мінно-вибухову травму

Резюме. Актуальність. Мінно-вибухові поранення — поєднані травми, що виникають у результаті імпульсного впливу комплексу вражаючих факторів мінно-вибухового боєприпасу і часто обумовлюють виникнення синдрому взаємного обтяження. Перебіг мінно-вибухових поранень характеризується глибоким і об'ємним руйнуванням тканин і контузією. **Мета роботи:** дослідити вплив різних видів реабілітаційних заходів на відновлення когнітивних, психічних функцій потерпілих, які отримали легку вибухову черепно-мозкову травму. **Матеріали та методи.** У проведеному нами спостереженні оцінювались клінічно-параклінічні особливості пацієнтів, які перенесли легку вибухову черепно-мозкову травму. Досліджено показники біоелектричної активності головного мозку методом електроенцефалографії (ЕЕГ), проведено клініко-нейропсихологічне обстеження (дослідження когнітивних функцій за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA)); здійснено оцінку вираженості реактивної тривожності за допомогою шкали Спілбергера — Ханіна, визначено кількість кроків, що пацієнт може пройти без захитування. Середній вік становив $34,7 \pm 4,2$ року. Усього обстежено 90 чоловіків молодого та середнього віку, які перенесли легку вибухову черепно-мозкову травму. Усіх пацієнтів було поділено на 3 групи. У першій групі пацієнти отримували комплексну фізичну і психологічну реабілітацію. У другій групі додатково до психофізичної реабілітації використовувався препарат Паралексін®. У третій групі використовували фізичну, психологічну реабілітацію, Паралексін® і Т-холін®. **Результати.** Під час нашого спостереження виявлено, що додаткове використання препаратів Паралексін® і Т-холін® у комплексі з психофізичною реабілітацією в чоловіків, які перенесли легку вибухову черепно-мозкову травму, покращує когнітивні функції, зменшує рівень реактивної тривожності та вираженість захитування і стабілізує показники асиметрії бета-ритму за даними ЕЕГ. **Висновки.** У пацієнтів, які перенесли легку вибухову черепно-мозкову травму, відзначається значне підвищення тривожності, зниження когнітивних функцій, дисбаланс бета-ритму за даними ЕЕГ. Паралексін® і Т-холін® у поєднанні з психофізичною реабілітацією є ефективними препаратами при лікуванні пацієнтів, які перенесли легку вибухову травму головного мозку, їх застосування приводить до поліпшення когнітивних функцій, зменшення рівня тривоги і вираженості захитування, асиметрії бета-ритму за даними ЕЕГ.

Ключові слова: мінно-вибухові поранення; вибухова черепно-мозкова травма; Паралексін®; Т-холін®

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

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

Для кореспонденції: Орос Михайло Михайлович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, площа Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: mihoros@meta.ua

For correspondence: Mykhaylo M. Oros, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Narodna square, 3, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: mihoros@meta.ua

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

Вступ

Мінно-вибухові поранення — поєднані травми, що виникають у результаті імпульсного впливу комплексу вражаючих факторів мінно-вибухового боєприпасу і часто обумовлюють виникнення синдрому взаємного обтяження. Перебіг мінно-вибухових поранень характеризується глибоким і об'ємним руйнуванням тканин і контузією [1].

Міністерство оборони США визначає п'ять механізмів ушкодження головного мозку та інших органів, що пов'язані з вибухом:

1. Первинне ураження виникає внаслідок дії високого тиску і викликає розчавлення тіла та внутрішні пошкодження. Саме цей механізм є унікальним для мінно-вибухових травм.

2. Тиск газу-полум'яної суміші після вибухової хвилі викликає зміщення уламків, що супроводжується тупими проникними ушкодженнями.

3. Градієнт тиску викликає зміщення самого тіла і спричиняє травми, схожі на травми при автомобільних аваріях.

4. Дія інших вибухонебезпечних продуктів (наприклад, тепла та світла) та вплив токсичних речовин із палива, металів і газів може спричинити опіки, сліпоту і травми при вдиханні.

5. Клінічні наслідки забруднення навколишнього середовища після детонації, включно з хімічними (наприклад, зарин), біологічними (наприклад, сибірська виразка) та радіологічними (наприклад, брудні бомби) речовинами [1, 2].

З початку повномасштабної воєнної агресії РФ проти України значно зросла кількість осіб з мінно-вибуховою травмою порівняно з періодом проведення Операції об'єднаних сил (ООС) на Сході України. У результаті збройного конфлікту травма голови внаслідок вибухів стає все більш критичною проблемою для здоров'я, особливо серед військовослужбовців [3]. Причини вибухової черепно-мозкової травми (ЧМТ) внаслідок інцидентів, пов'язаних з вибухом, багатогранні, оскільки фізична рана мозку може бути результатом прямого і/або опосередкованого впливу середовища з надлишковим тиском [4].

Черепно-мозкова травма, пов'язана з вибухом, є важливою причиною захворюваності та смертності під час війни. Легка вибухова черепно-мозкова травма є причиною більшості пошкоджень головного мозку у військовослужбовців Сполучених Штатів та іншого військового персоналу в усьому світі [5].

За різними оцінками, від 10 до 20 % ветеранів, які брали участь у військових операціях, отримали черепно-мозкові травми. Існує теорія, що травми, пов'язані з вибухом, можуть спричинити несприятливі довгострокові наслідки для здоров'я і вплинути на стійкість і ефективність військ на театрі бойових дій [6].

Численні дослідження черепно-мозкової травми вказують на розвиток великої кількості нейрокогнітивних змін: розладів розпізнавальної функції, погіршення оперативної пам'яті, наростання симптомів депресії та

тривожності [7, 8]. У нашому спостереженні ми вивчали вплив вибухової черепно-мозкової травми на когнітивні функції, рівень тривожності, оцінювали електроенцефалографічні показники.

Інструментом для визначення когнітивних порушень у пацієнтів з вибуховою черепно-мозковою травмою було обрано шкалу МоСА. Вона дає змогу оцінити такі когнітивні функції, як увага, концентрація, виконавчі функції, пам'ять, мовлення, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок та орієнтація [9]. Максимально можлива кількість балів за результатами тесту — 30 балів. Результат ≥ 26 балів вважають нормою, тоді як кількість балів < 26 свідчить про наявність когнітивних порушень.

Шкала тривоги Спілбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) є інформативним способом самооцінки рівня тривожності в даний момент (реактивна тривожність як стан). Методика була розроблена в 1970 році. Шкала Спілбергера через свою відносну простоту й ефективність широко застосовується у клінічній практиці з різною метою — для визначення вираженості тривожних переживань та оцінки стану пацієнта в динаміці. У нашій країні використовують тест у модифікації Ю.Л. Ханіна (1976) [12].

Електроенцефалографія (ЕЕГ), поряд з методами нейровізуалізації, є вагомим інструментом у дослідженні уражень головного мозку, викликаних вибухами. У літературі описується, що при травмі головного мозку, пов'язаній з вибухом, спостерігалось зниження фазової синхронності електроенцефалограми, що свідчить про погіршення міжпівкульної координації діяльності мозку в результаті вибухової травми [10, 11].

У разі виявлення психологічних і когнітивних розладів після отриманої вибухової ЧМТ пацієнтам показані реабілітаційні й лікувальні заходи, направлені на збереження й відновлення порушених функцій. Таке лікування повинно мати персоналізований характер [13].

Окрім методів психологічної та фізичної реабілітації до відновлювального лікування пацієнтів додають медикаментозні засоби. За даними світових досліджень, використання антихолінергічних препаратів є перспективним напрямком у реабілітації пацієнтів після черепно-мозкової травми.

Унаслідок черепно-мозкової травми відбувається активація фосфоліпази, що, у свою чергу, викликає руйнування фосфоліпідів головного мозку і зміни рівнів холіну. Через зміни рівнів холіну виникає недостатність холінергічної нейротрансмісії та порушення нейрогенезу, що призводить до коморбідних нейродегенеративних проявів. Згідно з літературними даними, зміни рівня холіну після черепно-мозкової травми і їх внесок у різні клітинні патології очевидні, тому корекція рівня холіну може бути одним з підходів до лікування [14, 15].

Як відомо, прямий стимулюючий вплив на холінергічну нейротрансмісію має іпідакрин, який доволі широко використовують в лікуванні пацієнтів з руховими й когнітивними порушеннями. На відміну від ін-

ших інгібіторів холінергичної передачі нервового імпульсу забезпечує такі ефекти:

- стимулює пресинаптичне нервово-волоконне зв'язування, у результаті чого збільшується викид ацетилхоліну в синаптичну щілину;
- інгібує ацетилхолінергичну та інші ферменти, що також руйнують ацетилхолін, — бутирилхолінергичну;
- зменшує руйнування ацетилхоліну, продовжує його дію;
- підвищує активність постсинаптичних клітин [16].

Оскільки іпідакрин є оборотним інгібітором ацетилхолінергичної передачі, після його застосування знижується швидкість реакції розпаду ацетилхоліну на ацетат і холін, відповідно кількість холіну, який повертається в пресинаптичний холінергичний нейрон, зменшується, що, у свою чергу, збільшує потребу в холіні із зовнішніх ресурсів для підтримки адекватного ресинтезу. Таким зовнішнім джерелом холіну виступає холін альфосцерат, дія якого полягає саме в забезпеченні клітин мозку додатковим зовнішнім холіном.

З огляду на цей очевидний синергізм терапевтичного ефекту іпідакрину та холіну альфосцерату (рис. 1) нами проведено порівняльну оцінку результатів реабілітації пацієнтів, які перенесли вибухову черепно-мозкову травму, із застосуванням комплексної медикamentозної терапії (Параплексін® і Т-холін®) додатково до заходів психологічної та фізичної реабілітації.

Матеріали та методи

У спостереженні взяли участь 90 чоловіків молодого і середнього віку, які перенесли легку вибухову черепно-мозкову травму (6 місяців і більше після отримання травми). Усім учасникам проводились лікувально-реабілітаційні заходи на базі лікувальних закладів Закарпатської області. Середній вік обстежених становив $34,7 \pm 4,2$ року. Пацієнти були поділені на 3 групи (в кожній по 30 осіб). У першій групі пацієнти отримували комплексну фізичну та психологічну реабілітацію. У другій групі додатково до психофізичної реабілітації використовувался препарат іпідакрин (Параплексін®) по

15 мг внутрішньом'язово 2 рази на добу 30 днів. У третій групі використовували фізичну, психологічну реабілітацію, Параплексін® і холін альфосцерат (Т-холін®) по 1000 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу 30 днів.

Після збору скарг і анамнестичних даних досліджували неврологічний статус і стан когнітивних функцій, проводили нейропсихологічне тестування за Монреальською шкалою когнітивної оцінки (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)), також застосовували шкалу реактивної тривожності Спілбергера — Ханіна та оцінку функціонального стану вестибулярного апарату за допомогою підрахунку кількості кроків без захитування, кожному пацієнту проводили ЕЕГ. Усі вищезгадані обстеження повторювали двічі — до початку і після закінчення лікувально-реабілітаційних заходів.

Кількісну електроенцефалографію виконували за допомогою блоку електроенцефалографічних сигналів «Нейрон-Спектр» (ТОВ «Укрмедспектр», Харків, Україна). Стандартні параметри: чутливість — 70 мкВ/см, часова константа — 0,1 с, фільтр — 40 Гц. Електроди розміщували за стандартною схемою (10–20 %), відведення — монополярне. Комп'ютерний аналіз ЕЕГ проводили з використанням спектрального аналізу і картуванням потужності.

Оцінку когнітивних функцій у наших пацієнтів ми проводили за допомогою Монреальської шкали когнітивних функцій.

Результати та обговорення

При первинній діагностиці зниження когнітивних функцій (нижче за 26 балів за шкалою MoCA) спостерігалось у 33,3 % пацієнтів з легкою вибуховою ЧМТ I групи, у 33,3 % — II групи та 36,7 % — III групи. Після проведеного лікування при повторному тестуванні за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій зниження спостерігалось у 30 % пацієнтів I групи, 26,7 % — II групи, 26,6 % — III групи.

При цьому середній показник MoCA після проведення лікувально-реабілітаційних заходів зріс у всіх трьох групах нерівномірно. У групі пацієнтів, у якій проводилась лише фізична та психологічна реабіліта-



Рисунок 1. Комплементарне посилення холінергичної передачі нервового імпульсу за умови одночасного застосування іпідакрину та холіну альфосцерату

Таблиця 1. Динаміка показників у пацієнтів з легкою вибуховою ЧМТ до та після проведеного лікування

Група	Шкала МоСА		Зміни, %	Шкала реактивної тривожності Спілбергера — Ханіна		Зміни, %	Кількість кроків без захитування (тис.)		Зміни, %	Асиметрія бета-ритму за даними ЕЕГ		Зміни, %
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
I	25,3	26,4	+4,3	35,9	34,5	-3,9	6,53	7,63	+16,9	41,7	20,1	-51,8
II	25,2	26,6	+5,5	36,3	33,5	-7,7	6,5	8,8	+35,4	42,7	17,9	-58,1
III	24,8	26,8	+8,1	36,4	32,9	-9,6	6,23	9,1	+46,1	41,1	16,3	-60,3

ція, середній показник за даними тесту МоСА зріс на 4,3 % (середній показник до проведення лікування — 25,3 бала, після — 26,4 бала). У групі, у якій психофізична реабілітація поєднувалася з введенням Параплексіну®, він зріс на 5,5 % (середній показник до проведення лікування — 25,2 бала, після — 26,6 бала), а додавання до фізичної та психологічної реабілітації Параплексіну® і Т-холіну® покращило результати пацієнтів на 8,1 % (середній показник до проведення лікування — 24,8 бала, після — 26,8 бала) (рис. 2).

При використанні іпдакрину (Параплексін®) позитивний вплив на когнітивні функції (зростання показників хоча б на 1 бал за даними тесту МоСА) відзначався в 56,7 % обстежених, а при поєднанні іпдакрину з холіну альфосцератом (Т-холін®) позитивний ефект відзначався в 66,7 % пацієнтів, тоді як у групі лише з психологічною та фізичною реабілітацією поліпшення було лише в 46,6 % обстежених.

Отже, лікування за допомогою психофізичної реабілітації з додаванням Параплексіну® і Т-холіну® дало найкращий результат і привело до поліпшення когнітивних функцій у 66,7 % пацієнтів, які отримували цю терапію. При цьому середній бал за Монреальською шкалою дослідження когнітивних функцій зріс на 8,1 %.

Усім пацієнтам у трьох групах проводилось дослідження реактивної тривожності за допомогою тесту Спілбергера — Ханіна. При інтерпретації показників використовували такі орієнтовні оцінки тривожності: до 30 балів — низька, 31–44 бали — помірна; 45 і більше — висока.

У I групі пацієнтів вихідний рівень реактивної тривожності в середньому становив 35,9 бала. Середній рівень тривожності після проведення фізичної та психологічної реабілітації становив 34,5 бала, що відповідало зниженню показника на 3,9 %. При цьому до проведення лікування у 23,3 % пацієнтів була низька реактивна тривожність, у 70 % — помірна і в 6,6 % — висока. Після проведеного лікування низька тривожність спостерігалась в 26,6 %, у 66,8 % пацієнтів показник тривожності був помірним і в 6,6 % — високим.

У II групі пацієнтів вихідний рівень тривожності в середньому становив 36,3 бала. При цьому у 23,3 % пацієнтів була низька тривожність, у 63,3 % — помірна і в 13,4 % — висока. Рівень реактивної тривожності після проведення фізичної та психологічної реабілітації в поєднанні з введенням Параплексіну® становив 33,5 бала, що відповідало зниженню показника на 7,7 %. При цьому низька тривожність спостерігалась у 23,3 % обстежених, у 66,7 % пацієнтів показник тривожності був помірним і в 10 % — високим.

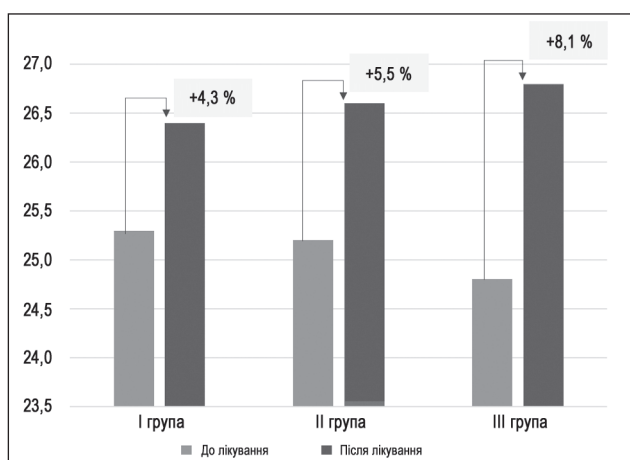


Рисунок 2. Динаміка середнього показника когнітивних функцій за шкалою МоСА після проведеного лікування в групах

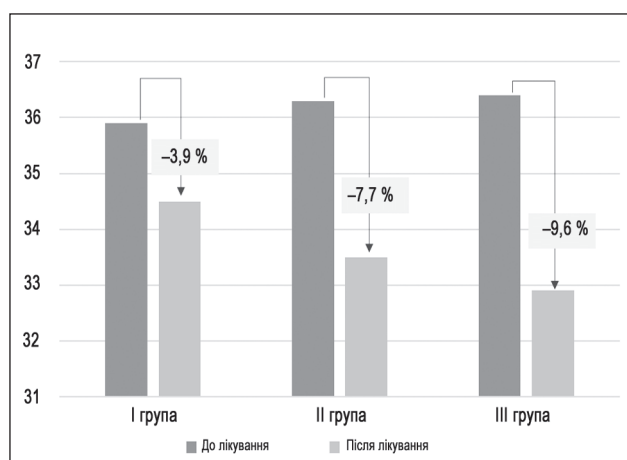


Рисунок 3. Динаміка показників реактивної тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна після проведеного лікування в групах

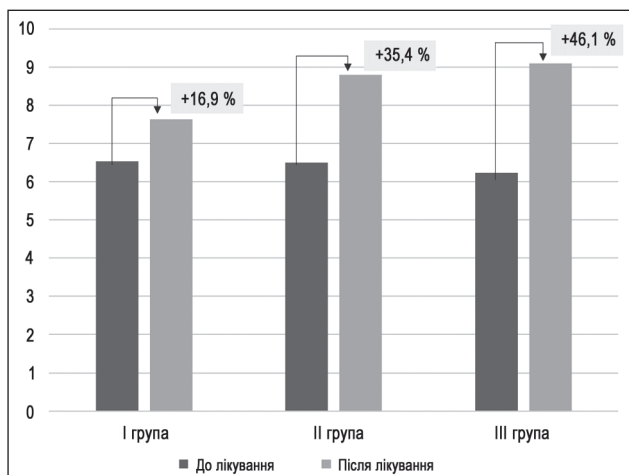


Рисунок 4. Показники кількості кроків (тис.) без захитування до та після проведеного лікування по групах

У III групі пацієнтів вихідний рівень реактивної тривожності в середньому становив 36,4. При цьому у 20 % пацієнтів була низька тривожність, у 73,3 % — помірна і в 6,7 % — висока. Середній рівень реактивної тривожності після проведення фізичної та психологічної реабілітації в поєднанні з введенням Параплексину® і Т-холіну® становив 32,9 бала, що відповідало зниженню показника на 9,6 %. При цьому високої тривожності не спостерігалось, у 76,7 % пацієнтів показник реактивної тривожності був помірним, у 23,3 % він залишався низьким.

Отже, найефективнішим методом зниження реактивної тривожності було поєднання фізичної та психологічної реабілітації з медикаментозною терапією препаратами Параплексин® і Т-холін® (рис. 3).

Ще одним проведеним функціональним дослідженням було дослідження кількості кроків без захитування до та після лікування. У I групі середня кількість кроків до лікування становила 6,53 тис., а після — 7,63 тис. У II групі, у якій використовувалась фізична, психологічна реабілітація та Параплексин®, — 6,5 і 8,8 тис. кроків до початку та після лікувально-реабілітаційних заходів відповідно. У III групі, у якій поєднувались фізична, психологічна реабілітація, Параплексин® і Т-холін®, — 6,2 і 9,1 тис. кроків до початку та після закінчення лікування відповідно.

Приріст кількості кроків становив 16,9 % у I групі, 35,4 % — у II групі та 46,1 % — у III групі (рис. 4).

Отже, найбільше розширення функціонального потенціалу організму зі збільшенням кількості кроків без захитування спостерігалось у III групі пацієнтів.

ЕЕГ є одним з найпоширеніших методів оцінки функціонального стану головного мозку. Нами проводилась оцінка багатьох стандартних показників, проте привертає увагу відсоток асиметрії бета-ритму. У I групі до лікування частка асиметрії бета-ритму становила 41,7 %, після — 20,1 %. Регрес асиметрії становить 51,8 %.

У II групі до лікування — 42,4 %, після — 17,9 %, регрес асиметрії — 58,1 %. У III групі до лікування — 41,1 %, після — 16,3 %. При цьому регрес асиметрії бета-ритму найкраще помітний саме в III групі, він становить 60,3 % (рис. 5).

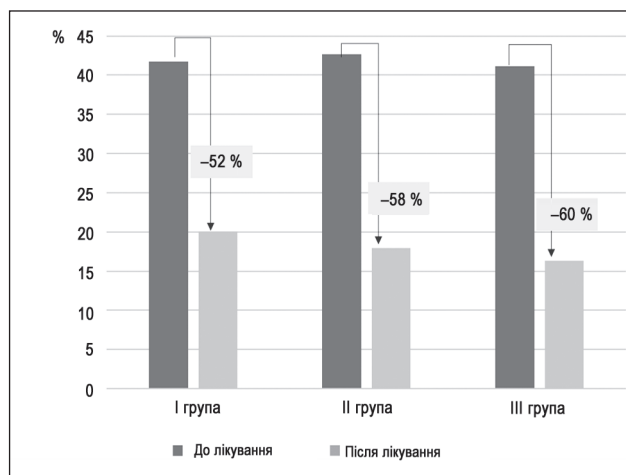


Рисунок 5. Показники асиметрії бета-ритму за даними ЕЕГ до та після проведеного лікування по групах

Висновки

Отже, проведені нами спостереження свідчать, що в пацієнтів, які перенесли легку вибухову черепно-мозкову травму, відзначається значне підвищення тривожності, зниження когнітивних функцій, дисбаланс бета-ритму за даними ЕЕГ.

Використання комплексу Параплексину® і Т-холіну® разом із психологічною та фізичною реабілітацією є найбільш ефективним методом лікування пацієнтів з перенесеною легкою вибуховою черепно-мозковою травмою та приводить до поліпшення когнітивних здібностей, наростання кількості пройдених кроків без захитування. У той же час знижується рівень реактивної тривожності та значно регресує асиметрія бета-ритму за даними ЕЕГ. У пацієнтів груп спостереження під час застосування зазначених лікарських засобів не було зареєстровано небажаних явищ.

З огляду на широку присутність холінергічних структур в нервовій системі та цілу низку захворювань, що пов'язані з холінергічним дефіцитом, перспективним є подальше накопичення досвіду одночасного застосування іпідакрину та холіну альфосцерату як двох комплементарних засобів для посилення холінергічної передачі нервового імпульсу та одночасного збереження нейрональних мембран.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Дарій В.І., Товажнянська О.Л. *Військово-польова неврологія*. Харків, 2023.
2. Phipps H, Mondello S, Wilson A, Dittmer T, Rohde NN, Schroeder PJ et al. Characteristics and Impact of U.S. Military Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2020 Nov 2;11:559318. doi: 10.3389/fneur.2020.559318. PMID: 33224086; PMCID: PMC7667277.
3. Петрук Л.Г., Богданов К.Г., Богданов В.К., Петрук Л.О. *Отоларингологічні питання медичної реабілітації військових з мінно-вибуховою травмою*. Полтава, 2023.
4. Characteristics and Impact of U.S. Military Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Front Neurol*. 02 November 2020. *Sec. Neurotrauma*. 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.559318>.

5. Zhang JK, Botterbush KS, Bagdady K, Lei CH, Mercier P, Mattei TA. Blast-Related Traumatic Brain Injuries Secondary to Thermo-baric Explosives: Implications for the War in Ukraine. *World Neurosurg.* 2022 Nov;167:176-183.e4. doi: 10.1016/j.wneu.2022.08.073. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36028113.
6. Elder GA, Cristian A. Blast-related mild traumatic brain injury: mechanisms of injury and impact on clinical care. *Mt Sinai J Med.* 2009 Apr;76(2):111-8. doi: 10.1002/msj.20098. PMID: 19306373.
7. Schneider ALC, Huie JR, Boscardin WJ, Nelson L, Barber JK, Yaffe K et al.; TRACK-TBI Investigators. Cognitive Outcome 1 Year After Mild Traumatic Brain Injury: Results From the TRACK-TBI Study. *Neurology.* 2022 Mar 22;98(12):e1248-e1261. doi: 10.1212/WNL.0000000000200041. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35173018; PMCID: PMC8967334.
8. Howlett JR, Nelson LD, Stein MB. Mental Health Consequences of Traumatic Brain Injury. *Biol Psychiatry.* 2022 Mar 1;91(5):413-420. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.09.024. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34893317; PMCID: PMC8849136.
9. Sponheim SR, McGuire KA, Kang SS, Davenport ND, Aviyente S, Bernat EM, Lim KO. Evidence of disrupted functional connectivity in the brain after combat-related blast injury. *Neuroimage.* 2011 Jan;54 Suppl 1:S21-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.007. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20851190.
10. Amico F, Koberda JL. Quantitative Electroencephalography Objectivity and Reliability in the Diagnosis and Management of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Clin EEG Neurosci.* 2023 Oct 4;15500594231202265. doi: 10.1177/15500594231202265. Epub ahead of print. PMID: 37792559.
11. Thompson JM, Scott KC, Dubinsky L. Battlefield brain: unexplained symptoms and blast-related mild traumatic brain injury. *Can Fam Physician.* 2008 Nov;54(11):1549-51.
12. https://lnu.edu.ua/life-safety/wp-content/uploads/2019/09/OZDSH_PR-4-2019.pdf.
13. Завалій Ю.В. Неврологічні, нейропсихологічні та нейрофізіологічні характеристики посткомоційного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми: дис. ... д-ра філософії. Київ, 2023.
14. Florentino SA, Bawany MH, Ma HM. Acetylcholinesterase inhibitors to enhance recovery from traumatic brain injury: a comprehensive review and case series. *Brain Inj.* 2022 Mar 21;36(4):441-454. doi: 10.1080/02699052.2022.2034962. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113764.
15. Javaid S, Farooq T, Rehman Z, Afzal A, Ashraf W, Rasool MF, et al. Dynamics of Choline-Containing Phospholipids in Traumatic Brain Injury and Associated Comorbidities. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(21):11313. <https://doi.org/10.3390/ijms222111313>.
16. Більченко О.В., Гуналов І.Г. Ураження нервової системи при цукровому діабеті. *Ліки України.* 2020;1(237):48-53. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.1\(237\).214178](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.1(237).214178).

Отримано/Received 10.11.2024

Рецензовано/Revised 11.12.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.12.2024

Information about authors

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

Y.M. Petrova, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Conflicts of interests. Not declared.

M.M. Oros, U.M. Petrova

Institute of Neurology and Psychology, Uzhhorod, Ukraine

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Studying the effectiveness of combined pharmacological treatment of cognitive and emotional symptoms during the rehabilitation of patients who have suffered a blast injury

Abstract. Background. Blast injuries are combined injuries resulting from the impulsive action of various damaging factors of an explosive munition and often cause a syndrome of mutual aggravation. The course of blast injuries is accompanied by deep and extensive tissue destruction and concussion. The purpose of the work is to investigate the influence of various types of rehabilitation measures on the restoration of cognitive and mental functions of victims who had a mild blast-induced brain injury. **Materials and methods.** In our observation, we evaluated the clinical and paraclinical features of patients who had suffered a mild blast-induced brain injury. The bioelectric activity of the brain was measured using electroencephalography (EEG), a clinical and neuropsychological examination was performed (cognitive functions were studied with the Montreal Cognitive Assessment); the severity of reactive anxiety was evaluated using the Spielberger-Hanin scale, and the number of steps the patient could take without staggering was determined. The average age of participants was 34.7 ± 4.2 years. A total of 90 young and middle-aged men who had suffered a mild blast-induced brain injury were examined. All of them were divided into 3 groups. In the first group, patients received compre-

hensive physical and psychological rehabilitation. In the second group, Paraplexin was used in addition to psycho-physical rehabilitation. In the third group, physical and psychological rehabilitation, Paraplexin and T-choline® were used. **Results.** During our observation, it was found that the additional use of Paraplexin and T-choline® in combination with psycho-physical rehabilitation in men who had suffered a mild blast-induced brain injury improves cognitive functions, reduces the level of reactive anxiety and the severity of staggering, and stabilizes the indicators of beta rhythm asymmetry according to EEG. **Conclusions.** In patients who had suffered a mild blast-induced brain injury, there is a significant increase in anxiety, a cognitive decline, and an imbalance of beta rhythm according to EEG. Paraplexin and T-choline® in combination with psycho-physical rehabilitation are effective drugs in the treatment of patients who have suffered a mild blast-induced brain injury, and lead to improved cognitive functions, a reduction in anxiety levels and severity of staggering, in beta rhythm asymmetry according to EEG data.

Keywords: blast injuries; blast-induced brain injury; Paraplexin; T-choline®

Ettore Beghi¹, Heinrich Binder², Codruta Birla³, Natan Bornstein⁴, Karin Diserens⁵, Stanislav Groppa⁶, Volker Homberg⁷, Vitalie Lisnic⁸, Maura Pugliatti⁹, Gary Randall¹⁰, Leopold Saltuari¹¹, Stefan Strliciu¹², Johannes Vester¹³, Dafin Muresanu^{3, 11}

Рекомендації з фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту Європейської академії неврології і Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств

Резюме. Актуальність і цілі. Рання фармакологічна підтримка нейрореабілітації після інсульту вивчалася в різних клінічних дослідженнях, які мали змішані результати й викликали багато питань у лікарів-практиків щодо покращення результатів у пацієнта. Метою цих рекомендацій, що ґрунтуються на доказах, є підтримка прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які беруть участь у заходах з відновлення пацієнтів після інсульту. **Методи.** Ці рекомендації були розроблені з використанням градації оцінки, розробки й оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE). Був проведений пошук у PubMed, Cochrane Library та Embase (з моменту створення кожної з цих баз даних до червня 2018 року включно) щодо наявності досліджень фармакологічних втручань для реабілітації після інсульту, розпочатих у перші 7 днів (включно) після інсульту, які проводились разом із нейрореабілітацією. Був проведений аналіз чутливості визначених втручань з метою врахування результатів останніх досліджень (з кінця пошуку до лютого 2020 року). **Результати.** Після скринінгу 17 969 унікальних записів у базі даних (з 57 001 оригінального результату запиту) було проведено їх метааналіз. Церебралізін (30 мл/добу внутрішньовенно, мінімум 10 днів) і циталопрам (20 мг/добу перорально) рекомендуються для клінічного застосування під час ранньої нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. Не рекомендується застосовувати для ранньої нейрореабілітації амфетамін (5, 10 мг/добу перорально), циталопрам (10 мг/добу перорально), декстроамфетамін (10 мг/добу перорально), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 г/добу перорально), флуоксетин (20 мг/добу перорально), літій (2 × 300 мг/добу перорально), MLC601 (3 × 400 мг/добу перорально), інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423 (6 мг/добу перорально). Відсутні рекомендації за чи проти для селегіліну (5 мг/добу перорально). Виявлено проблеми з безпекою і переносимістю амфетаміну, декстроамфетаміну, флуоксетину й літію. **Висновки.** Ці рекомендації надають клініцистам інформацію щодо наявної фармакологічної підтримки при втручанні з метою нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту. Оновлення цього матеріалу потенційно дасть відповідь на наявні питання, покращить поточні рекомендації і, сподіваємось, розширить терапевтичні можливості для пацієнтів, які вижили після інсульту.

Ключові слова: рання моторна реабілітація; ішемічний інсульт; нейрореабілітація

¹Laboratorio di Malattie Neurologiche, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS — Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy

²Department of Neurology, Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria

³RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

⁴Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel

⁵Acute Neurorehabilitation Unit, Department of Clinical Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁶Department of Neurology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova

⁷Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁸Department of Neurology, State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu, Chisinau, Republic of Moldova

⁹Department of Biomedical and Specialty Surgical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy

¹⁰Stroke Alliance for Europe (SAFE), Brussels, Belgium

¹¹Research Department for Neurorehabilitation South Tyrol, Bolzano, Italy

¹²Department of Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca, Cluj-Napoca, Romania

¹³Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

Вступ

Інсульт залишається однією з найважливіших причин смерті й втрати працездатності у всьому світі, що призводить до важкого неврологічного дефіциту, такого як порушення функції ходьби, спричиняє потребу в постійній сторонній допомозі (приблизно у чверті тих, хто вижив після інсульту) та викликає інші функціональні та чутливі порушення, які заважають повсякденній діяльності, навіть у легких випадках інсульту [1–3]. Незважаючи на той факт, що рання нейрореабілітація досягла значного прогресу у відновленні моторних функцій і навичок у пацієнтів, які перенесли інсульт, особливо при використанні концепцій рухового навчання й компенсації, існує все ще дуже мало стратегій для покращання моторних порушень у підгострій фазі інсульту. Питання про те, наскільки фармакологічне втручання може вплинути на нейровідновлення після інсульту, залишається без остаточної відповіді. У галузі нейрореабілітації часто все ще бракує даних доказової медицини. Отже, потрібні рекомендації, засновані на доказах, для використання в клінічній практиці, щоб забезпечити розуміння питань, що стосуються прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які працюють із хворими на інсульт. Незважаючи на те, що ранню нейрореабілітацію слід починати з гострішої фази інсульту, ці рекомендації базуються на ініційованні фармакологічної підтримки у гострій фазі (перші 7 днів після інсульту) відповідно до нових стандартів у дослідженні відновлення після інсульту, проведеному Bernhardt і його колегами в 2017 році [1].

Метою цих рекомендацій щодо фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту було виявлення, узагальнення й оцінка наявної інформації з даної теми з використанням градацій оцінки, розробки й оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) [4]. Ці рекомендації, засновані на доказах, розроблені спільно представниками Європейської академії неврології (EAN) і Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNR).

Методи

Систематичний огляд був проведений з використанням рекомендацій з пріоритетних елементів звітування для систематичних оглядів і метааналізів (PRISMA) і кокранівського посібника для систематичних оглядів втручань. Рекомендації були розроблені з використанням системи GRADE. В аналіз були включені лише втручання, що відповідають вибраним питанням дослідження (табл. 1). Припущеннями, що визначали вибір критеріїв включення й виключення для розглянутих досліджень, були такі: (1) фармакологічне втручання в комплексі ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту повинно завжди проводитися лише як доповнення (а не конкурентний захід) до програми нейрореабілітації, і (2) з метою посилення ендогенної пластичності розпо-

чинати лікування слід протягом перших 7 днів після розвитку інсульту згідно з останніми визначеннями й спільним баченням нових стандартів у дослідженнях відновлення після інсульту [1]. В аналіз були включені лише рандомізовані клінічні дослідження й порівняльні спостережні дослідження. Виключення втручань, які не відповідають цим критеріям, пояснюється лише відсутністю або неповною інформацією, що необхідна для обробки даних відповідно до вищезазначених наукових інтересів.

Таблиця 1. Питання, за якими проводився пошук

Клінічне питання

Чи впливає фармакологічне лікування в пацієнтів, яким проводиться рання моторна реабілітація після гострого ішемічного інсульту, на показники ранньої моторної активності (1 і 3 місяці після інсульту), неврологічну функцію (1 і 3 місяці після інсульту), загальний функціональний результат (1 і 3 місяці після інсульту), безпеку (серйозні побічні явища) порівняно зі стандартним/звичайним комплексом лікування?

Пацієнт/проблема: гострий ішемічний інсульт

Втручання: фармакологічне втручання в перші 7 днів після розвитку інсульту

Порівняння: тільки нейрореабілітація

Результати (N = 4): рання моторна активність, неврологічні функції, глобальний функціональний результат, безпека

Установка: рання моторна реабілітація після гострого ішемічного інсульту

Систематичний пошук літератури

У PubMed, Cochrane Library та Embase проводили пошук статей, у яких наведені результати проспективних досліджень, включно з рандомізованими клінічними дослідженнями, контрольованими дослідженнями й спостережними дослідженнями. Пошук проводився з початку наявності відповідних досліджень у базі даних до 30 червня 2018 року й включав статті, що мали назву й резюме англійською мовою. Пошук у базі Embase фільтрували за результатами PubMed. Параметри пошуку були узгоджені між базами даних. Що стосується нових досліджень, що з'явилися після застосування пошукових обмежень, був проведений пізній аналіз чутливості досліджень за період з 1 липня 2018 року по 29 лютого 2020 року.

Оновлення рекомендацій

Ці рекомендації планується оновлювати за консенсусним рішенням групи, до складу якої входять голови робочої групи, голова наукової групи з нейрореабілітації EAN і представник наукового комітету EFNR. За умов появи нових доказів, що принципово змінять ці рекомендації, буде сформовано нову виробничу робочу групу, яка може включати членів початкової групи, і рекомендації буде оновлено відповідно до рекомендацій EAN [5]. Науковий комітет EAN регулярно пе-

ревірятиме дійсність опублікованих рекомендацій. Зазвичай комітет просить переглядати рекомендації кожні 5 років або в менший термін, якщо вважає це необхідним [6].

Вибір, вилучення й синтез доказів

До двоступеневого процесу скринінгу були залучені троє дослідників. У першому раунді двоє дослідників самостійно переглянули заголовки й тези, визначені в результаті пошуку літератури, і відкинули записи, що не відповідають критеріям включення. Якщо було неясно, чи відповідає дослідження критеріям включення, оцінювався повний текст відповідної статті. Будь-які розбіжності на цьому етапі вирішувалися консенсусом. У другому раунді повноцінний огляд вибраних досліджень щодо відповідності клінічному питанню й дотримання критеріїв включення був проведений незалежно двома дослідниками. Були включені лише дослідження, у яких подвійне втручання (реабілітаційне й фармакологічне) розпочато в гострій фазі інсульту (перші 7 днів включно [1]), виключалися будь-які випадки втручання в підгострому або в більш пізньому періоді. Реабілітація після інсульту була визначена відповідно до Міжнародної класифікації функціонування, інвалідності та здоров'я як будь-яка процедура, офіційно включена в дослідження, що аналізувалося, спрямована на сприяння оптимальному функціонуванню осіб, які перенесли інсульт, у їх взаємодії з навколишнім середовищем. Будь-які розбіжності на цьому етапі вирішувалися консенсусом. Якщо двоє дослідників не досягали консенсусу, залучали третього дослідника. Для вилучення даних була використана спеціальна електронна таблиця. Дані оцінювались на предмет придатності для проведення метааналізу. Усі виявлені втручання в роботах були асоційовані із системою анатомічно-терапевтично-хімічної класифікації (АТСС), включно з кодами класів лікарських засобів АТСС. Поодинокі випадки, що включав втручання, яке не можна класифікувати за цим методом, було позначено терапевтичним доменом.

Альтернативні шкали оцінки, що описують ті самі результати, були інтегровані з використанням стандартизованих середніх різниць (SMD), надаючи дані, доступні для об'єднання з різних шкал оцінок у заздалегідь визначеному домені.

Відповідно до підходу GRADE, коли для кожного клінічного питання можливі декілька результатів, було зроблено чітку оцінку важливості кожного результату для надання рекомендації, що супроводжується ранжируванням результатів за їх відносною важливістю. Ранні показники моторної функції через 1 і 3 місяці визначались як первинні й вторинні критичні результати відповідно при формулюванні рекомендацій щодо фармакологічної підтримки в ранній моторній реабілітації. Висновки щодо неврологічних функцій, загального функціонального результату через 1 і 3 місяці після інсульту та результатів щодо безпеки також повідомляються й враховуються в процесі створення рекомендацій. Для порівняння між усіма пацієнтами/

популяцією, втручанням, порівнянням і результатами (ПВПР) та ідентифікованими дослідженнями шкали результатів групували на основі субдоменів клінічного питання ефективності (ранні моторні показники, неврологічна функція, загальний функціональний результат). Розподіл досліджень і класифікацію шкал оцінки щодо усіх ПВПР проводили за допомогою форми Excel, де вся інформація, необхідна для аналізу даних, була вилучена й задокументована з першоджерел. Також були відібрані шкали з урахуванням їх важливості в рамках ПВПР на основі консультацій робочої групи перед систематичною статистичною оцінкою результатів.

Після цього етапу дослідження були підтверджені за допомогою перехресного підрахунку й перерахунку результатів разом з іншими стандартами й тестами. Важливою проблемою перевірки було те, що розміри ефектів, відносні ризики чи коефіцієнти шансів, про які повідомляється в роботах, у деяких випадках не можна було відтворити. У цих випадках результати реконструювали з використанням наявних додаткових даних. Якщо вирішення проблеми було неможливим, дослідження було виключено з цього етапу протоколу. Далі проводили процедуру синтезу відповідно до затвердженого протоколу. Будь-які розбіжності щодо включення окремих статей вирішувались консенсусом; якщо не було досягнуто згоди щодо включення дослідження, повнотекстове дослідження було надіслане третьому незалежному досліднику для винесення рішення. Перебіг процесу відбору даних стосовно кожного питання й причини виключення був повністю задокументований для максимальної прозорості. Дані з кожної включеної статті були вилучені двома членами робочої групи (дослідниками), які працювали самостійно й використовували форму вилучення, що була розроблена для дослідження. Кожне включене дослідження (крім якісних звітів про дослідження) оцінювалось на предмет відбору, результативності, виявлення, похибки й упередженості звітності та інших упереджень, які могли бути виявлені в процесі огляду [7]. Розбіжності щодо вилучених елементів, класифікації доказів або оцінки величини ефекту були вирішені консенсусом; якщо консенсус не був досягнутий, був залучений інший член робочої групи. Для кожного дослідницького питання основна група складала профілі доказів, що включали деталі оцінки якості, а також зведені (об'єднані) або не об'єднані дані результатів, абсолютний показник ефекту втручання, коли це доцільно, і короткий зміст якості доказів для кожного результату. Профілі доказів були розглянуті й затверджені всіма членами робочої групи.

Підсумки якості доказів для кожного результату

Цільова група оцінювала загальну якість доказів окремо, враховуючи кожен результат під час досліджень [4, 5]. Відповідні докази були зібрані в підсумковій таблиці висновків, що включала кожний відповідний результат, з використанням програмного забезпечення

Revman (версія 5.3, Cochrane Collaboration) для детальних описів і програмного забезпечення GRADEpro (версія 3.6, робоча група GRADE) для зведеного огляду.

Формулювання рекомендацій

Останнім кроком був перехід від доказів до рекомендацій. Визначення спрямованості й сили рекомендацій базувалося на інтерпретації наявних доказів робочою групою: баланс між бажаними й небажаними критичними результатами визначав напрямок рекомендації.

Було застосовано підхід у два раунди [5]. У першому раунді було розглянуто напрямок кожної рекомендації (метою було досягти найбільшої користі при найменшій шкоді), що передбачає судження про баланс між бажаними й небажаними ефектами. У другому раунді була визначена сила кожної рекомендації (тобто ступінь впевненості, що бажані ефекти переважають небажані, беручи до уваги чотири детермінанти: якість доказів, баланс між бажаними й небажаними ефектами, цінності й уподобання пацієнта). Консенсус щодо кожної рекомендації був досягнутий за допомогою методу Дельфі з метою мінімізації упереджень, які можуть бути обумовлені груповою динамікою або домінуючими особистостями [8]. Метод Дельфі передбачає анонімне голосування, обговорення, групові відгуки й статистичний аналіз відповідей. Для забезпечення повної анонімності протягом усього процесу голосування була розроблена комп'ютеризована система з кодованим завантаженням сервера, що запобігає будь-якому окремому розголошенню інформації під час виробничого процесу. На кожному раунді члени робочої групи самостійно завантажували анонімно заповнену анкету. Форма реєстру інтересів EAN, що фіксує відповідну фінансову діяльність, і додатково запроваджена форма реєстру участі в навчанні, яка фіксує потенційні інтелектуальні конфлікти, визначали право голосу за кожне втручання. За конкретні втручання голосували лише члени, які не мали конфлікту інтересів. На кожному раунді помічник надавав анонімне резюме висновків робочої групи з попереднього раунду, і були визначені

ділянки розбіжностей. Членам, що брали участь у голосуванні, було запропоновано анонімно переглянути свої попередні відповіді у світлі відповідей інших членів робочої групи. Після досягнення консенсусу в припущеннях і обґрунтуваннях усі рішення були чітко обговорені. Якщо розбіжності все ще існували, їх характер і ступінь враховувались і пояснювались у рекомендаціях.

Результати

Наш систематичний пошук дав 57 001 результат у всіх базах даних, з яких 17 969 унікальних записів було вручну перевірено щодо критеріїв включення. Для метааналізу були відібрані дослідження, у яких використовувалися: амфетамін (5, 10 мг/добу перорально), Церебралізін (30 мл/добу внутрішньовенно, мінімум 10 днів), циталопрам (10, 20 мг/добу перорально), декстроамфетамін (10 мг/добу перорально), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 г/добу перорально), флуоксетин (20 мг/добу перорально), літій (2 × 300 мг/добу перорально), MLC601 (3 × 400 мг/добу перорально), інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423 (6 мг/добу перорально), селегілін (5 мг/добу перорально). Результати наведені в табл. 2.

Амфетамін

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному дослідженні (N = 33) порівнювали амфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням за допомогою шкали Фугля-Меєра (ФМ) для оцінки функції верхніх кінцівок через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості, отримані в рандомізованому дослідженні, свідчать про незначну різницю між групами. Показник функції верхніх кінцівок за шкалою ФМ у групі прийому амфетаміну був на 2,4 вищим (95% довірчий інтервал [ДІ] 16,27–21,07), SMD 0,09 (95% ДІ від –0,60 до 0,77). У двох рандомізованих дослідженнях [9, 10] (N = 69) через 3 місяці після інсульту порівнювали показники рухової активності, використовуючи різні шкали ФМ у пацієнтів, які приймали амфетамін,

Таблиця 2. Резюме рекомендацій

Фармакологічне втручання	Добова доза	Рекомендації
Амфетамін	5, 10 мг	Не рекомендовано для застосування
Церебралізін	30 мл	Рекомендовано для застосування
Циталопрам	10 мг	Не рекомендовано для застосування
	20 мг	Рекомендовано для застосування
Декстроамфетамін	10 мг	Не рекомендовано для застосування
Di-Huang-Yi-Zhi	36 г	Не рекомендовано для застосування
Флуоксетин	20 мг	Не рекомендовано для застосування
Літій	600 мг	Не рекомендовано для застосування
MLC601	1200 мг	Не рекомендовано для застосування
Інгібітор 5-фосфодіестерази	6 мг	Не рекомендовано для застосування
Селегілін	5 мг	Немає рекомендацій

і в пацієнтів, у яких застосовували тільки стандартний/звичайний комплекс лікування; не встановлено будь-якої різниці між групами (доказові дані низької якості з метааналізу; SMD $-0,01$; 95% ДІ від $-0,49$ до $0,46$).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 33) порівнювали амфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням за допомогою Скандинавської шкали інсульту (СШІ) через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості свідчать про незначну різницю між групами, показники за СШІ в групі амфетаміну були на 1,1 нижчими (95% ДІ від $-10,25$ до $8,05$), SMD $-0,08$ (95% ДІ від $-0,76$ до $0,60$). Через 3 місяці після інсульту показник за СШІ у тому ж дослідженні був на 1,8 вищий (95% ДІ від $-6,99$ до $10,59$; докази низької якості), SMD $0,14$ (95% ДІ від $-0,55$ до $0,82$).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 33) порівнювали амфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням за допомогою індексу Бартел через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості свідчать про незначну різницю між групами; індекс Бартел у групі амфетаміну був на 1,0 вище (95% ДІ від $-3,52$ до $5,52$), SMD $0,15$ (95% ДІ від $-0,54$ до $0,83$). У двох дослідженнях через 3 місяці після інсульту (N = 69) порівнювали групу амфетаміну з групою, у якій використовували стандартне/звичайне лікування, за допомогою індексу Бартел. Докази низького ступеня доказовості в метааналізі свідчать про незначну різницю в групах; індекс Бартел був вищим на 0,58 (95% ДІ від $-4,22$ до $5,37$), SMD $-0,08$ (95% ДІ від $-0,55$ до $0,40$).

Серйозні побічні ефекти (СПЕ)

Дані низького ступеня доказовості у двох рандомізованих дослідженнях [9, 10] (N = 69) не вказують на різницю між групами щодо кількості пацієнтів із СПЕ (контрольна група — 4/35; група прийому амфетаміну — 3/34; співвідношення шансів [OR] $0,65$; 95% ДІ $0,13-3,38$).

Клінічна рекомендація

Мінімальні ефекти. Наявні докази свідчать про відсутність проблем з безпекою. Додаткова інформація, отримана на основі доказів, які не були предметом цієї рекомендації, свідчить про необхідність обережного використання амфетаміну [11] через слабкі або неоднозначні профілі безпеки й переносимості.

На основі доказів низької якості й спостережуваної неповноцінності щодо вторинного критичного результату надається рекомендація слабого рівня доказовості щодо застосування амфетаміну в пацієнтів на етапі ранньої моторної нейрореабілітації. З огляду на низький загальний обсяг вибірки (N = 69) майбутні дослідження можуть змінити цю рекомендацію.

Церебролізін

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 203) порівнювали Церебролізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи тест оцінки функції верхньої кінцівки (Action Research Arm Test, ARAT) [12]. Середній вихідний показник за ARAT у контрольній групі становив 10,7 (16,5). Дані високого ступеня доказовості, отримані в цьому дослідженні, вказували на сприятливі (статистично вірогідні) ефекти Церебролізіну щодо покращання показника за ARAT — на 0,5 SD більше (SMD $0,5$; 95% ДІ $0,20-0,80$), OR $2,35$ (95% ДІ $1,43-4,04$). Дані низького ступеня доказовості в метааналізі двох досліджень через 3 місяці після інсульту (N = 442) продемонстрували сприятливі (статистично невірогідні) ефекти щодо покращання показника за ARAT — на 0,44 SD більше (SMD $0,44$; 95% ДІ від $-0,22$ до $1,11$), OR $2,12$ (95% ДІ $0,68-6,59$) [13].

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

У чотирьох рандомізованих дослідженнях (N = 542) порівнювали Церебролізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали інсультів Національного інституту здоров'я (NIHSS) [12–15]. Середнє базове значення за NIHSS у контрольних групах становило 9,6 (SD 3,6). Метааналіз чотирьох досліджень з високим рівнем доказовості показав сприятливі (статистично вірогідні) ефекти з покращанням (зменшенням) показника за NIHSS — у групі Церебролізіну покращання було на 0,40 SD більшим, ніж у контрольній групі (SMD $-0,40$; 95% ДІ від $-0,62$ до $-0,18$), OR $1,94$ (95% ДІ $1,35-2,77$). Дані високого рівня доказовості в метааналізі двох рандомізованих досліджень через 3 місяці після інсульту (N = 248, середнє значення NIHSS $10,0$; SD $3,2$) продемонстрували сприятливі (статистично вірогідні) ефекти з покращанням NIHSS на 0,77 SD більше в групі Церебролізіну порівняно з контрольною групою (SMD $-0,77$; 95% ДІ від $-1,15$ до $-0,38$), OR $3,67$ (95% ДІ $1,89-7,13$) [12, 14].

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 59) порівнювали Церебролізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи модифіковану шкалу Ренкіна (mRS) [15]. Дані середнього ступеня доказовості вказували на сприятливий (статистично вірогідний) вплив на глобальний функціональний результат. Покращання (зменшення) показника mRS у групі пацієнтів, що отримували Церебролізін, було в середньому на 0,88 SD більшим (SMD $-0,88$; 95% ДІ від $-1,46$ до $-0,31$), ніж у контрольній групі; OR становив $4,52$ (95% ДІ $1,88-14,93$). Докази високої якості, отримані в дослідженні через 3 місяці після інсульту (N = 205), показали сприятливі (статистично вірогідні) ефекти щодо покращання mRS

на 0,88 SD більше в групі Церебролізину порівняно з контрольною групою (SMD $-0,88$; 95% ДІ від $-1,20$ до $0,57$), OR 4,52 (95% ДІ 2,72–8,23) [12].

Серйозні побічні ефекти

Докази середньої якості, отримані в чотирьох рандомізованих дослідженнях [12, 13, 15, 16] ($N = 578$), не продемонстрували різницю між групами щодо кількості пацієнтів із СПЕ (контрольна група — 13/289; група Церебролізину — 12/289; OR 0,92, 95% ДІ 0,41–2,05).

Пізній аналіз чутливості

Post hoc аналіз чутливості з виключенням одного рандомізованого дослідження [13] внаслідок виявлення відсутньої первинної публікації (дослідження було опубліковане лише як частина метааналізу) змінив рівень доказовості щодо ПВПР 1a (рання моторна активність через 3 місяці після інсульту) від низького до високого. Через 3 місяці якісні докази, отримані в одному дослідженні ($N = 205$), показали сприятливі (статистично вірогідні) ефекти щодо покращання показника за ARAT — на 0,79 SD більше (SMD 0,79; 95% ДІ 0,45–1,13), OR 3,85 (95% ДІ 2,23–7,28). Виключення цього дослідження не змінило рівень доказовості для інших ПВПР.

Клінічна рекомендація

Докази, визначені в цій рекомендації, вказують на відсутність проблем з безпекою використання препарату. Додаткова інформація, отримана на основі доказів, які не були предметом цієї рекомендації, свідчить про посилення ефекту Церебролізину в середньотяжких випадках інсульту [17]. З огляду на спосіб введення препарату додавання Церебролізину в комплекс терапії має бути пріоритетним у випадках інсульту середнього й тяжкого ступеня (NIHSS > 8).

На основі доказів низької і високої якості щодо первинних і вторинних критичних результатів надається слабка рекомендація щодо призначення Церебролізину (30 мл внутрішньовенно, мінімум 10 днів) для ранньої моторної нейрореабілітації після інсульту середнього й тяжкого ступеня.

Циталопрам 10 мг

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 20$) порівнювали використання циталопраму в дозі 10 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали Ліндмарка (ШЛ) [18]. Середній вихідний показник за ШЛ у контрольній групі становив 54. Докази низької якості, отримані в одному дослідженні, вказують на сприятливий (але не статистично вірогідний) ефект. Показник за ШЛ у групі застосування циталопраму в дозі 10 мг був на 4,0 вищим (95% ДІ від $-4,77$ до $12,77$), SMD 0,38 (95% ДІ від $-0,50$ до $1,27$). Оцінок результатів через 3 місяці після інсульту не наведено.

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 20$) порівнювали використання циталопраму в дозі 10 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою NIHSS [18]. Середнє базове значення за NIHSS у контрольній групі становило 5,3 [18]. Докази низької якості, отримані в дослідженні, свідчать про сприятливий (але не статистично вірогідний) ефект (NIHSS у групі використання циталопраму в дозі 10 мг був на 1,2 нижчим [95% ДІ від $-2,68$ до $0,28$], SMD $-0,68$ [95% ДІ від $-1,59$ до $0,23$]). Оцінок результатів через 3 місяці після інсульту не наведено.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 20$) порівнювали ефекти циталопраму в дозі 10 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою індексу Бартел [18]. Середнє значення базового рівня індексу Бартел у контрольній групі становило 60. Докази низької якості, отримані в дослідженні, вказують на несприятливий (не статистично вірогідний) ефект (індекс Бартел у групі циталопраму в дозі 10 мг був на 7,0 вищим [95% ДІ від $-16,27$ до $30,27$], SMD 0,25 [95% ДІ від $-0,63$ до $1,13$]). Оцінок результатів через 1 місяць після інсульту не наведено.

Серйозні побічні ефекти

Не проводилося жодної оцінки щодо пацієнтів із СПЕ. У жодній групі не доповідалося про будь-які серйозні, виражені побічні події (одне невелике дослідження з $N = 20$).

Клінічна рекомендація

Ефект від мінімального до більше ніж слабкого. Докази вказують на відсутність проблем з безпекою застосування препарату.

На підставі низької якості доказів і відсутніх оцінок щодо пацієнтів із СПЕ дається слабка рекомендація щодо застосування циталопраму в дозі 10 мг для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. З огляду на низький загальний обсяг вибірки і лише одне дослідження ($N = 20$) майбутні дослідження можуть змінити цю рекомендацію.

Циталопрам 20 мг

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 123$) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням, використовуючи субшкалу NIHSS для оцінки моторної функції верхньої кінцівки через 1 місяць після інсульту [19]. Середній базовий показник за субшкалою NIHSS у контрольній групі становив 2,21. Докази середньої якості, отримані в дослідженні, вказують на більше ніж невелику різницю

між групами щодо показника за субшкалою оцінки моторної функції верхньої кінцівки в групі прийому циталопраму в дозі 20 мг, що на 0,37 нижче порівняно з контрольною групою (95% ДІ від $-0,71$ до $-0,03$), SMD $-0,38$ (95% ДІ від $-0,74$ до $-0,03$). Через 3 місяці різниця між групами в тому ж дослідженні становила $-0,57$ (95% ДІ від $-0,86$ до $-0,28$) із SMD $-0,69$ (95% ДІ від $1,06$ до $-0,33$). Результати (статистично вірогідні), отримані через 1 місяць і через 3 місяці після інсульту, слід інтерпретувати з належною обережністю через неточність субшкали NIHSS для оцінки рухової функції верхньої кінцівки, існуючі базові відмінності, що сприяють втручанню, і нечітку обробку результатів тих, хто вибув (15 %).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 123) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг зі стандартним звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту, використовуючи показники пацієнтів, у яких спостерігалося принаймні 50% покращання за NIHSS [19]. Докази середньої якості, отримані в цьому дослідженні, вказували на позитивний ефект у вигляді 79 % сприятливих результатів у групі прийому циталопраму в дозі 20 мг порівняно з 54 % сприятливих результатів у контрольній групі (різниця ризику [RD] 0,25; 95% ДІ 0,10–0,40; відносний ризик [RR] 1,46; 95% ДІ 1,15–1,86).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 123) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи показники, отримані в пацієнтів з покращеним балом за шкалою mRS (0–2) [19]. Докази середньої якості, отримані в дослідженні, вказували на позитивний ефект у вигляді 58 % сприятливих результатів у групі прийому циталопраму в дозі 20 мг порівняно з 32 % у контрольній групі (RD 0,26; 95% ДІ 0,08–0,43; RR 1,80; 95% ДІ 1,15–2,81). Через 3 місяці різниця між групами становила 22,93 (95% ДІ 11,13–34,73) із SMD 0,97 (95% ДІ 0,43–1,51).

Серйозні побічні ефекти

Не проводилося жодної оцінки щодо СПЕ (немає інформації про СПЕ у двох дослідженнях із загальним N = 786).

Пізній аналіз чутливості

Рання моторна активність (3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 60) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою рухової шкали ФМ [20]. Отримані дані свідчили про сприятливі ефекти (статистично вірогідні), коли показник за руховою шкалою ФМ був на 22,93 вищим (95% ДІ 11,13–34,73) із SMD 0,97 (95% ДІ 0,43–1,51). Докази середньої якості, отримані за результатами *post hoc* метааналізу двох доступних досліджень [19, 20] щодо моторних показників за 3 місяці,

включно з пізнім включенням досліджень, показали відповідні (статистично вірогідні) розбіжності між групами із SMD 0,78 (95% ДІ 0,48–1,08). Рівень доказовості був знижений на 1 бал через неточність моторної підшкали, існуючі базові відмінності й нечітку обробку результатів осіб, які вибули (15 %), в одному з двох досліджень.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць)

В одному з пізніх рандомізованих досліджень у пацієнтів з легким інсультом (N = 642) порівнювали ефекти циталопраму в дозі 20 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи показник пацієнтів зі сприятливим балом mRS (0–2) [20]. Отримані дані не свідчили про перевагу препарату — у групі прийому циталопраму в дозі 20 мг зареєстровано 67 % сприятливих результатів, у контрольній групі — 78 % (RD $-0,11$; 95% ДІ від $-0,18$ до $-0,04$; RR 0,86; 95% ДІ 0,78–0,95). Дані низької якості, отримані після метааналізу двох досліджень [19, 20] щодо сприятливого показника mRS (0–2), включно з пізнім дослідженням, вказували на незначні групові відмінності з RD $-0,06$; 95% ДІ від $-0,12$ до 0,01; RR 0,92; 95% ДІ 0,84–1,02. Існувала виражена гетерогенність двох досліджень з $I^2 = 93$ %. Рівень доказовості був знижений на 2 бали через неточність і виражену гетерогенність ($I^2 = 93$ %).

Клінічна рекомендація

Немає вірогідної інформації про СПЕ. Загальний профіль безпеки свідчить про добру переносимість.

На основі доказів середньої якості щодо сприятливого впливу на критичні результати дається слабка рекомендація щодо застосування циталопраму в дозі 20 мг для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Декстроамфетамін

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 67) порівнювали декстроамфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали ФМ [21]. Середній базовий бал за шкалою ФМ у контрольній групі становив 30,0. Докази низької якості, отримані в дослідженні, вказують на граничну різницю між групами при тому, що в групі декстроамфетаміну показник за шкалою ФМ на 1,0 вищий (95% ДІ від $-6,43$ до 8,43) із SMD 0,06 (95% ДІ від $-0,42$ до 0,44). Через 3 місяці в цьому ж дослідженні не було виявлено різниці між групами, показник за шкалою ФМ був на 0,4 нижчим у групі декстроамфетаміну (95% ДІ від $-8,35$ до 7,55) із SMD $-0,02$ (95% ДІ від $-0,50$ до 0,46).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 67) порівнювали декстроамфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсуль-

ту за допомогою шкали активності верхніх кінцівок і кистей Chedoke (САНАІ) [21]. Докази низької якості в цьому дослідженні не свідчать про сприятливий ефект, при цьому показник за САНАІ у групі декстроамфетаміну на 6,2 нижчий (95% ДІ від -18,84 до 6,44), SMD -0,23 (95% ДІ від -0,71 до 0,25). Через 3 місяці показник балансу за шкалою ФМ у тому ж дослідженні вказував на незначну різницю між групами з показником, на 0,2 вищим у групі декстроамфетаміну (95% ДІ від -1,05 до 1,45) із SMD 0,08 (95% ДІ від -0,40 до 0,56).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 67) порівнювали декстроамфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали функціональної незалежності (ШФН) [21]. Середнє базове значення за ШФН становило 67,3. Докази низької якості в одному дослідженні вказують на незначну різницю між групами з показником за ШФН, на 3,7 нижчим у групі декстроамфетаміну (95% ДІ від -11,78 до 4,38), із SMD -0,22 (95% ДІ від -0,70 до 0,26). Через 3 місяці оцінка за ШФН у тому ж дослідженні продемонструвала незначну різницю між групами з показником балансу за ШФН, на 1,3 нижчим у групі декстроамфетаміну (95% ДІ від -8,87 до 6,27), із SMD -0,08 (95% ДІ від -0,56 до 0,40).

Серйозні побічні ефекти

Не проводилося жодної оцінки СПЕ. Повідомлялося, що досліджуваний препарат добре переноситься.

Клінічна рекомендація

Мінімальні ефекти, включно зі шкодою. Додаткова інформація, отримана на основі доказів, які не були предметом цієї рекомендації, свідчить про обережне використання декстроамфетаміну через слабкі або неоднозначні профілі безпеки й переносимості [22].

На основі низької якості доказів і відсутності впливу на критичні результати дається слабка рекомендація не використовувати декстроамфетамін для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Di-Huang-Yi-Zhi (DHYZ)

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 87) порівнювали DHYZ зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали ФМ [23]. Середній базовий бал за ФМ у контрольній групі становив 51,0. Докази низької якості в даному дослідженні вказували на незначну різницю між групами, показники за шкалою ФМ у групі DHYZ були на 1,2 нижчими (95% ДІ від -6,42 до 4,02), SMD -0,10 (95%

ДІ від -0,52 до 0,32). Через 3 місяці докази середньої якості в тому самому дослідженні вказували на сприятливі ефекти з показниками за шкалою ФМ, на 6,50 вищими у групі DHYZ (95% ДІ 0,73–12,27), SMD 0,47 (95% ДІ 0,04–0,90).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

Немає даних про оцінку неврологічної функції DHYZ у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 87) порівнювали DHYZ із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту з використанням індексу Бартел [23]. Середнє значення індексу Бартел на базовому рівні в контрольній групі становило 51,0. Докази низької якості свідчать про зниження індексу Бартел у групі DHYZ порівняно з контрольною групою (індекс Бартел у групі DHYZ був на 3,7 нижчим [95% ДІ від -8,38 до 0,98] при SMD -0,33 [95% ДІ від -0,75 до 0,10]). Докази середньої якості (статистично вірогідні) через 3 місяці вказували на сприятливі ефекти — індекс Бартел був на 4,5 вищий у групі DHYZ порівняно з контрольною групою (95% ДІ 0,24–8,76), SMD 0,44 (95% ДІ 0,01–0,87).

Серйозні побічні ефекти

Дані низької якості, отримані в одному рандомізованому дослідженні [23] (N = 100), свідчать про відсутність різниці між групами — 0/50 подій у контрольній групі й 0/50 подій у групі DHYZ (коефіцієнт шансів не можна оцінити).

Клінічна рекомендація

Мінімальні й помірні ефекти, включно зі шкодою. Докази вказують на відсутність проблем з безпекою.

На основі доказів низької якості щодо негативного впливу на первинний критичний результат і докази помірної якості щодо сприятливого впливу на вторинний критичний результат дається слабка рекомендація не використовувати DHYZ для ранньої рухової нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. З огляду на низький загальний обсяг вибірки (N = 87) подальші дослідження в майбутньому можуть змінити цю рекомендацію.

Флуоксетин

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 113) порівнювали флуоксетин зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою шкали ФМ [24]. Середній базовий бал за шкалою ФМ у контрольній групі становив 13,4. Докази високої якості, отримані в дослідженні, вказували на сприятливий (статистично вірогідний) вплив на моторні показники,

у групі флуоксетину бал за шкалою ФМ був на 9,7 вищим від вихідного рівня (95% ДІ 3,68–15,72) при SMD 0,59 (95% ДІ 0,21–0,97).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 113) порівнювали флуоксетин зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту з використанням NIHSS (середнє базове значення NIHSS у контрольній групі становило 13,1) [24]. Докази низької якості вказували на сприятливий (але не статистично вірогідний) вплив на неврологічну функцію, причому показник за NIHSS у групі флуоксетину був на 1,1 нижчим (95% ДІ від –2,61 до 0,41), ніж у контрольній групі, SMD –0,27 (95% ДІ від –0,64 до 0,10).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 113) порівнювали флуоксетин зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [24]. Докази низької якості свідчили про сприятливий (але не статистично вірогідний) вплив на глобальний функціональний результат. Показник mRS у групі флуоксетину в середньому був на 0,21 SD нижчим (–0,56; 0,14), ніж у контрольній групі; OR 1,43 (95% ДІ 0,79–2,66).

Серйозні побічні ефекти

Незважаючи на те, що було повідомлено про два СПЕ при використанні флуоксетину, кількість пацієнтів з СПЕ не була надана.

Пізній аналіз чутливості

Рання моторна активність (3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 60) [25] порівнювали ефекти флуоксетину в дозі 20 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою моторної оцінки за шкалою ФМ. Були вказівки на сприятливі ефекти (статистично вірогідні), при цьому показник за шкалою ФМ був вищим на 24,46 (95% ДІ 12,93–35,99), SMD 1,06 (95% ДІ 0,52–1,60). Докази високої якості *post hoc* метааналізу двох доступних рандомізованих досліджень [26, 27] щодо моторних показників за 3 місяці, включно з пізнім дослідженням, показали відповідні (статистично вірогідні) розбіжності в групах, причому показник за шкалою ФМ був на 20,89 вищий (95% ДІ 13,68–28,10), SMD 0,84 (95% ДІ 0,53–1,16).

Клінічна рекомендація

Результати нашого систематичного пошуку продемонстрували докази високої якості щодо сприятливого впливу флуоксетину на моторну активність і докази низької якості щодо неврологічної функції і загальних функціональних результатів. Немає вірогідних даних про СПЕ. Інформація, отримана на основі доказів, які не були предметом цієї рекомен-

дації, свідчить про обережне використання флуоксетину [26–28] через слабкі або неоднозначні профілі безпеки й переносимості, включно з потенційно підвишеним ризиком переломів кісток, гіпонатріємії та епілептичних нападів.

Сукупні докази, отримані в результаті нашого систематичного пошуку (сприятливий вплив на моторну функцію через 1 і 3 місяці), та критичні результати досліджень поза задалегідь визначеними ПВПР (загальний функціональний результат через 6 місяців, що вказує на відсутність ефекту флуоксетину при нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту, а також питання безпеки [26–28]) визначили слабку рекомендацію проти використання флуоксетину для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Літій

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 66) порівнювали літій зі стандартним/звичайним доглядом через 1 місяць після інсульту, використовуючи моторну підшкалу для оцінки функції верхньої кінцівки шкали ФМ (hFM) [29]. Середнє значення показника за hFM на вихідному рівні в контрольній групі становило 0,76. Докази низької якості свідчили про більше ніж невеликий корисний (але не статистично вірогідний) ефект. Показник за hFM у групі літію був на 0,84 вищим (95% ДІ від –0,17 до 1,85), SMD 0,40 (95% ДІ від –0,09 до 0,89). Щодо ефектів через 3 місяці після інсульту результати оцінки не наведені.

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 66) порівнювали літій зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи модифіковану шкалу NIHSS (mNIHSS) [29]. Середнє значення за mNIHSS на базовому рівні в контрольній групі становило 6,82. Докази низької якості свідчили про більше ніж невеликий корисний (але не статистично вірогідний) ефект при зниженні показника за mNIHSS у групі літію на 0,7 більше (95% ДІ від –1,55 до 0,15), SMD –0,40 (95% ДІ 0,89–0,09). Результати через 3 місяці після інсульту не наведені.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

Не було доступних оцінок загальних функціональних результатів.

Серйозні побічні ефекти

Дані низької якості, отримані в рандомізованому дослідженні [29] (N = 66), свідчать про відсутність різниці між групами — 0/34 подій у контрольній групі й 0/32 подій в групі літію (коефіцієнт шансів не можна оцінити).

Клінічна рекомендація

Через 1 місяць після інсульту наявні більше ніж незначні ефекти літтю щодо ранньої моторної активності й неврологічної функції. Немає оцінок ефекту через 3 місяці після інсульту. Додаткова інформація, отримана на основі доказів, які не були предметом цієї рекомендації, свідчить про обережне використання літтю [30] через слабкий або неоднозначний профіль безпеки й переносимості.

На основі доказів низької якості щодо сприятливих ефектів дається слабка рекомендація проти використання літтю для ранньої моторної нейрореабілітації.

MLC601**Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні (N = 1061) порівнювали MLC601 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою моторної шкали NIHSS [31]. Докази низької якості свідчили про незначну різницю між групами. Середня зміна показників за моторною шкалою NIHSS у групі MLC601 була на 0,17 більшою (95% ДІ від -0,55 до 0,21).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 1061) порівнювали MLC601 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою NIHSS [31]. Середнє базове значення NIHSS у контрольній групі становило 8,6. Докази низької якості свідчили про незначну різницю між групами. Середнє зниження показника за NIHSS у групі MLC601 було в середньому на 0,46 більшим (95% ДІ від -1,26 до 0,34).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 1061) порівнювали MLC601 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [31]. Докази низької якості вказують про відсутність сприятливого впливу на глобальний функціональний результат. Показник за mRS у групі MLC601 був в середньому на 0,04 SD нижчим (95% ДІ від -1,74 до 1,02), ніж у контрольній групі; OR 1,06 (0,87–1,38).

Серйозні побічні ефекти

Докази середньої якості, отримані в рандомізованому дослідженні [31] (N = 1087), не свідчать про різницю між групами — 74/545 подій у контрольній групі й 60/542 подій у групі MLC601 (OR 0,79; 95% ДІ 0,55–1,14).

Клінічна рекомендація

Мінімальні ефекти. Докази вказують на відсутність проблем з безпекою.

На основі доказів низької якості, незначного ефекту препарату й відсутності доказів щодо первинного критичного результату дається слабка рекомендація проти використання MLC601 для ранньої моторної нейрореабілітації в пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

Інгібітор 5-фосфодіестерази**PF-03049423****Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

Оцінка ранньої моторної активності не проводилася.

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 137) порівнювали PF-03049423 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту, використовуючи показники пацієнтів, які мали 0 або 1 бал за NIHSS [32]. Докази низької якості не вказували на різницю між групами (RD -0,01; 95% ДІ від -0,16 до 0,14; RR 0,96; 95% ДІ 0,54–1,71).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні (N = 1061) порівнювали PF-03049423 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [32]. Докази низької якості свідчили про незначний корисний (не статистично вірогідний) вплив на глобальний функціональний результат. Показник mRS у групі PF-03049423 був у середньому на 0,11 SD нижчим (-0,45; 0,23), ніж у контрольній групі, з OR 1,20 (95% ДІ 0,67–2,17).

Серйозні побічні ефекти

Докази середньої якості, отримані в одному рандомізованому дослідженні [32] (N = 137), свідчать про відсутність різниці між групами — 18/67 подій у контрольній групі й 15/70 подій у групі PF-03049423 (OR 0,74; 95% ДІ 0,34–1,62).

Клінічна рекомендація

Не було ефекту або був лише незначний корисний ефект. Докази вказують на відсутність проблем з безпекою.

На основі доказів низької якості дається слабка рекомендація проти використання PF-03049423 для ранньої моторної нейрореабілітації. З огляду на низький загальний обсяг вибірки (N = 137) подальші дослідження в майбутньому можуть змінити цю рекомендацію.

Селегілін**Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному невеликому рандомізованому дослідженні (N = 19) порівнювали селегілін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після ін-

сульту за допомогою шкали ФМ [33]. Середнє базове значення в контрольній групі становило 55,3. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Моторна активність за шкалою ФМ у групі селегіліну була на 12,8 нижчою (95% ДІ від -37,26 до 11,66) при SMD -0,46 (95% ДІ від -1,38 до 0,45). Через 3 місяці спостерігалася лише незначна різниця між групами (дані низької якості свідчили про підвищення показника за шкалою ФМ на 2,0 [95% ДІ від -17,21 до 21,21], SMD 0,10 [95% ДІ від -0,92 до 1,11]).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні (N = 19) порівнювали селегілін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою СШІ [33]. Середнє вихідне значення в контрольній групі становило 38,9. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Показник за СШІ у групі селегіліну був на 3,3 нижчим (95% ДІ від -10,94 до 4,34), SMD -0,38 (95% ДІ від -1,29 до 0,53). Через 3 місяці спостерігався більше ніж невеликий корисний (не статистично значущий) ефект (докази низької якості) — показник за СШІ був на 2,6 вищим (95% ДІ від -1,8 до 7,0), SMD 0,55 (95% ДІ від -0,49 до 1,59).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні (N = 19) порівнювали селегілін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою індексу Бартел [33]. Середнє вихідне значення в контрольній групі становило 43,5. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Індекс Бартел у групі селегіліну був на 3,3 нижчим (95% ДІ від -33,0 до 26,4) при SMD -0,10 (95% ДІ від -1,00 до 0,81). Через 3 місяці спостерігався невеликий сприятливий (але не статистично вірогідний) ефект (докази низької якості) — індекс Бартел був вищим на 5,4 (95% ДІ від -16,82 до 27,62), SMD 0,23 (95% ДІ від -0,79 до 1,25).

Серйозні побічні ефекти

Хоча було повідомлено про п'ять СПЕ при використанні селегіліну і 10 СПЕ при використанні плацебо, кількість пацієнтів із СПЕ у двох групах лікування не повідомлялася.

Клінічна рекомендація

Нечіткі ефекти (середня перевага над середньою неповноцінністю) обумовлені доказами низької якості. Немає вірогідних даних щодо СПЕ.

На підставі низької впевненості щодо оцінок ефекту та інших непереконливих результатів не надаються рекомендації за або проти використання селегіліну для нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту, оскільки це було б спекулятивним з огляду на існуючі дані.

Обговорення

Нейровідновлення — це динамічний і багатофакторний процес, що є найбільш помітним у перші 30 днів після початку інсульту [2, 34].

Нейропластичність — це біологічна підтримка відновлення головного мозку, що залучає всі механізми реорганізації нейронів, включаючи синаптогенез, ріст дендритів, проростання аксонів, залучення нових анатомічних шляхів з функціями, подібними до пошкоджених, активацію функціональних, але «мовчазних» синапсів і генезу клітин [35]. Ці метаболічні, запальні й генетичні процеси відбуваються в певній послідовності залежно від часу, що минув з моменту початку інсульту. Поглиблене знання такої послідовності й взаємозв'язків між цими процесами є життєво важливим, оскільки різні фармакологічні й нефармакологічні методи лікування можуть зменшити інвалідність лише за умови їх застосування в потрібний час. Фармакологічне втручання може подолати інгібуючі механізми й стимулювати нейропластичність різними способами, починаючи від поведінки й закінчуючи експресією генів [24, 36]. Нейропластичність є центральним ядром функціонального відновлення після інсульту, і важливо розробити сильні стратегії, здатні полегшити ці процеси, щоб запропонувати найкраще лікування хворих на інсульт.

Недавні клінічні дослідження продемонстрували, що фармакологічне втручання здатне стимулювати ендогенну нейропластичність і в поєднанні з ранньою руховою реабілітацією може значно зменшити інвалідність після інсульту. Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (СИЗС), нейротрофічні фактори, моноклональні антитіла, леводопа, метилфенідат та амфетамін — це лише деякі препарати, що вивчалися на ранніх етапах реабілітації після інсульту. Було порушено багато питань щодо імплементації результатів цих досліджень у клінічну практику (тобто пов'язаних з вибором лікарських засобів, дозуванням, тривалістю, термінами початку лікування). Незважаючи на виявлення й обробку понад 57 000 записів у базі даних, суворий підхід GRADE, який застосовується під час роботи над цими рекомендаціями, гарантує включення статей, які не відповідають всім критеріям включення, навіть якщо вони в цілому відповідають темі дослідження. Роботу над аналізом доцільності використання деяких препаратів (наприклад, леводопи) не завершено через відсутність інформації у звітах, про які повідомляється.

У цих рекомендаціях знайдено достатньо доказів, щоб рекомендувати Цереброролізин у випадках інсульту середньої тяжкості як допоміжну терапію до стандартної реабілітації в перші 7 днів після розвитку гострого ішемічного інсульту. Слабка рекомендація щодо використання циталопраму в дозі 20 мг була дана завдяки одному з включених негативних досліджень, що було перерване на пізньому етапі [20], у якому аналізувалися лише дуже легкі випадки; отже, застосування даного препарату може бути розглянуте для пацієнтів з інсультом середнього й важкого ступеня.

Церебролізін — це фармакологічний засіб, що містить активні фрагменти різних нейротрофічних факторів, отриманих з використанням стандартизованого біологічного методу контрольованого розщеплення високоочищених безліпідних білків мозку [37]. Активні фрагменти нейротрофічного фактора (пептиди) й амінокислоти швидко проходять гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуються зі специфічними рецепторами на різних мембранах нервової системи. Кожен фрагмент спеціально ініціює внутрішньоклітинний сигнальний шлях за допомогою фосфорилування залучених протеїназ, що в результаті призводить до активації факторів транскрипції і продукції білків, які беруть участь у процесах підтримки клітинної нейротрофічності, нейропротекції, нейропластичності й нейрогенезу. Церебролізін має фармакологічно мультимодальний механізм дії, впливаючи на ендогенну захисну активність мозку в пошкодженій ділянці мозку за допомогою плейотропних терапевтичних ефектів, одночасно модулюючи кілька компонентів патологічного каскаду при інсульті, черепно-мозковій травмі й нейродегенеративних захворюваннях [38–40].

У кількох дослідженнях, проведених у хворих на інсульт, вивчали, чи можуть антидепресанти, такі як флуоксетин і циталопрам, відігравати певну роль у нейрореабілітації. Зокрема, визначено, що СИЗС викликають нейропротекторний ефект завдяки своїй проти-запальній дії. Підвищуючи кількість серотоніну, цінного церебрального моноаміну, ці препарати можуть спричиняти як короткочасні, так і тривалі процеси покращання моторної і когнітивної реабілітації [41]. Систематичний огляд і метааналіз, проведений McCann та співавт. у 2014 р., припускають, що СИЗС зменшують об'єм інфаркту й покращують нейроповедінкові результати на моделях ішемічного інсульту у тварин [42]. У дослідженнях на тваринах були виявлені різні корисні механізми, за допомогою яких СИЗС можуть покращати структурно-функціональне відновлення після ішемічного ураження мозку, включно з посиленням нейропластичності, опосередкованою протизапальним процесом нейропротекцією (гальмування пізніх стадій постішемічного запалення), покращанням авторегуляції мозкового кровотоку й модуляцією адренергічної нейрогормональної системи [43]. Підкреслюється, що будь-яке клінічне рішення, яке ґрунтується на даних, отриманих з досліджень, які є близькими, але не відповідають критеріям включення й обсягу цієї рекомендації (наприклад, дослідження FOCUS [26], у якому вивчалися ефекти флуоксетину в дозі 20 мг, яке було розпочате в період між 2-м і 15-м днем з моменту розвитку ішемічного інсульту і в якому визначали показник за mRS через 6 місяців, було виключено із цих рекомендацій через відсутність програми нейрореабілітації і недоступність результатів через 1 і 3 місяці після інсульту, так само як і кокранівський огляд щодо ефектів Церебролізіну було виключено через різні критерії включення в дослідження, наприклад, початок терапії в перші 48 годин після інсульту, порівняння з плацебо або відсутністю лікування, відсутність згадок про нейрореабілітацію) [44], слід оцінювати з обережністю в поєднанні з основними пи-

таннями й результатами дослідження, щоб визначити найкращі варіанти лікування. Також зазначається, що після першого подання цієї статті було опубліковано два дослідження флуоксетину (EFFECTS та AFFINITY) з негативними результатами щодо первинного результату (mRS) після 6-місячного спостереження. Флуоксетин знизив частоту депресії, але одночасно збільшив ризик переломів кісток і гіпонатріємії [27, 28].

На основі висновків, узагальнених у цих рекомендаціях, можна сказати, що необхідна подальша робота для надання більш точних рекомендацій і розуміння практичних аспектів, які слід враховувати при призначенні допоміжних методів терапії для ранньої моторної реабілітації після ішемічного інсульту. Дослідники повинні вирішити деякі епістемологічні невизначеності, такі як консенсус щодо узгоджених типів протоколів реабілітації, які слід вивчити. На рівні наших дослідницьких питань рекомендується поєднувати фармакологічне втручання з моторною реабілітацією. Однак через неоднорідність підходів та обмежену інформацію про протоколи реабілітації на більш конкретні запитання щодо частоти, типу або налаштувань такого фармакологічного втручання відповісти неможливо. Облік цих терапевтичних нюансів є важливим для формування висновків про додатковий ефект фармакологічного втручання після інсульту. По-друге, майбутні зусилля з оцінки можуть враховувати більш широкий спектр термінів і результатів втручання, про що свідчить наше систематичне картографування доказів, яке виявило тенденцію до розширення терапевтичного вікна й більш тривалого спостереження за пацієнтами. Схильність до перехідних результатів, орієнтованих на пацієнта, також має бути методологічно врахована при порівнянні широкого діапазону результатів дослідження. Нарешті, ще одна складова, яку треба брати до уваги у всіх майбутніх дослідженнях, — це економічна оцінка. У контексті тиску на системи охорони здоров'я через триваючі тенденції пандемії і захворюваності аналіз економічної ефективності інформує політиків про те, як забезпечити найвищий рівень доступу до цільових груп населення. Вторинною перевагою звітування про економічну складову є те, що виділяється інформація про якість життя пацієнтів, яка доповнює дані про ефекти й ефективність клінічних випробувань. З огляду на ці аспекти зацікавленим сторонам надається багатовимірний огляд терапевтичних стратегій, найчастіше необхідних для прийняття клінічних і політичних рішень, особливо при захворюванні з великим навантаженням на систему охорони здоров'я, такому як інсульт.

Перспективні досягнення науки також відкривають нові можливості для вивчення фармакологічного вдосконалення нейрореабілітації після інсульту [45]. З появою нових досліджень метою цих рекомендацій є інформування лікарів про існуючу фармакологічну підтримку нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту. Оновлення цього матеріалу потенційно дасть відповіді на наявні питання, покращить поточні рекомендації і, сподіваємось, розширить терапевтичні можливості для пацієнтів, які вижили після інсульту.

Список літератури

1. Bernhardt J., Hayward K.S., Kwakkel G. et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. *Int. J. Stroke*. 2017. 12(5). 444-450. <https://doi.org/10.1177/1747493017711816>.
2. Dobkin B.H. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N. Engl. J. Med.* 2005. 352(16). 1677-1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp043511>.
3. Gorelick P.B. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol.* 2019. 18(5). 417-418. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30030-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30030-4).
4. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008. 336(7650). 924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
5. Leone M.A., Brainin M., Boon P. et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2012. *Eur. J. Neurol.* 2013. 20(3). 410-419. <https://doi.org/10.1111/ene.12043>.
6. Leone M.A., Keindl M., Schapira A.H., Deuschl G., Federico A. Practical recommendations for the process of proposing, planning and writing a neurological management guideline by EAN task forces. *Eur. J. Neurol.* 2015. 22(12). 1505-1510. <https://doi.org/10.1111/ene.12818>.
7. Higgins H., van Limbeek J., Geurts A., Zwarts M. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.2. The Cochrane Collaboration. 2011.
8. Hsu C.-C., Sandford B. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract. Assess. Res. Eval.* 2019. 12(1). 1-5. <https://doi.org/10.7275/pdz9-th90>.
9. Sprigg N., Willmot M.R., Gray L.J. et al. Amphetamine increases blood pressure and heart rate but has no effect on motor recovery or cerebral haemodynamics in ischaemic stroke: a randomized controlled trial (ISRCTN 36285333). *J. Hum. Hypertens.* 2007. 21(8). 616-624. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002205>.
10. Sonde L., Nordstrom M., Nilsson C.G., Lökk J., Viitanen M. A doubleblind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2001. 12(3). 253-257. <https://doi.org/10.1159/000047712>.
11. Heal D.J., Smith S.L., Gosden J., Nutt D.J. Amphetamine, past and present — a pharmacological and clinical perspective. *J. Psychopharmacol. (Oxford)*. 2013. 27(6). 479-496. <https://doi.org/10.1177/0269881113482532>.
12. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Hoernberg V. et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016. 47(1). 151-159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>.
13. Guekht A., Vester J., Heiss W.-D. et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARs trials. *Neurol. Sci.* 2017. 38(10). 1761-1769. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3037-z>.
14. Amiri-Nikpour M.R., Nazarbachi S., Ahmadi-Salmasi B., Mokari T., Tahamtan U., Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014. 10. 2299-2306. <https://doi.org/10.2147/NDT.S75304>.
15. Stan A., Birlé C., Blesneag A., Iancu M. Cerebrolysin and early neurorehabilitation in patients with acute ischemic stroke: a prospective, randomized, placebo-controlled clinical study. *J. Med. Life*. 2017. 10(4). 216-222.
16. Chang W.H., Park C., Kim D.Y. et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurology*. 2016. 16(1). 31. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0553-z>.
17. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J. et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol. Sci.* 2018. 39(4). 629-640. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-C>.
18. Acker M., Robol E., Fiaschi A., Manganotti P. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J. Neurol.* 2009. 256(7). 1152-1158. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5093-7>.
19. Savadi Oskouie D., Sharifipour E., Sadeghi Bazargani H. et al. Efficacy of citalopram on acute ischemic stroke outcome: a randomized clinical trial. *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2017. 31(7). 638-647. <https://doi.org/10.1177/1545968317704902>.
20. Kraglund K.L., Mortensen J.K., Damsbo A.G. et al. Neuroregeneration and vascular protection by citalopram in acute ischemic stroke (TALOS). *Stroke*. 2018. 49(11). 2568-2576. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020067>.
21. Gladstone D.J., Danells C.J., Armesto A. et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2006. 37(1). 179-185. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000195169.42447.78>.
22. Louise M., Gunnar W.N. Safety of dexamphetamine in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003. 34(2). 475-481. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000050161.38263.AE>.
23. Yu M., Sun Z.-J., Li L.-T., Ge H.-Y., Song C.-Q., Wang A.-J. The beneficial effects of the herbal medicine Di-Huang-Yin-Zi (DHYZ) on patients with ischemic stroke: a randomized, placebo controlled clinical study. *Complement. Ther. Med.* 2015. 23(4). 591-597. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.06.003>.
24. Chollet F., Cramer S.C., Stinear C. et al. Pharmacological therapies in post stroke recovery: recommendations for future clinical trials. *J. Neurol.* 2014. 261(8). 1461-1468. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7172-z>.
25. Asadollahi M., Ramezani M., Khanmoradi Z., Karimialavijeh E. The efficacy comparison of citalopram, fluoxetine, and placebo on motor recovery after ischemic stroke: a double-blind placebo-controlled randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* 2018. 32(8). 1069-1075. <https://doi.org/10.1177/0269215518777791>.
26. Dennis M., Mead G., Forbes J. et al. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2019. 393(10168). 265-274. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32823-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32823-X).
27. Lundstrom E., Isaksson E., Nasman P. et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020. 19(8). 661-669. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30219-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30219-2).
28. AFFINITY Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020. 19(8). 651-660. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30207-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30207-6).

29. Mohammadianinejad S.E., Majdinasab N., Sajedi S.A., Abdollahi F., Moqaddam M.M., Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin. Neuropharmacol.* 2014. 37(3). 73-78. <https://doi.org/10.1097/WNF.000000000000028>.
30. Albert U., De Cori D., Blengino G., Bogetto F., Maina G. Lithium treatment and potential long-term side effects: a systematic review of the literature. *Riv. Psichiatr.* 2014. 49(1). 12-21. <https://doi.org/10.1708/1407.15620>.
31. Chen C.L.H., Young S.H.Y., Gan H.H. et al. Chinese medicine neuroaid efficacy on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Stroke.* 2013. 44(8). 2093-2100. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002055>.
32. Di Cesare F., Mancuso J., Woodward P., Bednar M.M., Loudon P.T., A9541004 Stroke Study Group. Phosphodiesterase-5 inhibitor PF-03049423 effect on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016. 25(3). 642-649. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.026>.
33. Sivenius J., Sarasoja T., Aaltonen H., Heinonen E., Kilkku O., Reinikainen K. Selegiline treatment facilitates recovery after stroke. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2001. 15(3). 183-190. <https://doi.org/10.1177/154596830101500305>.
34. Wieloch T., Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006. 16(3). 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.05.011>.
35. Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T., Muresanu D. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J. Cell. Mol. Med.* 2012. 16(12). 2861-2871. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x>.
36. Sahota P., Savitz S.I. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics.* 2011. 8(3). 434-451. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0040-6>.
37. Muresanu D.F., Florian S., Homberg V. et al. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial. *NeuroSci.* 2020. 41(5). 1171-1181. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04181-y>.
38. Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J. Cell. Mol. Med.* 2012. 16(12). 2861-2871. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x>.
39. Riley C., Hutter-Paier B., Windisch M., Doppler E., Moessler H., Wronski R. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. *J. Neural. Transm.* 2006. 113(1). 103-110. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0302-8>.
40. Wronski R., Tompa P., Hutter-Paier B., Crailsheim K., Friedrich P., Windisch M. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca⁺⁺-dependent protease, calpain. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2000. 107(2). 145-157. <https://doi.org/10.1007/s007020050013>.
41. Siepmann T., Penzlin A.I., Kepplinger J. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence. *Brain Behav.* 2015. 5(10). e00373. <https://doi.org/10.1002/brb3.373>.
42. McCann S.K., Cadi I., Mead G.E. et al. Efficacy of antidepressants in animal models of ischemic stroke. *Stroke.* 2014. 45(10). 3055-3063. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006304>.
43. Mead G.E., Hsieh C.-F., Lee R. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. 11. CD009286. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009286.pub2>.
44. Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. 12. CD007026. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007026.pub4>.
45. Hiroki A., Susumu J., Takuya T. Pharmacological enhancement of stroke rehabilitation. *Stroke.* 2019. 50(11). 3323-3329. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.023720>.

Отримано/Received 05.07.2024

Рецензовано/Revised 17.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.07.2024

Ettore Beghi¹, Heinrich Binder², Codruta Birle³, Natan Bornstein⁴, Karin Diserens⁵, Stanislav Groppa⁶, Volker Homberg⁷, Vitalie Lisnic⁸, Maura Pugliatti⁹, Gary Randall¹⁰, Leopold Saltuari¹¹, Stefan Strliciu¹², Johannes Vester¹³, Dafin Muresanu^{3, 11}

¹Laboratorio di Malattie Neurologiche, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS — Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy

²Department of Neurology, Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria

³RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

⁴Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel

⁵Acute Neurorehabilitation Unit, Department of Clinical Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁶Department of Neurology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova

⁷Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁸Department of Neurology, State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu, Chisinau, Republic of Moldova

⁹Department of Biomedical and Specialty Surgical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy

¹⁰Stroke Alliance for Europe (SAFE), Brussels, Belgium

¹¹Research Department for Neurorehabilitation South Tyrol, Bolzano, Italy

¹²Department of Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca, Cluj-Napoca, Romania

¹³Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischemic stroke

Abstract. Background and purpose. Early pharmacological support for post-stroke neurorehabilitation has seen an abundance of mixed results from clinical trials, leaving practitioners at a loss regarding the best options to improve patient outcomes.

The objective of this evidence-based guideline is to support clinical decision-making of healthcare professionals involved in the recovery of stroke survivors. **Methods.** This guideline was developed using the Grading of Recommendations, Assessment,

Development and Evaluation (GRADE) framework. PubMed, Cochrane Library and Embase were searched (from database inception to June 2018, inclusive) to identify studies on pharmacological interventions for stroke rehabilitation initiated in the first 7 days (inclusive) after stroke, which were delivered together with neurorehabilitation. A sensitivity analysis was conducted on identified interventions to address results from breaking studies (from end of search to February 2020). **Results.** Upon manually screening 17,969 unique database entries (of 57,001 original query results), interventions underwent meta-analysis. Cerebrolysin (30 ml/day, intravenous, minimum 10 days) and citalopram (20 mg/day, oral) are recommended for clinical use for early neurorehabilitation after acute ischaemic stroke. The remaining interventions identified by our systematic search are not recommended for clinical use: amphetamine (5, 10 mg/day,

oral), citalopram (10 mg/day, oral), dextroamphetamine (10 mg/day, oral), Di-Huang-Yi-Zhi (2×18 g/day, oral), fluoxetine (20 mg/day, oral), lithium (2×300 mg/day, oral), MLC601 (3×400 mg/day, oral), phosphodiesterase-5 inhibitor PF-03049423 (6 mg/day, oral). No recommendation 'for' or 'against' is provided for selegiline (5 mg/day, oral). Issues with safety and tolerability were identified for amphetamine, dextroamphetamine, fluoxetine and lithium. **Conclusions.** This guideline provides information for clinicians regarding existing pharmacological support in interventions for neurorecovery after acute ischaemic stroke. Updates to this material will potentially elucidate existing conundrums, improve current recommendations, and hopefully expand therapeutic options for stroke survivors.

Keywords: early motor rehabilitation; ischaemic stroke; neuro-rehabilitation

УДК 616.858.001.57:612.826:576.385

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.8.2024.1127>Лабунець І.Ф.^{1,2}, Пантелеймонова Т.М.^{1,2}, Михальський С.А.^{1,2}, Топорова О.К.^{1,3}¹Інститут генетичної та регенеративної медицини Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна²Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна³Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, м. Київ, Україна

Немоторні порушення поведінки і структура нейронів гіпокампа при експериментальному паркінсонізмі та після введення мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин пуповини людини і мелатоніну

Резюме. Актуальність. Ефективність нейропротекторного впливу мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин пуповини людини (ММСК-П) при хворобі Паркінсона/паркінсонізмі може залежати від генотипу реципієнта і змінюватись під впливом біологічно активних факторів. **Мета:** дослідити вплив трансплантації ММСК-П, а також їх комбінації з гормоном мелатоніном на показники немоторної активності та структуру нейронів гіпокампа у мишей із експериментальною моделлю паркінсонізму, які вирізняються H-2 генотипом (аналог HLA людини). **Матеріали та методи.** Дорослим мишам-самцям лінії FVB/N (генотип H-2q) і 129/Sv (генотип H-2b) вводили одноразово нейротоксин 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП) у дозі 30 мг/кг. Через 7 днів після ін'єкції МФТП у хвостову вену вводили ММСК-П у дозі 500 тис. клітин, а з наступної доби після трансплантації клітин — внутрішньоочеревинно мелатонін (Sigma, США) у дозі 1 мг/кг, щоденно, курсом 14 ін'єкцій, о 18:00. Оцінювали показники немоторної поведінки в тестах «Відкрите поле» (емоційна й орієнтовно-дослідницька активність) і вироблення умовної реакції пасивного уникнення (когнітивна функція), а також структури нейронів гіпокампа. **Результати.** У мишей обох ліній під впливом МФТП пригнічується орієнтовно-дослідницька та когнітивна активність, підвищується емоційна активність, порушується структура нейронів СА1 зони і зубчастій звивини гіпокампа. Трансплантація ММСК-П поліпшує показники орієнтовно-дослідницької та когнітивної функцій у мишей лінії FVB/N і емоційної активності — у мишей лінії 129/Sv. Виявлено активуючий вплив клітин на деякі показники емоційної поведінки (кількість актів грумінгу) у мишей обох ліній. Кількість патологічно змінених нейронів в СА1 зоні та зубчастій звивині гіпокампа мишей обох ліній зменшується після трансплантації ММСК-П. Ін'єкції мелатоніну після введення клітин приводять до підсилення їх позитивного ефекту на когнітивну функцію у мишей лінії FVB/N і емоційну активність у мишей лінії 129/Sv, а також нівелюють

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

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

Для кореспонденції: Лабунець Ірина Федорівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторією експериментального моделювання, відділ клітинних та тканинних технологій, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 03151, Україна; e-mail: irina_labunets@ukr.net

For correspondence: Irina Labunets, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Experimental Modeling Laboratory, Department of the Cell and Tissue Technology, State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the State Institution "National Scientific Center" M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Sviatoslava Khorobroho st., 5, Kyiv, 03151, Ukraine; e-mail: irina_labunets@ukr.net

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

їх негативний вплив на кількість актів грумінгу у мишей обох ліній. У гіпокампі таких мишей спостерігається виражене відновлення цитоархітекτονіки та морфометричних показників; при цьому позитивний ефект комбінації ММСК-П і мелатоніну вираженіший у мишей лінії 129/Sv. **Висновки.** Прояви впливу трансплантованих ММСК-П та їх комбінації з мелатоніном на функціональний стан нервової системи і структуру нейронів гіпокампа мишей із моделлю паркінсонізму значною мірою залежать від їх Н-2 генотипу. Результати можуть бути підґрунтям для розробки персоналізованої клітинної терапії цієї патології з використанням ММСК-П.

Ключові слова: нейротоксин МФТП; паркінсонізм; нейрони гіпокампа; поведінкові реакції; мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини пуповини людини; мелатонін

Вступ

Хвороба Паркінсона (ХП) є однією з найбільш поширених хронічних прогресуючих нейродегенеративних патологій, при якій розвиваються не тільки моторні, але й немоторні порушення функціонального стану центральної нервової системи (ЦНС) [1, 2]. У клінічний комплекс немоторних симптомів при ХП прийнято включати нервово-психічні розлади (емоційно-тривожні, когнітивні, психічні, поведінкові), порушення сну, дисфункцію вегетативної нервової системи (дисфункція сечового міхура, пітливість), сенсорні розлади (біль, гіпосмія, порушення зору), втомлюваність [1, 2]. Розвиток деяких немоторних симптомів (когнітивна й емоційна активність) при ХП збігається з морфофункціональними змінами в гіпокампі [3].

Медикаментозна терапія є основним напрямом впливу на функціональні порушення ЦНС при ХП [1, 2]. Разом з тим останнім часом все більше уваги привертає використання клітинної терапії в схемах лікування ХП/паркінсонізму, а саме трансплантація мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК) різного тканинного походження (жирова тканина, пуповина, кістковий мозок тощо) [4]. Так, показано, що ці клітини здатні до мультилінійного диференціювання, трофічного впливу на ушкоджені органи і тканини, синтезу і секреції нейротрофічних факторів, а також виявляють антизапальні, антиоксидантні та імуномодулюючі властивості. Зокрема, ММСК із пуповини людини (ММСК-П) виявляють незначну імуногенність, що дозволяє використовувати їх для алогенної трансплантації, достатньо добре проліферують *in vitro*, спроможні синтезувати IL-10 і TGF- β [5, 6].

Виявлено зв'язок між ризиком розвитку ХП та поліморфізмом генів головного комплексу гістосумісності (HLA) [7]. Саме тому перспективним модельним об'єктом для доклінічного дослідження ефектів трансплантації ММСК при цій патології можуть бути інбредні миші з різним генотипом Н-2 (аналог системи HLA людини) [8, 9]. Такі тварини мають відмінності не тільки імуноендокринних, метаболічних і нейрохімічних показників, але й реакції на дію ушкоджуючих, терапевтичних факторів і трансплантованих стовбурових клітин [10–14]. Результати вивчення нейропротекторного ефекту клітинної терапії при паркінсонізмі у тварин із різним Н-2 генотипом у майбутньому можуть бути підґрунтям для розробки індивідуалізованих підходів до такої терапії.

Разом з тим показано, що після трансплантації в організми з патологічними станами більшість ММСК гине впродовж 72 год, а гормон мелатонін *in vivo* сприяє їх виживанню після трансплантації і, крім того, виявляє антизапальні, антиоксидантні та імуномодулюючі властивості [15, 16]. Екзогенний мелатонін показав свою ефективність при експериментальному паркінсонізмі через нейропротекторну, антиоксидантну й антизапальну дію [17].

Мета: дослідити вплив трансплантації ММСК-П, а також їх комбінації з мелатоніном на показники немоторної активності та структуру нейронів гіпокампа у мишей з експериментальною моделлю паркінсонізму, які відрізняються Н-2 генотипом.

Матеріали та методи

Тварини. Експерименти проводили на мишах-самцях лінії FVB/N (генотип Н-2q, n = 33) і 129/Sv (генотип Н-2b, n = 36) віком 6–7 міс. (дорослі) із розплідника Інституту генетичної та регенеративної медицини ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України». Експериментальні тварини знаходилися у стандартних умовах віварію при фіксованому світловому режимі 12 : 12 та вільному доступі до їжі та води *ad libitum*.

Біологічний матеріал для дослідів (головний мозок) отримували шляхом декапітації мишей у ранковій годині доби (9:00–10:00) під ефірним наркозом. Усі роботи з експериментальними тваринами виконували з дотриманням Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986).

Експериментальні моделі. Для відтворення у мишей моделі паркінсонізму використовували нейротоксин 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП). Цей нейротоксин після системного введення мишам ушкоджує не тільки дофамінергічні нейрони чорної субстанції середнього мозку, призводячи до моторних порушень поведінки, але й зменшує рівень дофаміну та експресію дофамінергічних маркерів (тирозингідроксилаза) в гіпокампі, що збігається з розвитком немоторних змін поведінки у тварин [13, 18, 19]. У нашому експерименті МФТП (Sigma, США) вводили дорослим мишам обох ліній підшкірно (у ділянку шиї) одноразово у дозі 30 мг/кг. Нами раніше показано, що

використання такої схеми введення МФТП дає можливість відтворити у мишей пізню стадію розвитку паркінсонізму [20].

Виділення та культивування ММСК-П. Клітини виділяли методом експлантів з пуповини здорової породіллі [11, 21]. Молода жінка, яка народила хлопчика, підписала інформаційний лист про згоду надати матеріал для проведення наукових досліджень. Для введення дослідним мишам використовували ММСК-П 2-го пасажу. Для оцінки стану культур використовували інвертований мікроскоп DMIL (Leica, Німеччина).

Культура клітин, отриманих із тканини пуповини, після 2-го пасажу була морфологічно гомогенна і містила здебільшого невеликі мітотично активні веретеноподібні клітини. Такі клітини експресували на поверхні маркерні антигени CD105, CD73 і CD90 (більше ніж 96 %) і не експресували CD45 і CD34. Ці клітини диференціювалися в остеобласти, адипоцити і хондроцити *in vitro*, що відповідає мінімальним критеріям ММСК [11]. Імунофенотипування клітин проводили на лазерному проточному цитофлюориметрі-сортері BD FACSAria (Becton Dickinson, США) за допомогою програми BD FACS Diva 6.1.

ММСК-П 2-го пасажу вводили одноразово в хвостову вену мишей через 7 діб після ін'єкції МФТП у дозі 500 тис. клітин в 50 мкл 0,9% розчину хлориду натрію. Контроль — одна ін'єкція 0,9% розчину хлориду натрію в хвостову вену. Вибір зазначеного терміну введення мишам ММСК-П пояснюється розвитком змін функціонування нейронів головного мозку вже через 7 діб після введення тваринам МФТП [22].

Мелатонін (Sigma, США) вводили мишам обох ліній із моделлю паркінсонізму внутрішньоочеревинно, щоденно о 18:00, із розрахунку 1 мг/кг, починаючи з наступної доби після ін'єкції ММСК-П (всього 13–14 ін'єкцій).

Експериментальні групи мишей лінії FVB/N і 129/Sv: 1) інтактні (по 9 тварин кожної лінії); 2) миші, яким одноразово вводили МФТП і через 10 діб у хвостову вену 0,9% хлорид натрію (контрольні групи, по 8 тварин кожної лінії); 3) миші, яким одноразово вводили МФТП і через 10 діб у хвостову вену ММСК-П у дозі 500 тис. клітин/мишу (по 8 тварин кожної лінії); 4) миші, яким одноразово вводили МФТП, через 10 діб у хвостову вену ММСК-П у дозі 500 тис. клітин/мишу і курсом мелатонін (по 9 тварин кожної лінії).

Дослідження у всіх експериментальних групах мишей проводили у терміни, які відповідають трьом тижням після трансплантації ММСК-П.

Функціональний стан ЦНС визначали за показниками немоторної поведінки в тестах «Відкрите поле» та вироблення умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) [13, 20, 23, 24]. Тест «Відкрите поле» дозволяє оцінити у тварин не тільки рухову поведінку, але й орієнтовно-дослідницьку активність (кількість вертикальних стійок, виходів у центр, зазирань у нірки — нірковий рефлекс) і емоційну активність (кількість фекальних болюсів і актів грумінгу). Мишей всіх груп тестували впродовж 3 хв. Показано, що миші є адек-

ватним модельним об'єктом для дослідження емоційної поведінки та її змін, оскільки нейрохімічні та молекулярні процеси, які є в їх основі, схожі з тими, що відбуваються у людини [25].

Когнітивну функцію у мишей оцінювали за методом УРПУ [24]. Дослідження проводили в стандартизованій установці, що конструктивно має вигляд прямокутної камери, розміщеної на висоті 1 м від підлоги, освітленої лампою 50 Вт і з'єднаної перегородкою з такою ж темною камерою, у якій на підлогу подається електричний струм (0,45 мА). Тварину поміщали в освітлену камеру хвостом до вхідного отвору до темної камери. Для оцінки природного ніркового рефлексу — втечі в темне місце — реєстрували латентний час першого заходу до темної камери (вихідний). З метою навчання мишам у темній камері наносили больове подразнення електричним струмом (10 ударів з інтервалом 3 с), після чого вхідний отвір відкривали і тварина могла вийти з темного небезпечного відсіку. Через 24 год після навчання проводили повторне тестування на запам'ятовування — визначали латентний час заходу в темну камеру та відсоток тварин, що протягом 5 хв не заходили до «небезпечної» камери; за цими показниками оцінювали здатність тварин зберегти пам'ятний слід (оцінка довгострокової пам'яті). Тварини, які протягом 5 хв не входили в темну камеру, вважалися такими, що досягли критерію навченості. Ця методика показала свою ефективність при дослідженні когнітивної функції у мишей із патологією нервової системи та оцінці впливу нейропротекторних засобів [26, 27]. Доведено, що деякі аспекти нейронних процесів у тварин (зокрема, мишей) подібні до когнітивних функцій людини [27].

Морфологічні дослідження. Проводили стандартну обробку досліджуваного матеріалу ЦНС: мозок (гіпокамп) фіксували в 10% нейтральному формаліні, проводили через спирти зростаючих концентрацій для зневоднення та ущільнення зразків, далі заливали у парафін (комерційна суміш парафінів Paraplast®, тип 6, Richard-Allan Scientific, США). З отриманих парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 4–5 мкм на ротатійному мікротомі HM 325 (Microm, Німеччина). Зрізи забарвлювали толуїдиновим синім (з додаванням крезилового фіолетового) за Нісслем. Мікрофотографії досліджуваних ділянок головного мозку — СА1 зони і зубчастій звивини гіпокампа — отримували на мікроскопі Olympus BX 51 (Японія). Підрахунок кількості нейронів здійснювали в 20 полях зору для кожної групи тварин. Розмір поля зору (тестової площі) становив 250 × 140 (35 000 мкм²). При експертній якій оцінці змін цитоархітекtonіки гіпокампа звертали увагу на стан нейронів, їх гідропічні та гіперхромні особливості. При морфометрії підраховували кількість нейронів незалежно від їх стану, а також кількість гіперхромних нейронів.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента. Різницю між значеннями показників в експериментальних групах тварин вважали вірогідною при $p < 0,05$. При оцінці результатів морфометрії використовували непараме-

тричні методи оцінки відмінностей між групами (тест Kolmogorov-Smirnov). Для статистичної обробки отриманих результатів використовували програму Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

Результати

Немоторні зміни поведінки у мишей різних ліній із МФТП-моделлю паркінсонізму та після введення ММСК-П і мелатоніну

Тест «Відкрите поле». Встановлено, що у мишей лінії FVB/N і 129/Sv після введення МФТП кількість стійок, зазирань у нірки і виходів у центр суттєво зменшується, тоді як кількість болюсів — зростає щодо показників у інтактних тварин (табл. 1). Під впливом нейротоксину кількість актів грумінгу суттєво підвищується тільки у мишей лінії 129/Sv.

У мишей лінії FVB/N після трансплантації ММСК-П кількість стійок зростає відносно групи контролю, проте не до значень інтактною групи, тоді як кількість виходів у центр відповідає останнім (табл. 1). Кількість актів грумінгу після трансплантації клітин перевищує значення показника контрольної групи. Після введення ММСК-П і мелатоніну значення показників поведінки не відрізняються від тих, що були в групі тільки з клітинами.

У мишей лінії 129/Sv після трансплантації ММСК-П кількість болюсів стає меншою, а кількість актів грумінгу вищою, ніж у групі контролю (табл. 1). Після введення клітин і мелатоніну кількість болюсів не відрізняється від показника інтактних мишей, а кількість

актів грумінгу зменшується порівняно з групою, якій тільки трансплантували клітини.

Отже, введення МФТП призводить до пригнічення орієнтовно-дослідницької активності та підвищення емоційної активності у мишей обох ліній, тоді як після трансплантації ММСК-П показники поведінки у таких тварин змінювались по-різному. Якщо під впливом клітин у мишей лінії FVB/N позитивно змінювались показники орієнтовно-дослідницької активності (кількість стійок і виходів у центр), то у мишей лінії 129/Sv — емоційної активності (кількість болюсів). Екзогенний мелатонін не впливав на ефекти ММСК-П у мишей лінії FVB/N, але сприяв відновленню кількості болюсів до інтактного контролю і зменшенню кількості актів грумінгу у мишей лінії 129/Sv.

Тест вироблення умовної реакції пасивного уникнення. Встановлено, що у мишей лінії FVB/N після введення МФТП суттєво зменшуються значення латентного періоду (вихідний і через 24 год) входу до темної камери порівняно з інтактною групою, а кількість мишей, що досягли критерію навченості, зменшується з 33,3 до 0 % (табл. 2). У таких тварин після трансплантації ММСК-П латентний період входу до темної камери підвищувався в обидва терміни спостереження відносно групи контролю ($p < 0,05$); при цьому у термін через 24 год — до значень інтактних тварин. Разом з тим кількість мишей, які досягли критерію навченості, залишалась на рівні 0 %. Після введення ММСК-П і мелатоніну значення обох термінів латентного пері-

Таблиця 1. Показники немоторної активності мишей експериментальних груп у тесті «Відкрите поле», $M \pm m$

Показник	Миші лінії FVB/N				Миші лінії 129/Sv			
	Інтактні (n = 9)	МФТП + хлорид натрію (контроль) (n = 8)	МФТП + ММСК-П (n = 8)	МФТП + ММСК-П + мелатонін (n = 8)	Інтактні (n = 8)	МФТП + хлорид натрію (контроль) (n = 9)	МФТП + ММСК-П (n = 9)	МФТП + ММСК-П + мелатонін (n = 10)
<i>Орієнтовно-дослідницька активність</i>								
Кількість стійок	3,31 ± 0,49	0,97 ± 0,10*	1,58 ± 0,19*.*	1,75 ± 0,12*.*	1,51 ± 0,39	0,32 ± 0,10*	0,31 ± 0,10*	0,28 ± 0,12*
Кількість зазирань у нірки	3,98 ± 0,50	2,11 ± 0,21*	2,58 ± 0,28*	2,42 ± 0,23*	1,63 ± 0,29	0,65 ± 0,20*	0,46 ± 0,11*	0,49 ± 0,15*
Кількість виходів у центр	2,28 ± 0,19	1,75 ± 0,17*	2,01 ± 0,20	1,90 ± 0,18	0,84 ± 0,10	У всіх 0*	У всіх 0*	У всіх 0*
<i>Емоційна активність</i>								
Кількість болюсів	0,11 ± 0,01	0,69 ± 0,01*	0,61 ± 0,11*	0,59 ± 0,08*	1,78 ± 0,29	2,62 ± 0,30*	1,10 ± 0,18*.*	1,30 ± 0,20**
Кількість уринацій	У всіх 0	У всіх 0	У всіх 0	У всіх 0	У всіх 0	У всіх 0	У всіх 0	У всіх 0
Кількість актів грумінгу	0,20 ± 0,04	0,25 ± 0,05	0,71 ± 0,10**	0,75 ± 0,10**	0,10 ± 0,03	0,40 ± 0,03*	1,00 ± 0,06**	0,80 ± 0,05**.#

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з групою контролю (МФТП); # — $p < 0,05$ порівняно з групою мишей, яким вводили ММСК-П.

оду входу до камери перевищували ті, що були в групах контролю і тільки з одними клітинами; при цьому кількість мишей, що досягли критерію навченості, підвищилась до 50 %.

У мишей лінії 129/Sv після введення МФТП тільки вихідні значення латентного періоду входу до камери стають менше, ніж в інтактній групі, а також дещо зменшується відсоток тварин, що досягли критерію навченості (табл. 2). Трансплантація ММСК-П таким мишам призводить до суттєвого зменшення обох показників латентного періоду входу до камери порівняно з групою контролю. У групі мишей із використанням ММСК-П і мелатоніну значення показників латентного періоду входу до камери суттєво зростають порівняно з тваринами, яким вводили тільки клітини; спостерігається також підвищення відсотка тварин, які досягли критерію навченості.

Отже, у мишей лінії FVB/N трансплантація клітин позитивно впливала на пригнічену під дією нейротоксину МФТП когнітивну функцію (довгострокова пам'ять); при цьому мелатонін в комбінації з клітинами потенціював їх ефект на пам'ять, не тільки підвищуючи латентний період входу в камеру, але й збільшуючи кількість тварин, що досягли критерію навченості. У мишей лінії 129/Sv після трансплантації ММСК-П показники латентного періоду входу до камери стали менше, ніж в контрольній групі, на тлі відсутності змін кількості тварин, що досягли критерію навченості. Використання ММСК-П разом з мелатоніном сприяло підвищенню показників цього тесту порівняно з групою контролю.

Структура нейронів гіпокампа у мишей різних ліній із МФТП-моделлю паркінсонізму та після введення ММСК-П і мелатоніну

Результати морфологічних досліджень наведено в табл. 3 та на рис. 1, 2. Встановлено, що після введення МФТП у мишей лінії FVB/N і 129/Sv суттєво підвищувалась кількість гіперхромних нейронів на тестову площу в СА1 зоні та зубчастій звивині гіпокампа порівняно з мишами інтактних груп (табл. 3). У мишей обох ліній після введення МФТП гіперхромними у гіпокампі визначалися як ядра нейронів, так і їх перикаріони, розміри таких клітин, як правило, дещо зменшувалися. Підвищення кількості патологічно змінених нейронів спостерігалось на тлі зниження загальної кількості нейронів на тестову площу (за винятком СА1 зони у мишей лінії FVB/N).

Після трансплантації ММСК-П кількість гіперхромних нейронів суттєво зменшилась у СА1 зоні гіпокампа мишей обох ліній порівняно з мишами контрольних груп, але при цьому залишалась меншою, ніж у інтактних тварин (табл. 3). У зубчастій звивині гіпокампа різниці між значеннями показників контрольних мишей і груп з клітинами не виявлено.

Введення ММСК-П в комбінації з мелатоніном привело до підвищення загальної кількості нервових клітин на тестовану площу СА1 зони гіпокампа порівняно з контрольною групою мишей лінії 129/Sv, а також до суттєвого зменшення кількості гіперхромних нейронів у зубчастій звивині гіпокампа мишей обох ліній порівняно з групами контролю і тими, що отримували тільки клітини (табл. 3). Разом з тим відновлення структури гіпокампа до нормального стану не спостерігалось.

Таблиця 2. Показники когнітивної функції у мишей експериментальних груп у тесті умовної реакції пасивного уникнення, $M \pm m$

Показник	Миші лінії FVB/N				Миші лінії 129/Sv			
	Інтактні (n = 9)	МФТП + хлорид натрію (контроль) (n = 8)	МФТП + ММСК-П (n = 8)	МФТП + ММСК-П + мелатонін (n = 8)	Інтактні (n = 8)	МФТП + хлорид натрію (контроль) (n = 9)	МФТП + ММСК-П (n = 9)	МФТП + ММСК-П + мелатонін (n = 10)
Латентний період входу до камери (вихідний), с	29,31 ± 2,10	23,66 ± 1,81*	63,75 ± 8,41*.,**	39,75 ± 6,62*.,#	67,25 ± 9,20	26,61 ± 1,90*	16,02 ± 1,21*.,**	38,60 ± 5,91*.,#
Латентний період входу до камери (через 24 год), с	135,30 ± 12,40	41,00 ± 9,20*	133,01 ± 11,81**	200,51 ± 20,42*.,#	171,87 ± 12,41	168,00 ± 11,30	115,01 ± 9,92*.,**	189,62 ± 13,21#
Кількість мишей, що досягли критерію навченості, %	33,3 (3/9)	0 (0/8)	0 (0/8)	50 (4/8)	37,5 (3/8)	33,3 (3/9)	33,3 (3/9)	40,0 (4/10)

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з групою контролю (МФТП); # — $p < 0,05$ порівняно з групою мишей, яким вводили ММСК-П.

Таким чином, нейротоксин МФТП ушкоджує нейрони в СА1 зоні і зубчастій звивині гіпокампа мишей ліній FVB/N і 129/Sv. Трансплантація ММСК-П позитивно впливає на морфометричні показники тільки СА1 зони гіпокампа мишей обох ліній; у зубчастій звивині спостерігається тільки тенденція до такого поліпшення. Використання комбінації ММСК-П і мелатоніну приводить до збереження позитивного впливу цих клітин на нейрони у СА1 зоні гіпокампа мишей ліній FVB/N та його підсилення у згаданій зоні гіпокампа мишей ліній 129/Sv, а також до появи протекторного ефекту клітин у зубчастій звивині гіпокампа мишей обох ліній. Ефект МФТП, а також комбінації ММСК-П і мелатоніну на клітини СА1 зони гіпокампа вираженіший у мишей ліній 129/Sv.

Обговорення

Зв'язок порушень немоторної поведінки і структури нейронів гіпокампа у мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму

Відомо, що моторні порушення є основними проявами змін функціонального стану ЦНС при ХП, проте немоторні симптоми також характерні для цієї патології [1, 2]. Останні суттєво впливають на якість життя пацієнтів і можуть бути виявлені навіть раніше

за моторні. Саме тому вивченню механізмів розвитку немоторних симптомів при ХП/паркінсонізмі, а також розробці підходів до їх терапії приділяється все більше уваги дослідників. Подібні розробки неможливі без доклінічних досліджень із використанням адекватних експериментальних моделей. Однією із таких моделей може бути токсична МФТП-модель паркінсонізму, при відтворенні якої у мишей різних ліній спостерігаються зміни не тільки рухової, але й немоторної поведінки (дослідницька, емоційна і когнітивна активність) [13, 20, 28]. Використання цієї моделі є важливим ще й тому, що на сьогодні показана етіологічна роль токсинів у розвитку ХП/паркінсонізму [18].

Нами встановлено, що у мишей ліній FVB/N і 129/Sv під впливом МФТП з'являються ознаки порушень немоторної поведінки, а саме пригнічення орієнтовно-дослідницької, когнітивної функцій і підвищення емоційної активності. Порушення емоційної та когнітивної активності може бути пов'язано з морфофункціональними змінами нейронів гіпокампа — відділу головного мозку, який відповідає за її реалізацію. Так, авторами показано, що за умов введення МФТП ушкоджуються дофамінергічні нейрони чорної субстанції середнього мозку з наступною втратою дофаміну не тільки в стріатумі, але й

Таблиця 3. Кількість нейронів на тестову площу у зонах гіпокампа мишей експериментальних груп, $M \pm m$

Показник	Миші ліній FVB/N				Миші ліній 129/Sv			
	Інтактні	МФТП + хлорид натрію (контроль)	МФТП + ММСК-П	МФТП + ММСК-П + мелатонін	Інтактні	МФТП + хлорид натрію (контроль)	МФТП + ММСК-П	МФТП + ММСК-П + мелатонін
СА1 зона гіпокампа								
Загальна кількість нейронів	82,30 ± 0,86	78,50 ± 0,79	79,20 ± 0,86	80,65 ± 0,74	83,85 ± 0,55	79,01 ± 0,37*	80,45 ± 0,67*	82,70 ± 0,82**
Кількість гіперхромних нейронів	3,80 ± 0,24	30,81 ± 0,98*	24,10 ± 0,8*, **	23,60 ± 0,65*, **	2,91 ± 0,21	26,05 ± 0,76*	20,45 ± 0,74*, **	20,80 ± 0,53*, **
Гіперхромні нейрони, %	4,61	39,23	30,43	29,26	3,40	32,97	25,41	25,15
Зубчаста звивина гіпокампа								
Загальна кількість нейронів	154,0 ± 0,98	150,10 ± 1,04*	151,01 ± 0,86	152,50 ± 0,86	159,0 ± 0,49	155,50 ± 0,61*	156,05 ± 0,74*	156,51 ± 0,74*
Кількість гіперхромних нейронів	3,50 ± 0,29	30,15 ± 0,95*	27,65 ± 0,99*	21,80 ± 0,65*, **, #	2,95 ± 0,30	28,65 ± 0,93*	25,85 ± 0,95*	20,25 ± 0,53*, **, #
Гіперхромні нейрони, %	2,27	20,09	18,31	14,29	1,85	18,42	16,56	12,93

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з інтактною групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з групою контролю (МФТП); # — $p < 0,05$ порівняно з групою мишей, яким вводили ММСК-П; в кожній групі — оцінка в 20 полях зору.

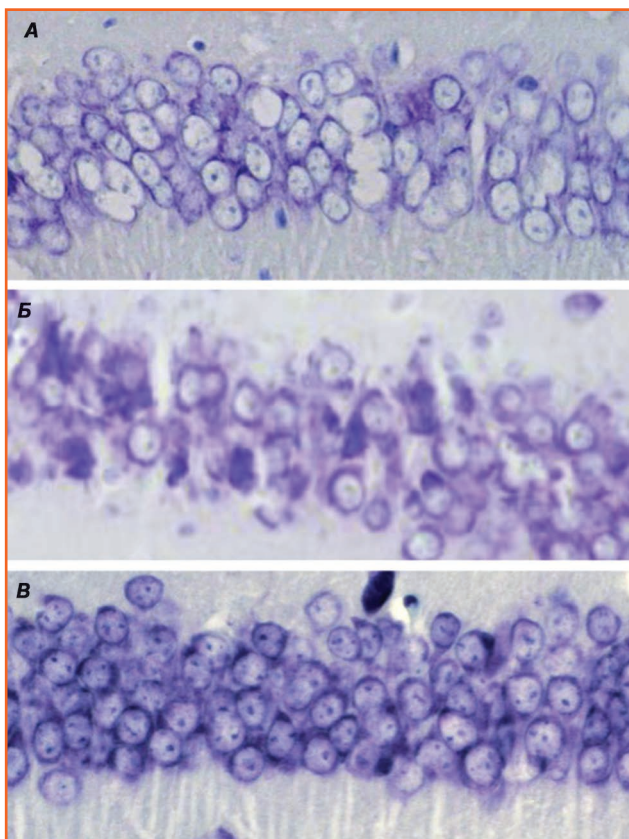


Рисунок 1. Структура нейронів СА1 зони гіпокампа мишей лінії 129/Sv: А — інтактні; Б — МФТП; В — МФТП + ММСК-П. Забарвлення за Нісслем, $\times 400$

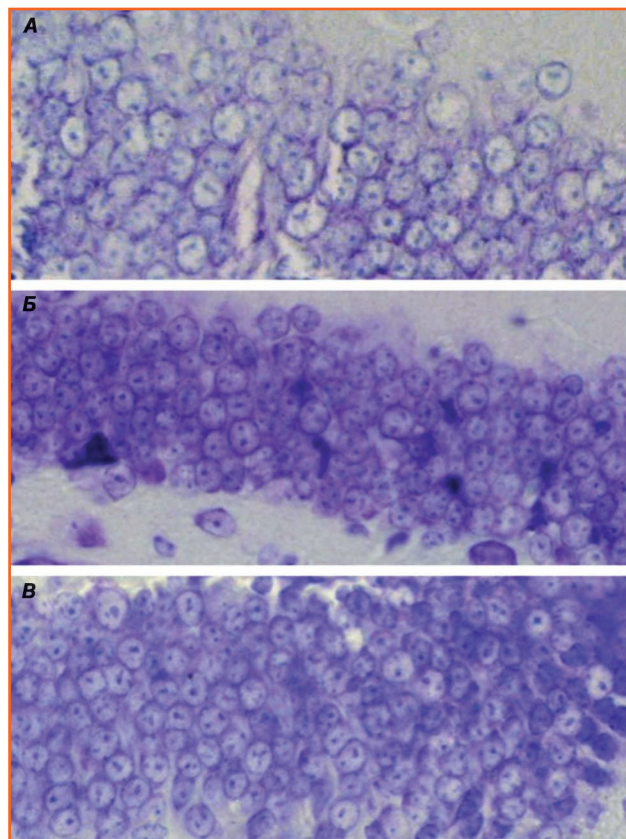


Рисунок 2. Структура нейронів зубчастої звивини гіпокампа мишей лінії 129/Sv: А — інтактні; Б — МФТП; В — МФТП + ММСК-П. Забарвлення за Нісслем, $\times 400$

в гіпокампі; при цьому в останньому порушується синаптична пластичність нейронів [29, 30]. Крім того, у гіпокампі мишей під впливом цього нейротоксину пригнічується експресія нейротрофічного фактора (BDNF) [30]. Наші результати щодо ушкодження структури нейронів СА1 зони гіпокампа у мишей після введення МФТП узгоджуються з даними інших авторів [31]. Є також важливими отримані нами дані щодо виявлення патологічно змінених нейронів у зубчастій звивині гіпокампа. Відомо, що ця зона гіпокампа є одним із джерел нейральных стовбурових клітин, функціонування яких необхідне для відновлення нервових клітин головного мозку за патологічних умов [32].

Інші порушення немоторної активності у мишей лінії FVB/N і 129/Sv із МФТП-моделлю паркінсонізму можуть бути пов'язані зі змінами функціонування дофамінергічних нейронів в інших структурах головного мозку (зокрема, хвостате ядро, шкаралупа) [33].

Показано, що ушкоджувальна дія МФТП на нейрони головного мозку тварин може бути опосередкована факторами оксидативного стресу [34] та прозапальними цитокінами (TNF-alpha, IL-1beta, IFN-gamma), які за цих умов продукують клітини активованої мікроглії/макрофаги [35]. Кількість таких клітин суттєво зростає в головному мозку мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму, зокрема в гіпокампі [31, 36].

Немоторні зміни поведінки і структури нейронів гіпокампа у мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму після трансплантації ММСК-П

Нами виявлено позитивні зміни показників немоторної активності у мишей після введення ММСК-П мишам із МФТП-моделлю паркінсонізму. Так, у мишей лінії FVB/N під впливом трансплантованих клітин поліпшились орієнтовно-дослідницька і когнітивна функції, а у мишей лінії 129/Sv — емоційна активність. Такі зміни поведінки у мишей досліджуваних ліній можна пояснити зменшенням кількості патологічно змінених нейронів гіпокампа. Ці результати узгоджуються з іншими даними щодо зменшення кількості патологічно змінених нейронів і підвищення кількості інтактних нейронів у гіпокампі мишей із моделями нейродегенеративної патології (розсіяний склероз, ішемія головного мозку), яким вводили ММСК-П [37, 38].

За даними Zhang і співавт. [39], у механізмі впливу трансплантованих ММСК-П при експериментальній патології ЦНС має значення посилення проліферації нейральных прогеніторів і секреція ними ростових, трофічних факторів, активація нейрогенезу і ангиогенезу. В нашій роботі виявлена тенденція до поліпшення структури нейронів зубчастої звивини гіпокампа мишей, яким вводили ММСК-П після МФТП, проте до суттєвої зміни кількості нейронів на час закінчення експерименту це ще не привело.

Для поліпшення структури нейронів головного мозку при нейродегенеративній патології є також важливим антиоксидантний ефект ММСК-П [37, 40]. Не виключено, що трансплантовані ММСК-П виявляють подібний ефект у мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму, у яких у головному мозку зростає вміст малонового діальдегіду і падає активність антиоксидантних ферментів [13]. Антизапальний ефект трансплантованих ММСК-П може бути пов'язаний з активацією продукції IL-10, зниженням продукції IL-1beta та проявів активного гліюзу в головному мозку за умов нейродегенеративної патології [41, 42]. Нами раніше встановлено, що під впливом ММСК-П в головному мозку мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму кількість активованих макрофагів зменшується до рівня інтактних тварин [11].

Для реалізації нейропротекторного впливу ММСК-П при патології ЦНС є важливою їх здатність проникати в головний мозок мишей, диференціюватися в нейрогенному напрямку і синтезувати трофічні фактори [42], а також виявляти паракринний ефект [43].

Разом з тим привертає увагу факт зменшення під впливом ММСК-П значень деяких показників когнітивної функції у мишей лінії 129/Sv та зростання кількості актів грумінгу у мишей обох ліній із МФТП-моделлю паркінсонізму. Із літератури відомо про існування побічних ефектів клітинної терапії ХП, пов'язаних, зокрема, з їх типом, дозою, тривалістю використання тощо [4]. Отримані нами результати потребують подальшого поглибленого вивчення, оскільки, зокрема, кількість мишей в групі з клітинами, що досягли критерію навченості, не змінювалась порівняно з контрольними тваринами. Треба відмітити, що міжлінійна різниця у впливі ММСК-П на відновлення пам'яті у мишей може бути пов'язана з особливостями балансу макрофагів і Т-лімфоцитів у головному мозку і, як результат, з розвитком відмінностей неврологічного дефіциту [44], а також лінійними особливостями проявів оксидативного стресу в головному мозку таких мишей [45].

У цілому результати свідчать про ефективність використання ММСК-П для терапії немоторних порушень функціонування ЦНС при ХП/паркінсонізмі. При цьому їх позитивний вплив на останні залежно від генотипу тварин у подальшому може бути підґрунтям для розробки підходів до персоналізованої терапії з використанням ММСК-П немоторних порушень при цій патології за генетичною характеристикою індивідуума.

Немоторні зміни поведінки і структури нейронів гіпокампа у мишей із МФТП-моделлю паркінсонізму після введення ММСК-П і мелатоніну

Авторами встановлено, що при нейродегенеративній патології мелатонін здатен проникати через гематоенцефалічний бар'єр, посилювати нейро-, мієлогенез і синтез BDNF, підвищувати життєдіяльність, проліферацію і диференціювання нейральних стовбурових

клітин, чинити антиапоптотичний вплив на нейрони головного мозку (зокрема, гіпокампа) і, як результат, поліпшувати функціональний стан ЦНС [46, 47]. Дійсно, у наших дослідженнях також виявлено позитивні зміни немоторної поведінки мишей із моделлю паркінсонізму після використання комбінації ММСК-П із мелатоніном, які збігалися з поліпшенням структури нейронів гіпокампа та певною тенденцією до відновлення до інтактного контролю кількості нейронів.

У механізмі позитивного впливу мелатоніну при нейродегенеративній патології мають значення його антиоксидантні та антизапальні властивості [48]. Зокрема, антизапальний ефект мелатоніну при МФТП-індукованому паркінсонізмі реалізується через зменшення проявів запалення у головному мозку мишей, зміни фенотипу клітин мікроглії/макрофагів із M1-прозапального на M2-протизапальний [49].

Окрім протекторної дії на нервову систему, встановлено позитивний вплив мелатоніну на біологічні властивості трансплантованих ММСК [15, 16]. Так, мелатонін захищає трансплантовані ММСК від загибелі в організмі з патологією, зменшує продукцію прозапальних факторів (TNF-alpha і IL-6) у ММСК різного тканинного походження, регулює експресію гена NADPH-оксидази в цих клітинах, що генерує ROS, а також активує в них експресію генів для антиоксидантних ферментів.

Таким чином, можна вважати, що згадані вище властивості мелатоніну важливі для забезпечення нейропротекторного ефекту трансплантованих ММСК-П при експериментальному МФТП-паркінсонізмі. При цьому привертає увагу отриманий нами факт щодо деяких відмінностей у впливі мелатоніну на ефекти ММСК-П у мишей різних ліній, а саме потенціювання позитивних ефектів у мишей лінії FVB/N і зменшення проявів негативного впливу клітин на деякі показники когнітивної функції у мишей лінії 129/Sv. Результати свідчать про важливість розробки індивідуалізованих підходів не тільки до клітинної терапії ХП/паркінсонізму, але й до використання мелатоніну як засобу для підвищення регенераторного потенціалу ММСК-П або зменшення проявів їх побічного ефекту/негативного впливу при клітинній терапії цієї патології.

Висновки

1. У дорослих мишей-самців лінії FVB/N і 129/Sv під впливом нейротоксину МФТП з'являються порушення немоторної активності, які характеризуються пригніченням орієнтовно-дослідницької та когнітивної функцій, а також підвищенням емоційної активності. Зміни деяких досліджуваних показників залежать від H-2 генотипу.

2. Трансплантація ММСК-П позитивно впливає на показники немоторної поведінки мишей із моделлю паркінсонізму, зміни яких мають лінійні особливості (суттєве поліпшення орієнтовно-дослідницької та когнітивної активності у мишей лінії FVB/N і емоційної активності у мишей лінії 129/Sv). При цьому виявлено активуючий вплив трансплантованих клітин на один

із показників емоційної діяльності мишей обох ліній (кількість актів грумінгу).

3. Введення мелатоніну після трансплантації ММСК-П підсилює їх позитивний ефект на показники когнітивної функції у мишей лінії FVB/N і емоційної активності у мишей лінії 129/Sv і, крім того, нівелює негативний вплив клітин на деякі показники емоційної діяльності мишей обох ліній.

4. Встановлено порушення під впливом МФТП структури нейронів у СА1 зоні і зубчастій звивині гіпокампа мишей обох ліній, зменшення кількості патологічно змінених нейронів у цих зонах після трансплантації ММСК-П, а також виражене відновлення цитоархітекtonіки та морфометричних показників гіпокампа після введення клітин у комбінації з мелатоніном. При цьому вплив комбінації ММСК-П і мелатоніну вираженіший у СА1 зоні гіпокампа мишей лінії 129/Sv.

5. Значення Н-2 генотипу для ефектів нейротоксину МФТП, трансплантованих ММСК-П та екзогенного мелатоніну на структуру і функціонування нейронів може бути підґрунтям для вивчення механізмів порушень немоторної поведінки при ХП/паркінсонізм, а також розробки індивідуалізованих підходів до медикаментозної та клітинної терапії цієї патології.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проведені за бюджетною темою 0121U111586 за фінансової підтримки НАМН України.

Список літератури

1. Karaban IN, Shalenko OV, Kryzhanovskiy SA. Non-motor symptoms in clinical picture of the Parkinson's disease. *International Neurological Journal*. 2017;1:58-63. doi: 10.22141/2224-0713.1.87.2017.96538.
2. Bonnet AM, Jutras F, Czernecki V, Christophe Corvol J. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant clinical aspects. *Hindawi Publishing Corporation Parkinson's Disease*. 2012;198316:15. doi: 10.1155/2012/198316.
3. Villar-Conde S, Astillero-Lopez V, Gonzalez-Rodriguez M, Villanueva-Anguita P, et al. The human hippocampus in parkinson's disease: in integrative stereological and proteomic study. *J. Parkinsons Dis*. 2021;11(3):1345-1365. doi: 10.3233/JPD-202465.
4. Li Zh, Cheung H-H. Stem cell-based therapies for Parkinson disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21. doi: 10.3390/ijms21218060.
5. Can A, Celikkan FT, Cinar O. Umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantation: a systemic analysis of clinical trials. *Cytotherapy*. 2017;19(12):1351-1382. doi: 10.1016/j.cyt.2017.08.004.
6. Putra A, Ridwan BR, Putridewi AI, Kustiyah AR, Wirasututi K, et al. The role of TNF-alpha induced MSCs on suppressive inflammation by increasing TGF-beta and IL-10. *J. Med. Sci*. 2018;6(10):1779-1783. doi: 10.3889/oamjms.2018.404.
7. Kannarkat GT, Cook DA, Lee JK, Chang J, Chung J et al. Common genetic variant association with altered HLA expression synergy with pyrethroid exposure, and risk for Parkinson's disease: an observational and case control study. *Parkinson's Disease*. 2015;1. doi: 10.1038/njpparkd.2015.2.

8. Dawson TM, Golde T, Lagier-Tourenne CL. Animal models of neurodegenerative diseases. *Nat. Neurosci*. 2018;21(10):1370-1379. doi: 10.1038/s41593-018-0236-8.

9. Fisher EM, Bannerman DM. Mouse models of neurodegeneration: know your question, know your mice. *Sci. Transl. Med*. 2019;11. doi: 10.1126/scitranslmed.aag1818.

10. Лабунець І.Ф., Родніченко А.Є. Стан імунної та ендокринної систем у мишей із різним гаплотипом Н-2 та його потенційний зв'язок із проявами експериментального паркінсонізму. *Фізіологічний журнал*. 2024;70(3):42-50. doi: 10.15407/fz.70.03.042.

11. Labunets I, Panteleymonova T, Kyryk V, Toporova O, Pikus P, Litoschenko Z. The effects of human umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells transplantation in mice of different strains with an experimental model of parkinsonism. *Cell Organ Transpl*. 2023;11(2):96-103. doi: 10.22494/cot.v11i2.155.

12. Eltokhi A, Kurpiers B, Pitzer C. Behavioral tests assessing neuropsychiatric phenotypes in adolescent mice reveal strain- and sex specific effects. *Scientific Receptors*. 2020;10(11263). doi: 10.1038/s41598-020-67758-0.

13. Labunets IF, Utko NA, Savosko S, Panteleymonova TN, Butenko GM. Changes in nigral neuronal structure, indices of antioxidant protection of the brain and behavior in mice of different age with MPTP parkinsonism model. *International Neurological Journal*. 2020;16(3):7-15. doi: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203444.

14. Kim JW, Nam SM, Yoo DY, Jung HY, Hwang IK, et al. Strain-specific differential expression of astrocytes and microglia in the mouse hippocampus. *Brain and Behavior*. 2018;8. doi: 10.1002/brb3.961.

15. Hu Ch, Li L. Melatonin plays critical role in mesenchymal stem cell-based regenerative medicine in vitro and in vivo. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(13). doi: 10.1186/s13287-018-1114-8.

16. Zhang S, Chen S, Li Y, Liu Y. Melatonin as a promising agent of regulatory stem cell biology and its application in disease therapy. *Pharmacol Res*. 2017;117:252-260. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.035.

17. Labunets IF, Chaikovskiy YuB, Savosko SI, Butenko GM, Sagach VF, Kop'yak BS. Effects of melatonin on the behavioral indices and structural characteristics of cerebral and spinal neurons with experimental hemiparkinsonism. *Neurophysiology*. 2018;1(50):11-22. doi: 10.1007/s11062-018-9712-8.

18. Zeng XS, Geng WS, Jia JJ. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment. *ASN Neuro*. 2018;10(1). doi: 10.1177/1759091418777438.

19. Janakiraman U, Manivasagam Th, Thenmorhi AJ, Essa MM et al. Influence of chronic mild stress exposure on motor, non-motor impairments and neurochemical variables in specific brain areas of MPTP/Probenecid induced neurotoxicity in mice. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0146671. doi: 10.1371/journal.pone.0146671.

20. Labunets IF. Behavioral features in the mice of various strains and sex with model of parkinsonism *Fiziol. Zh*. 2020;66(1):18-24. doi: 10.15407/fz.66.01.018.

21. Rymar S, Pikus P, Buchek P, Shuvalova N, Pokholenko Ia, Irodov D, Kordium V. Comparison of the therapeutic effects of hUC-MSC intravenous delivery and intraperitoneal administration of MSCs encapsulated in alginate capsules for treatment of rat liver cirrhosis. *BioRxiv*. 2021;4(26):441497. doi: 10.1101/2021.04.26.441497.

22. Alam G, Edler M, Burchfield Sh, Richardson JR. Single Low Doses of MPTP Decrease Tyrosine Hydroxylase Expression in the Absence of Overt Neuron Loss. *Neurotoxicology*. 2017;60:99-106. doi: 10.1016/j.neuro.2017.03.008.

23. Huang L, Xiao D, Sun H, Qu Yi, Su X. Behavioral tests for evaluating the characteristics of brain diseases in rodent models: Optimal choices for improved outcomes (Review). *Mol. Med. Reports*. 2022;25(5):183. doi: 10.3892/mmr.2022.12699.
24. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. 1991. 399 с.
25. Fisch GS. Animal models and human neuropsychiatric disorders. *Behav. Genet.* 2007;37(1):1-10. doi: 10.1007/s10519-006-9117-0.
26. Мищенко М.В., Штрыголь С.Ю., Лозинский А.В., Лесык Р.Б. Психотропные свойства потенциального антиконвульсанта 5-[*Z*]-*(4*-нитробензилден)-2-(*тиазол*-2-илимино)-4-тиазолидона. *News of Pharmacy*. 2021;2(102):97-103.
27. Navarro D, Gasparyan A, Marti Martinez S, Diaz Marin C, Navarrete F. Methods to identify cognitive alterations from animals to human: A Translational Approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(8):7653. doi: 10.3390/ijms24087653.
28. Haga H, Yamada R, Izumi H, Shinoda Y, Kawahata I, Miyachi H, Fukunaga K. Novel fatty acid-binding protein 3 ligand inhibits dopaminergic neuronal death and improves motor and cognitive impairments in Parkinson's disease model mice *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2020Apr;191:172891. doi: 10.1016/j.pbb.2020.172891.
29. Zhu GQ, Chen Y, Huang HY, Li Q, Behnisch Th. MPTP-mediated hippocampal dopamine deprivation modulates synaptic transmission and activity-dependent synaptic plasticity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011;254(3):332-41. doi: 10.1016/j.taap.2011.05.007.
30. Zhu G, Li J, He L, Wang X, Hong X. MPTP-induced changes in hippocampal synaptic plasticity and memory are prevented by mephitine through the BDNF-TrkB pathway. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172:2354-2368. doi: 10.1111/bph.13061.
31. Hiu-Ngar S, Wu Sh-L, Wang W-F, Chen Ch-H, Huang Y-T, Liou Y-M et al. MPTP-induced dopaminergic degeneration and deficits in object recognition in rats are accompanied by neuroinflammation in the hippocampus. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010 Apr;95(2):158-65. doi: 10.1016/j.pbb.2009.12.020.
32. Rolando C, Taylor V. Neural stem cell of the hippocampus: development, physiology regulation, and dysfunction in disease. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2014;107:183-206. doi: 10.1016/B978-0-12-416022-4.00007-X.
33. Jagmag SA, Tripathi N., Shukla SD, Maithis S, Khurana S. Evaluation of models of Parkinson's disease. *Frontiers in Neurosciences*. 2016;9:503. doi: 10.3389/fnins.2015.00503.
34. Guo J-D, Zhao X, Li Y, Li G-R, Liu X-L. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2018;41:1817-1825. doi: 10.3892/ijmm.2018.3406.
35. Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Translat Neurodegenerat.* 2015;4(19). doi: 10.1186/s40035-015-0042-0.
36. Hu Sh, Hu M, Liu J, Zhang B, Zhang Zh, Zhou FH et al. Phosphorylation of Tau and alpha-synuclein induced neurodegeneration in MPTP mouse model of parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020;16:651-663. doi: 10.2147/NDT.S235562.
37. Labunets IF, Utiko NA, Toporova OK, Savosko SI, Pokholenko I, Panteleymonova TN, et al. Melatonin and fibroblast growth factor-2 potentiate the effects of human umbilical cord multipotent mesenchymal stromal cells in mice with cuprizone-induced demyelination. *Biopolym. Cell*. 2021;37:369-378. doi: 10.7124/bc.000A62.
38. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Klymenko P, Tochylovsky A, Kordium V. The effect of mesenchymal stromal cells of various origins on morphology of hippocampal CA1 area of rats with acute cerebral ischemia. *Cell Organ Transpl.* 2022;10(2):98-106. doi: 10.22494/cot.v10i2.144.
39. Zhang L, Wang LM, Chen WW, Ma Z, Han X, Liu CM, et al. Neural differentiation of human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells improves the recovery of neurological function after transplantation in ischemic stroke rats. *Neural Regen Res.* 2017;12(7):1103-1110. doi: 10.4103/1673-5374.211189.
40. Angeloni C, Gatti M, Prata C, Hrelia S, Maraldi T. Role of mesenchymal stem cells in counteracting oxidative stress-related neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:3299. doi: 10.3390/ijms21093299.
41. Tsybaliuk VI, Velychko OM, Pichkur OL, Verbovska SA, Shuvalova NS, et al. Effects of Warton's jelly humans mesenchymal stem cells transfected with plasmid containing il-10 gene to the behavioral response in rats with experimental allergic encephalomyelitis. *Cell Organ Transpl.* 2015;3(2):139-143. doi: 10.22494/COT.V3I2.14.
42. Mukai T, Mon Y, Shimazu T, Takahashi A, Tsunoda H, et al. Intravenous injection of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells attenuates reactive gliosis and hypomyelination in neonatal intraventricular hemorrhage model. *Neuroscience*. 2017;355:175-187. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.05.006.
43. Dabrowski FA, Burdzinska A, Kulesza A, Sladowska A, Zolocińska A, et al. Comparison of the paracrine activity of mesenchymal stem cells derived from umbilical cord, amniotic membrane and adipose tissue. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017;43(11):1758-1768. doi: 10.1111/jog.13432.
44. Kim H, Whittle SC, Lee S, Chu HX, Zhang S, et al. Brain immune cell composition and functional outcome after cerebral ischemia: comparison of two mouse strains. *Front. Cell. Neurosci.* 2014;8(365). doi: 10.3389/fncel.2014.00365.
45. Labunets IF, Panteleymonova TM, Utiko NO, Kyryk VM, Savosko SI, Litochenko ZL. Changes in the number of macrophages, T-lymphocytes, activity of antioxidant enzymes in the brain, behavior and structure of the central nervous system neurons in adult and aging mice of different strains with the MPTP-induced model of parkinsonism. *International Neurological Journal.* 2023;19(4):119-128. doi: 10.22141/2224-0713.19.4.2023.1010.
46. Yu X, Li Zh, Zheng H, Ho J, Chan M, Wu W. Protective roles of melatonin in central nervous system disease by regulation of neural stem cells. *Cell Prolif.* 2017;50(2):e12323. doi: 10.1111/cpr.12323.
47. Kim W, Hahn KR, Jung H, Kwon HJ, Nam SM, Kim JW, et al. Melatonin ameliorates cuprizone-induced reduction of hippocampal neurogenesis, brain-derived neurotrophic factor, and phosphorylation cyclic AMP response element-binding protein in the mouse dentate gyrus. *Brain Behav.* 2019;9(9):eo1388. doi: 10.1002/brb3.1388.
48. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular mechanisms of melatonin: insight from neurodegenerative diseases. *Biomolecules.* 2020;10:1158. doi: 10.3390/biom10081158.
49. Li J, Liu H, Wang X, Xia Y, Huang J, Wang T, Lin Zh, Xiong N. Melatonin ameliorates Parkinson's disease via regulating-microglia polarization in a ROR α -dependent pathway. *Parkinson's Disease.* 2022;8:90. doi: 10.1038/s41531-022-00352-5.

Отримано/Received 11.09.2024

Рецензовано/Revised 01.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 12.11.2024

Information about authors

Irina Labunets, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Experimental Modeling Laboratory, Department of the Cell and Tissue Technology, State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the State Institution "National Scientific Center" M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: irina_labunets@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0000-3854-0959>

Tetiana Panteleymonova, PhD in Biology, Senior Research Fellow at the Experimental Modeling Laboratory, Department of the Cell and Tissue Technology, State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the State Institution "National Scientific Center" M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: t.panteleymonova2010@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3606-5805>

Sergiy Mikhalskiy, Leading Research Fellow at the Experimental Modeling Laboratory, Department of the Cell and Tissue Technology, State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the State Institution "National Scientific Center" M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: s4geront@gmail.com

Olena Toporova, Senior Research Fellow at the Department of Gene Technologies, State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the State Institution "National Scientific Center" M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Institute of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: toporova@edu.imbg.org.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3235-2882>

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

Information about funding. The research was conducted under the budget topic 0121U111586 with the financial support of the National Academy of Sciences of Ukraine.

I.F. Labunets^{1,2}, T.M. Panteleymonova^{1,2}, S.A. Mykhalskiy^{1,2}, O.K. Toporova^{1,3}

¹Institute of Genetic and Regenerative Medicine, M.D. Strazhesko National Scientific Center of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Non-motor behavioral disorders and the structure of hippocampal neurons in experimental parkinsonism and after administration of human umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells and melatonin

Abstract. Background. The neuroprotective effect of human umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells (hUC-MMSCs) in Parkinson's disease can depend on the genotype of the recipient and change under the influence of biologically active factors. The purpose was to investigate the effects of transplantation of the hUC-MMSCs as well as their combination with melatonin on indicators of non-motor activity and the structure of hippocampal neurons in mice with an experimental model of parkinsonism, which differ by the H-2 genotype (analogue of human leukocyte antigen). **Materials and methods.** Adult FVB/N (genotype H-2q) and 129/Sv (genotype H-2b) male mice have received one injection of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxin at a dose of 30 mg/kg. Seven days after, the hUC-MMSCs were injected into the tail vein at a dose of 500,000, and from the next day — intraperitoneal melatonin (Sigma, USA) at a dose of 1 mg/kg daily, the course of 14 injections, at 6 p.m. We have evaluated the indicators of non-motor behavior in open field tests (emotional and orientation-exploratory activity), the development of the conditioned reaction of passive avoidance (cognitive function) and the structure of hippocampal neurons. **Results.** In mice of both strains under the influence of MPTP, the orientation-exploratory and cognitive activities have been suppressed, the emotional activity has been increased and the structure of neurons in the CA1 region and the dentate gyrus has been disturbed. Transplantation of hUC-MMSCs has improved

the indicators of orientation-exploratory and cognitive functions in FVB/N mice and the emotional activity in 129/Sv mice. An activating effect of cells on some indicators of emotional behavior (the number of acts of grooming) in mice of both strains has been revealed. The number of pathologically changed neurons in the CA1 region and dentate gyrus in mice of both strains has decreased after transplantation of hUC-MMSCs. Injections of melatonin after the administration of cells have led to the strengthening of their positive effect on the cognitive function in FVB/N mice and on the emotional activity in 129/Sv mice and have also neutralized their negative effects on the number of acts of grooming in mice of both strains. In the hippocampus of such mice, there was a marked restoration of the cytoarchitectonics and morphometric indicators. At the same time, the positive effect of a combination of hUC-MMSCs and melatonin has been more pronounced in 129/Sv mice. **Conclusions.** Manifestations of the influence of transplanted hUC-MMSCs and their combination with melatonin on the functional state of the nervous system and the structure of hippocampal neurons of mice with a model of parkinsonism largely depend on their H-2 genotype. The results can be the basis for the development of personalized cell therapy for this pathology using hUC-MMSCs.

Keywords: MPTP neurotoxin; parkinsonism; hippocampal neurons; behavioral reactions; human umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells; melatonin

УДК 616.831-005.4-616.036.86

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.8.2024.1128>Онопрієнко О.П.¹, 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

Нагальні сучасні тренди експертизи непрацездатності після інсульту, критерії життєдіяльності за МКФ та принципи нейрореабілітації (огляд літератури та власні дослідження)

Резюме. Метою нашої роботи було дослідження функціональних результатів хворих з інсультом, обґрунтування формулювання клінічного діагнозу за Міжнародною класифікацією функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (МКФ), включно з критеріями, принципами профілактики інвалідності та реабілітації. **Матеріали та методи.** Нами проведено проспективне когортне дослідження «випадок — контроль» 5818 хворих, які перенесли церебральний інсульт за останні 10 років, серед них тих, що вижили, 4520 (78 %), середній вік $73,0 \pm 10,2$ року. Усі хворі пройшли стандартне неврологічне обстеження і тестування за МКФ. **Результати.** Очевидно, що у кожному випадку після інсульту є функціональні порушення, і у більшості (від 76 до 85 % пацієнтів) це закінчується інвалідністю. Ця тенденція зберігається в усьому світі, також відзначена у проведеному нами дослідженні, але в цілому зниження на 37 % показника інвалідності за вказаний період, на нашу думку, можна пояснити старінням популяції та відсутністю роботи на підприємствах для працездатного населення, що свого часу слугувало соціальним захистом пацієнта. Отже, подальше проведення оптимізації профілактичних, реабілітаційних заходів, починаючи з факторів ризику інсульту, запобігання повторним випадкам, могло б суттєво поліпшити якість життя пацієнтів з інсультом і не лягати значним тягарем на рідних і суспільство в цілому. Визначено фактори, розроблено критерії обмеження життєдіяльності у головних сферах життя. Адаптація МКФ дозволяє застосовувати її при експертній діагностиці, формуванні правильного клінічного, функціонального діагнозу, дає можливість оцінити потенціал і ефективність реабілітаційних заходів в після-інсультний період. **Висновки.** 1. Застосування МКФ дає можливість об'єктивно оцінити стан хворих, реабілітаційний потенціал та ефективність проведення реабілітаційних заходів у хворих із наслідками перенесеного інсульту. 2. Використання розроблених авторами критеріїв обмеження життєдіяльності дозволить підвищити якість медико-соціальної експертизи хворих, які перенесли інсульт, а подальші дослідження — оптимізувати нові підходи до реабілітації цієї категорії хворих та їх адаптації в суспільстві. 3. Подальше проведення оптимізації профілактичних, реабілітаційних заходів, починаючи з факторів ризику інсульту, запобігання повторним випадкам, могло б суттєво поліпшити якість життя пацієнтів з інсультом, їхніх родичів та суспільства в цілому.

Ключові слова: інсульт; Міжнародна класифікація функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я; медико-соціальна експертиза непрацездатності; профілактика інвалідності; реабілітація

Вступ

Актуальність теми обумовлена епідемією інсульту у всьому світі (ВООЗ, 2006), у розвинених країнах світу щорічно реєструють від 100 до 300 інсультів на кожні 100 тисяч населення. Цереброваскулярні захворювання в Україні та у світі посідають одне з перших місць за поширеністю, смертністю та інвалідизацією, тому чимало лікарів та науковців зосереджують увагу на цій проблемі [1, 4–6]. Захворюваність на мозковий інсульт в Україні становить 280–290 випадків на 100 тис. нас. [1, 4–6, 16], тоді як в країнах Західної Європи — 200 випадків на 100 тис. нас. Смертність від геморагічного інсульту в Україні становить 86,7 на 100 тис. нас., причому 65 % хворих помирає в гострому періоді [1, 2]. В Європі смертність від геморагічного інсульту становить 37–47 випадків на 100 тис. нас. В Україні рівень інвалідизації через 1 рік після перенесеного інсульту становить від 76 до 85 %, тоді як у країнах Західної Європи — 25–30 %, що свідчить про недостатній рівень організації лікувального та реабілітаційного процесу [1, 2, 18, 19]. Більшість пацієнтів, які вижили після інсульту, стають інвалідами, 20–25 % з них до кінця життя потребують сторонньої допомоги, значна частина потребує догляду родичів працездатного віку, що визначає соціально-економічну значущість цієї проблеми [1, 2, 5, 6]. Інсульт посідає друге місце серед хвороб з фатальними наслідками та є найпоширенішою причиною стійкої втрати працездатності. Прогнозується зростання смертності внаслідок інсульту до 7,8 млн у 2030 р. [4–6]. Загалом динаміка цієї захворюваності у світі вказує на стійку тенденцію до росту і становить 0,5–2 % на рік. Частота виникнення інсульту в економічно розвинених країнах становить у середньому 150 осіб на 100 тис. нас. [1, 5]. За даними ООН, кожен десятий житель планети — інвалід. До поняття реабілітації інвалідів входять: відновлення чи компенсація того, що не можна відновити, пристосування до життя й залучення до трудового процесу [5, 7, 16]. За даними різних дослідників, летальність у гострому періоді інсульту становить 15–20 %, і ще близько 20 % помирають протягом року. Четверть пацієнтів, які вижили, потребують постійного стороннього нагляду, допомоги, й лише 20–25 % осіб, які перенесли ішемічний інсульт, повертаються до праці [2, 3]. Віддалені результати лікування ішемічного інсульту прямо залежать від адекватності організаційних і лікувально-профілактичних заходів [1, 12, 16]. Найбільш вивченими з усіх наслідків інсульту є рухові розлади, що у вигляді парезів трапляються у 80–90 % осіб, які перенесли інфаркт головного мозку, та часто поєднуються з мовними розладами, порушеннями координації та чутливості [4, 12, 18, 19]. Не секрет, що значно менше уваги приділяється іншим наслідкам: депресії після інсульту, когнітивним, емоційно-вольовим розладам, професійній і соціальній дезадаптації [1, 2, 7, 8, 17]. Незважаючи на численні дослідження, присвячені цереброваскулярним захворюванням, донині лікарі стикаються з труднощами

при діагностиці, оцінюванні тяжкості, формулюванні етіологічного, функціонального діагнозу, лікуванні, реабілітації, медико-соціальній експертизі інсультів як у гострому, так і у віддаленому періодах [3, 6, 12]. На відміну від Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), про існування Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ) навіть не підозрює переважна більшість українських невропатологів, тоді як вона є азбукою реабілітації незалежно від профілю, обмеження життєдіяльності та здоров'я, забезпечує покрокове планування процесу реабілітації з урахуванням потреб пацієнта, фактичних його порушень і можливостей їх регресування, аспектів навколишнього середовища [5, 7, 16].

Метою нашої роботи було дослідження функціональних результатів хворих з інсультом, обґрунтування побудови і формулювання клінічного діагнозу за Міжнародною класифікацією функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я, включно з критеріями і принципами профілактики інвалідності та реабілітації, та дослідження динаміки інвалідності у хворих, що перенесли церебральний інсульт, за 10 років (2007–2016 рр.) у Броварському районі Київської області порівняно з середніми показниками по Україні [5, 7].

Матеріали та методи

При написанні оглядової статті використовувалися ресурси PubMed (1990–2018 рр.) і UpToDate (2016 р.). Нами проведено проспективне когортне дослідження «випадок — контроль» 5818 хворих, які перенесли церебральний інсульт за останні 10 років, серед них тих, що вижили, 4520 хворих (78 %), середній вік $73,0 \pm 10,2$ року. Звісно, маємо ріст захворюваності серед популяції Броварського району Київської області України на церебральний інсульт, починаючи з 1991 року, в 4,4 раза (з 186 до 752 хворих), за останні десять років кількість інсультів зросла майже в 2 рази, тобто на 10 тис. дорослого населення відповідно з 24,7 до 44,5. Дослідження епідеміологічних факторів захворюваності, смертності спонукало нас до вивчення інвалідності та факторів ризику інсульту, перебігу та функціональних результатів церебрального інсульту, соціально-екологічного становища в регіоні. За вказаний період дослідження (2007–2016 рр.) нами було доведено зниження показників інвалідності в Броварському районі серед дорослого населення після перенесеного інсульту на 2,1 %, а серед працездатного населення — на 1,2 % (табл. 1).

Динаміка інвалідності серед 284 учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС, які перенесли інсульт, з Броварського району відображена в табл. 2. Очевидним є те, що 20 % є інвалідами 1-ї групи, більше ніж 60 % є інвалідами 2-ї групи, а до 30 % — інваліди 3-ї групи.

Серед когорти досліджуваних 5818 хворих з інсультом є як міські, так і сільські жителі, а також УЛНА на ЧАЕС, які перенесли інсульт. У табл. 3 висвітлено розподіл по групах інвалідності та за ступенем інвалідності в балах за шкалою mRs.

Результати та обговорення

Завданням невропатологів, окрім пріоритету забезпечення алгоритму поетапного надання спеціалізованої допомоги хворому з інсультом, є правильне оформлення медичної документації, а найголовніше — правильне формулювання клінічного діагнозу відповідно до МКХ-10 та МКФ з огляду на періоди, типи інсультів, локалізацію ураження артеріального басейну, топічну характеристику, ступені тяжкості неврологічної симптоматики, можливість самообслуговування, спілкування, перенавчання, здатність до трудової діяльності, що є критерієм подальшої реабілітації та прогностичним предиктором якості життя, профілактики повторних епізодів [5, 4, 9, 10–12]. *Обмеження життєдіяльності* — неспроможність до повсякденної діяльності у спосіб та в обсязі, звичному для людини, що створює перешкоди в навколишньому середовищі людини: вона потрапляє

в незручне становище порівняно зі здоровими, а це призводить до соціальної недостатності; часткова чи повна втрата здатності до самообслуговування, пересування, орієнтації, спілкування, навчання, контролю за поведінкою, а також значне обмеження обсягу трудової діяльності, зниження кваліфікації. *До категорій (критеріїв) життєдіяльності належать:* здатність до самообслуговування, пересування, орієнтації, контролю за власною поведінкою, спілкування, навчання, здійснення трудової діяльності. *Здатність до пересування* — ефективне пересування у своєму оточенні (ходити, бігати, долати перешкоди, користуватися особистим і громадським транспортом). Параметри оцінки — характер ходи, темп пересування, відстань, яку долає хворий, здатність самостійно користуватися транспортом, потреба в допомозі інших осіб під час пересування. *Здатність до самообслуговування* — ефек-

Таблиця 1. Динаміка інвалідності серед дорослого населення внаслідок інсульту (випадки на 10 тис. нас.) за період 2007–2016 рр.

Роки	2007		2008		2009		2010		2011	
	Доросле населення	Працездатне населення	Доросле населення	Працездатне населення	Доросле населення	Працездатне населення	Доросле населення	Працездатне населення	Доросле населення	Працездатне населення
Броварський район	7,6	4,6	4,8	3,5	4,4	4,1	5,85	5,9	6,3	5,2
Київський район	7,3	5,5	6,1	5,1	5,3	4,7	5,1	4,85	7,2	6,3
Україна	5,9	4,2	4,9	4,1	4,6	4,1	4,7	4,0	4,8	4,2
Роки	2012		2013		2014		2015		2016	
Броварський район	4,8	4,5	4,2	3,4	4,2	5,7	4,2	3,5	3,6/-2,1	3,8/-1,2
Київський район	5,8	5,4	5,3	4,9	4,2	4,3	4,4	3,7* 3,6**	4,4/-1,6	4,7/-1,1* 4,4/-1,0***
Україна	4,6	4,0	4,2	3,9	4,1	4,1	4,0	3,8**	4,1/-1,4	3,9/-1,0***

Примітки: * — працездатне населення 18–55 років (жінки), 18–60 років (чоловіки); ** — працездатне населення 18–57 років (жінки), 18–60 років (чоловіки); *** — працездатне населення 18–58 років (жінки), 18–60 років (чоловіки).

Таблиця 2. Розподіл постраждалих від аварії на ЧАЕС та УЛНА з цереброваскулярною патологією, зокрема з мозковим інсультом, Броварського району за групами інвалідності

Рік	Усього	1-ша група		2-га група		3-тя група	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
2007	1655	235	14,2	1040	62,8	380	23,0
2008	1594	218	13,7	1024	64,2	352	22,1
2009	1347	169	12,5	861	63,9	317	23,6
2010	1318	186	14,1	767	58,2	365	27,7
2011	2038	279	13,7	1256	61,6	503	24,7
2012	1722	219	12,7	985	57,2	518	30,1
2013	1353	192	14,2	754	55,7	407	30,1
2014	1491	209	14,0	831	55,8	451	30,2
2015	967	139	14,1	551	57,0	277	28,6
2016	767	147	19,2	418	54,5	202	36,3

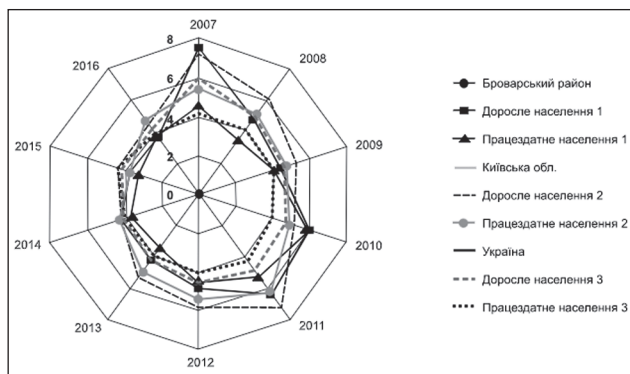


Рисунок 1. Динаміка первинної інвалідності внаслідок перенесених інсультів (Лівобережний регіон Київської області, Броварський район, Україна) за період 2007–2016 рр. (на 10 тис. нас.)

тивне виконання повсякденної побутової діяльності й задоволення потреб без допомоги інших осіб. Параметр оцінки — інтервал часу, через який виникає потреба в допомозі: епізодична допомога (менше одного разу на місяць), регулярна (декілька разів на місяць), постійна допомога (декілька разів на тиждень — регульована чи декілька разів на день — нерегульована). Здатність до орієнтації — самостійна орієнтація у просторі та часі, уявлення про навколишні предмети. Основні системи орієнтації — зір та слух. *Здатність до орієнтації* в цьому випадку оцінюють за умови нормального стану психічної діяльності та мови. Параметри оцінки — здатність розрізняти зорові образи людей і предметів на відстані, що збільшується, та в різних умовах (наявність або відсутність перешкод, знайомство з обстановкою); здатність розрізняти звуки та усну мову (слухова орієнтація) за відсутності чи наявності перешкод і ступінь компенсації порушення слухового сприйняття усної

мови іншими способами (письмо, невербальні форми); потреба у використанні технічних засобів для орієнтації та в допомозі інших осіб у різних видах повсякденної діяльності (у побуті, навчанні, на виробництві). Здатність до спілкування (комунікативна здатність) — встановлення контактів з іншими людьми та підтримка суспільних взаємозв'язків (порушення спілкування, пов'язані з розладом психічної діяльності, в цьому випадку не розглядаються). Основним засобом комунікації є усна мова, допоміжними — читання, письмо, невербальна мова (жестів, знаків). Параметри оцінки — характеристика кола осіб, з якими можлива підтримка контактів, а також потреба в допомозі інших осіб у процесі навчання й трудової діяльності. *Здатність контролювати свою поведінку* — поводитися відповідно до морально-етичних і правових норм навколишнього середовища. Параметри оцінки — здатність визначати себе та дотримуватися встановлених суспільних норм, ідентифікувати людей та об'єкти й розуміти стосунки між ними, правильно сприймати, інтерпретувати й адекватно реагувати на традиційну та незвичну ситуацію, дотримуватися особистої безпеки й охайності. *Здатність до навчання* — сприймання, засвоєння та накопичування знань, формування навичок і умінь (побутові, культурні, професійні тощо) в цілеспрямованому процесі навчання; здатність до професійного навчання — оволодіння теоретичними знаннями та практичними навичками й умінями конкретної професії. Параметри оцінки — можливість навчання у звичайних або спеціально створених умовах (спеціальний навчальний заклад або група, навчання в домашніх умовах тощо); обсяг програми, термін і режим навчання; можливість опанування професій різного кваліфікаційного рівня чи тільки деяких видів роботи; потреба у використанні спеціальних засобів навчання й у залученні допомоги

Таблиця 3. Розподіл по групах інвалідності та за ступенем інвалідності в балах за шкалою mRs

Групи	Ступінь інвалідизації, n (%)					
	Бали	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
1 КГ (n = 125)		0	0	0	0	0
2 гр. МЖ (n = 3431)		171 (5 %)	857 (25 %)^	686 (20 %)	1200 (35 %)^	515 (15 %)^
3 гр. СЖ (n = 2103)		63 (3 %)	988 (47 %)**	210 (10 %)	693 (33 %)**	147 (7 %)**
4 гр. УЛНА (n = 284)		6 (2 %)*	22 (8 %)*	99 (35 %)*	129 (45 %)*	28 (10 %)*
Усі хв. (n = 5818)		240 (10 %)	1867 (80 %)	995 (65 %)	2022 (113 %)	690 (32 %)

Примітки: * — вірогідна різниця порівняно з КГ ($p < 0,05$); ** — вірогідна різниця порівняно з гр. УЛНА ($p < 0,05$); ^ — вірогідна різниця порівняно з 2 гр. МЖ ($p < 0,05$); *** — вірогідна різниця порівняно з 4 гр. УЛНА ($p < 0,05$). **Інтерпретація результатів:** 0 = відсутність симптомів; 1 = відсутність суттєвої функціональної неспроможності, незважаючи на наявність симптомів, здатність до виконання повсякденних обов'язків і буденної активності; 2 = легке порушення функціональної спроможності; нездатність до колишньої активності, але збережена здатність до обслуговування власних потреб без сторонньої допомоги; 3 = помірне порушення функціональної спроможності: необхідність у деякій сторонній допомозі, збережена здатність ходити без сторонньої допомоги; 4 = помірно тяжке порушення функціональної спроможності; нездатність ходити без сторонньої допомоги і самостійно задовольняти фізіологічні потреби; 5 = тяжка функціональна неспроможність; прикутість до ліжка, нетримання сечі та калу; потреба в постійному нагляді та увазі.

інших (окрім викладача) осіб. *Здатність до трудової діяльності* — сукупність фізичних і духовних можливостей людини, яка визначається станом здоров'я, що дає їй змогу займатися різного роду трудовою діяльністю. Професійна працездатність — здатність людини якісно виконувати роботу, передбачену конкретною професією, що дає змогу реалізувати трудову зайнятість у певній сфері виробництва згідно з вимогами до змісту й обсягу виробничого навантаження, встановленого режиму роботи та умов виробничого середовища. Параметри оцінки — збереження чи втрата професійної здатності, можливість трудової діяльності в іншій професії, за кваліфікацією, рівнозначною попередній, оцінка допустимого обсягу роботи у своїй професії та на посаді, можливість трудової зайнятості у звичайних або спеціально створених умовах. Порушення професійної працездатності — найчастіша причина соціальної недостатності, може виникати первинно, якщо інші категорії життєдіяльності не порушені, чи вторинно — через обмеження життєдіяльності. Здатність до праці в конкретній професії інвалідів з обмеженням інших аспектів життєдіяльності може бути збережена повністю або частково чи відновлена засобами професійної реабілітації, після чого інвалід може працювати у звичайних або спеціально створених умовах із повною чи неповною тривалістю робочого дня. *Ступінь обмеження життєдіяльності* — величина відхилення від норми діяльності людини внаслідок порушення здоров'я. Ступінь обмеження життєдіяльності характеризується однією чи поєднанням декількох зазначених найважливіших її ознак. Виділяють три ступені: помірно виражений, виражений, значно виражений. I. *Помірно виражене* обмеження життєдіяльності зумовлене помірними порушеннями функцій органів і систем організму та призводить до помірного обмеження можливості навчання, спілкування, орієнтації, контролю за своєю поведінкою, пересування, самообслуговування, участі у трудовій діяльності. II. *Виражене* обмеження життєдіяльності зумовлене вираженим порушенням функцій органів і систем організму та полягає у значному порушенні можливості навчання, спілкування, орієнтації, контролю за своєю поведінкою, пересування, самообслуговування, участі у трудовій діяльності. III. *Значне* обмеження життєдіяльності виникає внаслідок різких порушень функцій органів або систем організму, що призводить до неможливості чи різкого погіршення здатності або можливості навчання, спілкування, орієнтації, контролю за своєю поведінкою, пересування, самообслуговування, участі у трудовій діяльності та супроводжується потребою в сторонньому догляді (стороння допомога).

Зважаючи на вищезазначені позиції, розроблено критерії встановлення груп інвалідності. *Перша група* — нездатність до самообслуговування чи повна залежність від інших осіб; нездатність до самостійного пересування та повна залежність від інших осіб; нездатність до орієнтації (дезорієнтація); нездатність до спілкування; нездатність контролювати свою поведінку. *Друга група* — здатність до самообслуговування з використан-

ням допоміжних засобів та/або за допомогою інших осіб; здатність до самостійного пересування з використанням допоміжних засобів та/або за допомогою інших осіб; нездатність до трудової діяльності чи здатність до виконання трудової діяльності у спеціально пристосованих умовах із використанням допоміжних засобів та/або спеціально обладнаного робочого місця за допомогою інших осіб; нездатність до навчання чи здатність до навчання тільки у спеціальних навчальних закладах або за спеціальними програмами вдома; здатність до орієнтації в часі та просторі, що потребує допомоги інших осіб; здатність до спілкування з використанням допоміжних засобів та/або за допомогою інших осіб; здатність частково чи повністю контролювати свою поведінку тільки за допомогою сторонніх осіб. Третя група — здатність до самообслуговування з використанням допоміжних засобів; здатність до самостійного пересування при більшій витраті часу; здатність до навчання в навчальних закладах загального типу при дотриманні спеціального режиму навчального процесу та/або з використанням допоміжних засобів, за допомогою інших осіб (окрім персоналу, який проводить навчання); здатність до трудової діяльності за умови зниження кваліфікації чи зменшення обсягу виробничої діяльності, неможливість виконання роботи за фахом; здатність до орієнтації в часі та просторі за умови використання допоміжних засобів, здатність до спілкування, що характеризується зниженням швидкості, зменшенням обсягу засвоєння, отримання й передачі інформації.

При оцінюванні стану життєдіяльності хворих після перенесеного інсульту слід брати до уваги типи інсульту (геморагічний інсульт, геморагічний інсульт із формуванням медіальної внутрішньомозкової чи латеральної внутрішньомозкової гематоми, ішемічний інсульт, атеротромботичний інсульт, кардіоемболічний інсульт), тяжкість інсульту, ефективність проведеного лікування в гострому, проміжному й віддаленому періодах хвороби, перебіг, тяжкість дефіцитних, психічних, ліквородинамічних, вегетативно-судинних та епілептичних синдромів, а також дати можливість змінити критерії в процесі реабілітації з метою зменшення функціональних порушень, що вплинуть на якість життя людини з інвалідністю [3, 6, 13]. Крім того, обов'язково враховують комплекс соціальних факторів. Вирішальне значення при проведенні медико-соціальної експертизи має тяжкість дефіцитних і психопатологічних синдромів та їх поєднання. Слід зазначити, що при визначенні стану життєдіяльності хворих беруть до уваги синдроми захворювання, що домінують. Легкі функціональні порушення чи практичне одужання хворих не обмежують їхньої життєдіяльності, тому інвалідами їх не визнають. У тих випадках, при яких після перенесеного інсульту залишаються функціональні порушення, що впливають на стан життєдіяльності хворих, виникає потреба у визнанні їх інвалідами чи встановлюються відповідні обмеження навантажень на роботі, скорочення робочого часу. При винесенні експертних рішень ураховують як медичні, так і соціальні критерії: професійний маршрут, санітарно-гігієнічні умови праці на колишній і новій

роботі, ефективність профілактичних заходів, кваліфікацію й заробітну платню до та після перенесеного інсульту, вік і освіту хворого, можливості для перекваліфікації та перенавчання на робочому місці, спеціальних курсах, у навчальних комбінатах, а також у вищих і середніх навчальних закладах, можливості для раціонального працевлаштування й фактичне працевлаштування [3, 5, 6, 12].

Принципи формулювання діагнозу при мозковому інсульті

Розгорнутий діагноз судинного ураження мозку з відображенням у ньому всіх розділів класифікації потребує проведення патогенетично обґрунтованої терапії і дає підставу для визначення прогнозу, а також вирішення питань про працездатність і про засоби вторинної профілактики, які запобігають прогресуванню захворювання. У розгорнутому діагнозі враховуються всі розділи класифікації. Під час кодування діагнозу для ведення статистики обов'язково вказується код характеру порушення кровообігу (розділ II класифікації, МКХ-10) і код основного захворювання (розділ I класифікації) [3, 12].

Приклади формулювання діагнозів

1. Гіпертонічна хвороба ІІБ ст., ризик 4. Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) (дата) за ішемічним типом у басейні правій середньої мозкової артерії з лівобічним помірним геміпарезом. Такий діагноз можливий у першу добу захворювання, коли ще невідомо, яким буде ГПМК. Після 24 годин від початку захворювання необхідно ставити діагноз — інсульт або минуле порушення мозкового кровообігу (якщо вогнищева симптоматика минула).

2. Церебральний атеросклероз з артеріальною гіпертензією, шийний остеохондроз. Транзиторна ішемічна атака (дата) у вертебробазиллярному басейні з минулим мозочково-вестибулярним синдромом.

3. Гіпертонічна хвороба ІІБ ст. Гіпертонічний криз, ризик 3 (дата) з порушенням кровообігу в басейні правій середньої мозкової артерії з минулим лівобічним геміпарезом.

4. Гіпертонічна хвороба ІІ ст. Гостра гіпертонічна енцефалопатія (дата) з набряком мозку, сопорозний стан (І 67.4).

5. Субарахноїдальний крововилив 3-го ступеня тяжкості (дата) внаслідок розриву мішкоподібної аневризми передньої сполучної артерії з генералізованим судомним епілептичним нападом. Гострий період (І 60.2).

6. Гіпертонічна хвороба ІІІ ст., ризик 4. Геморагічний інсульт (дата): субарахноїдально-паренхіматозний крововилив (5-го ступеня тяжкості) у праву півкулю з лівобічною геміплегією. Коматозний стан ІІ ст. (І 61.1).

7. Гіпертонічна хвороба ІІІ ст., ризик 4. Геморагічний інсульт (дата): крововилив у праву тім'яну частку з лівобічною геміплегією, геміанестезією, анозогнозією. Гострий період (І 61.2).

8. Атеросклероз судин мозку. Ішемічний інсульт (дата) у басейні лівій середньої мозкової артерії, ін-

фаркт лобнотім'яної локалізації з моторною афазією, правобічним геміпарезом (парез переважає в руці). Відновний період (І 67.2, G 46, І 63.5).

Медична реабілітація: а) відновна терапія: диференційоване лікування в неврологічному стаціонарі у поєднанні з якомога ранішою (з 5–7-го дня інсульту) поступовою активізацією хворого; б) реадптація — поступове пристосування до наявного дефекту, зокрема психологічна адаптація. Починається в неврологічному відділенні, триває на інших етапах реабілітації; в) подальші етапи медичної реабілітації, здійснювані в стаціонарному реабілітаційному центрі; у реабілітаційному відділенні поліклініки; у домашніх умовах (в основному у випадку значних порушень моторики); у профілакторії, санаторії місцевого типу. Комплекс методів медичної реабілітації включає медикаментозну терапію, психотерапію, фізіотерапевтичні дії, лікувальну фізкультуру, масаж, голкорексотерапію, логопедичні заняття, методи функціонального біоуправління, трудову терапію, методи відновлення здатності до самообслуговування та ін. [5, 6]. Наприклад, реабілітація хворих з пірамідними руховими порушеннями передбачає: 1) зниження підвищеного м'язового тону (лікувальні та знеболювальні блокади, міорелаксанти, лікування положенням, лікувальна гімнастика з точковим масажем, фізіотерапевтичні процедури); 2) усунення або зменшення рухового дефекту кінцівок, що паралізовані (лікувальна фізкультура з корекцією ходьби, стимулююча фізіотерапія, медикаментозна терапія, трудотерапія, психокорекція з урахуванням локалізації вогнища справа або зліва в півкулях).

Професійна реабілітація: а) трудотерапія в стаціонарі, реабілітаційному відділенні; б) профорієнтація, раціональне працевлаштування хворих після успішно проведеної медичної реабілітації. Рекомендована робота має бути близькою за профілем до тієї, що була раніше. Перекваліфікація, перенавчання, як правило, доступні лише особам молодого віку, найчастіше із САК. Основний принцип працевлаштування — використання наявних трудових навичок у разі зменшення об'єму роботи, скорочення робочого дня, полегшення умов праці; в) працевлаштування в спеціально створених умовах (вдома, іноді на виробництві) осіб певних професій без психічного дефекту.

Соціальна реабілітація: а) відновлення навичок самообслуговування; б) навчання членів сім'ї догляду за хворим після перенесеного інсульту; в) надання побутових засобів, крісла-візка, ходунків; інші заходи соціальної допомоги і захисту. Можливості (рівень) реабілітації визначаються комплексом біологічних, психологічних й соціально-економічних факторів, що об'єднуються поняттям «реабілітаційний потенціал». Найбільш значимі з них: ступінь тяжкості інсульту, інтенсивність терапії в гострому періоді, тип інсульту, характер порушення функцій, досягнення ступеня регресу неврологічного дефіциту, психічного дефекту, соматично обтяжена депресія, особиста реакція на інсульт.

Повна реабілітація: 1) можлива у хворих з легким та середнього ступеня тяжкості інсультом, у частини опе-

рованих хворих з аневризматичним генезом САК; 2) передбачає відновлення порушених функцій, соціальних зв'язків, повернення хворого до трудової діяльності.

Часткова реабілітація: 1) досяжна у хворих з інсультом середньої тяжкості; 2) передбачає зменшення неврологічної симптоматики, психічних порушень, відновлення соціальних зв'язків, можливість повернення до праці (зазвичай після трудової переорієнтації, рідко — перенавчання), іноді доступна робота в спеціальних створених умовах.

Побутова реабілітація: 1) можлива після важкого інсульту, у хворих з вираженим неврологічним дефектом, змінами психіки; 2) передбачає зменшення порушення функцій, стабілізацію процесу, відновлення навичок. Оцінка результатів реабілітації може робитися за спеціальними шкалами, що враховують міру відновлення порушених функцій, професійної і соціальної реабілітації хворого, з використанням індексу повсякденної життєвої активності [5]. Послідовно та в повноцінному обсязі здійснені реабілітаційні заходи більш ніж в 2 рази збільшують кількість хворих, що повернулися до праці на виробництві, близько 30 % осіб з інвалідністю I групи досягають рівня побутової реабілітації, тобто повністю здатні до самообслуговування.

Профілактика

Первинна профілактика інсульту включає усунення факторів, що призводять до патологічних змін судин головного мозку (тютюнопаління, атерогенного харчування, набору надмірної маси тіла), адекватну корекцію артеріальної гіпертензії, своєчасну терапію серцево-судинних захворювань. **Вторинна профілактика** полягає в підтримці повноцінної мозкової гемодинаміки, профілактиці гострих порушень церебрального кровотоку. Пацієнтам під спостереженням терапевта або кардіолога слід здійснювати постійний контроль артеріального тиску. Рекомендовані регулярні курси судинної терапії [6, 12].

Інсульту та їхні ускладнення лягають значним тягарем на суспільство. З огляду на це зберігається необхідність продовження досліджень у цій галузі та якнайшвидшої розробки нової наукової концепції щодо профілактики, раннього виявлення та лікування модифікованих факторів ризику церебрального інсульту, завдяки чому можливо мінімізувати їхню кількість, тяжкі функціональні результати після інсульту, знизити інвалідність та смертність, поліпшивши якість життя пацієнтів та їхніх родичів.

Висновки

1. Застосування МКФ дає можливість об'єктивно оцінити стан хворих, реабілітаційний потенціал та ефективність проведення реабілітаційних заходів у хворих із наслідками перенесеного інсульту.

2. Використання розроблених авторами [5] критеріїв обмеження життєдіяльності дозволить підвищити якість медико-соціальної експертизи хворих, які перенесли інсульт, а подальші дослідження — оптимізувати нові підходи до реабілітації цієї категорії хворих та адаптації в суспільстві.

3. Очевидно, що у кожному випадку після інсульту є функціональні порушення, і у більшості пацієнтів (від 76 до 85 %) це закінчується інвалідністю. Ця тенденція зберігається в усьому світі і відзначена у проведеному нами дослідженні, але зниження процентного показника інвалідності за вказаний період, на нашу думку, можна пояснити старінням популяції та відсутністю роботи на підприємствах у працездатного населення, що свого часу слугувало соціальним захистом пацієнта.

4. Отже, подальше проведення оптимізації профілактичних, реабілітаційних заходів, починаючи з факторів ризику інсульту, запобігання повторним випадкам, могло б суттєво поліпшити якість життя пацієнтів з інсультом, їхніх родичів та суспільства в цілому.

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

Список літератури

1. Волошин П.В., Мищенко Т.С. Профілактика мозгового інсульту. *Здоров'я України*. 2002. № 5. С. 14-17.
2. Голик В.А., Гондуленко Н.А., Мороз Е.Н., Богуславський Д.Д. и др. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине: клинико-экспертные сопоставления. *Український вісник медико-соціальної експертизи*. 2013. № 1. С. 33-41.
3. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Онопрієнко О.П. Інсульт. Тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогнози (посібник для лікаря-практика). К.: Світ успіху, 2010. 310 с.: іл.
4. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Зозуля А.І., Онопрієнко О.П., Волосовець А.О. Основні принципи діагностики, формування діагнозу, лікування та профілактики мозкового інсульту. *Укр. мед. часопис*. 2015. № 5 (109). С. 1-10.
5. Матяш М.М., Онопрієнко О.П. Медико-експертні критерії обмеження життєдіяльності при наслідках перенесеного інсульту. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 1. С. 37-45.
6. Матяш М.М., Онопрієнко О.П. Медико-експертні критерії обмеження життєдіяльності внаслідок перенесеного інсульту. *Здоров'я України. Тематич. номер «Неврологія, Психіатрія, Психотерапія»*. 2017, жовтень. № 3 (42).
7. Международная классификация функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья. Женева: ВОЗ, 2001. 342 с.
8. Международная номенклатура нарушений, ограниченной жизнедеятельности и социальной недостаточности: Руководство по классификации болезней и причин инвалидности. М., 1994. 106 с.
9. Наказ МОЗ України № 238 від 05.08.1998. «Про затвердження Критеріїв встановлення ступеня стійкої втрати професійної працездатності у відсотках, особливостей працевлаштування хворих та інвалідів» [Електронний ресурс]. Режим доступу: www.zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0652-98.
10. Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті» [Електронний ресурс]. Режим доступу: www.moz.gov.ua/portal/dn_20120803-602html.

11. Наказ МОЗ України № 275 від 17.04.2014. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при геморагічному інсульті» [Електронний ресурс]. Режим доступу: www.dec.gov.ua/mtd.html.

12. Онопрієнко О.П. Експертиза непрацездатності в невропатології, методологія формулювання діагнозу, профілактика інвалідності, принципи реабілітації: Посібник для лікаря-практика. К.: ТОВ «Інпрес», 2015. 668 с.: іл.

13. Онопрієнко О.П. Клінічні особливості судинного паркінсонізму: сучасний погляд на проблему (огляд літератури та власні спостереження). *East European Journal of Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2013.

14. Про внесення змін до Інструкції про встановлення груп інвалідності: Наказ МОЗ України № 565 від 23.11.2004. 14.

15. Про затвердження Інструкції про встановлення груп інвалідності: Наказ МОЗ України № 183 від 07.04.2004. 19.

16. Труфанов Е.А., Свиридова Н.К., Парникоза Т.П. и др. Журнальный неврологический клуб. Цереброваскулярные заболевания: заболеваемость, смертность, факторы риска, диагностика и лечение. *Східно-європейський неврологічний журнал*. 2016. № 4(10). С. 17-20.

17. Труфанов Е.А. Инсульт — актуальное направление кардионеврологии. *Східно-європейський неврологічний журнал*. 2015. № 3. С. 54-56.

18. Труфанов Е.А. Профилактика инсультов. *Експрес-клуб*. 2013. № 51(1051). С. 43.

19. Gil Nunez A.C., Vivancos Mora J. Organization of medical care in acute stroke: importance network. *Cerebrovasc. Dis.* 2004. 17 (Suppl. 1). P. 113-123.

Отримано/Received 14.08.2024

Рецензовано/Revised 29.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 12.10.2024

Information about authors

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

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, T.V. Kolosova²

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

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Urgent modern trends in disability assessment after a stroke, life activity criteria according to the ICF and principles of neurorehabilitation (literature review and own research)

Abstract. Background. The purpose of our work was to study the functional outcomes in stroke patients, the justification of a clinical diagnosis according to the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), including criteria, principles of disability prevention and rehabilitation. **Materials and methods.** We conducted a prospective, case-control cohort study of 5,818 patients who suffered a cerebral stroke over the past 10 years, 4,520 (78 %) were survivors, with an average age of 73.0 ± 10.2 years. All participants underwent a standard neurological examination and ICF testing. **Results.** It is obvious that in every case after a stroke, there are functional disorders, and in most patients (from 76 to 85 %) this results in disability. Such trend is consistent worldwide and was also observed in our study. However, the overall 37% decrease in the disability rate over the specified period, in our opinion, can be attributed to population aging and the lack of workplace opportunities for the able-bodied population, which previously served as a form of social protection for patients. Therefore, the further optimization of preventive and rehabilitation measures, starting with addressing stroke risk factors and preventing recurrences, could significantly improve the quality of life of stroke patients without imposing a substantial

burden on their families and society as a whole. Factors have been determined, criteria for limiting life activities in the main areas of life have been developed. The adaptation of the ICF makes it possible to use it in expert diagnosis, the formation of a correct clinical and functional diagnosis, and allows assessing the potential and effectiveness of rehabilitation measures in the post-stroke period. **Conclusions.** 1. The use of the ICF makes it possible to objectively assess the state of patients, the rehabilitation potential and the effectiveness of rehabilitation measures in people with the consequences of a stroke. 2. The use of the criteria for limiting life activities developed by the authors will improve the quality of medical and social examination of patients who have suffered a stroke, and further research will optimize new approaches to the rehabilitation of these patients and their adaptation in society. 3. Further optimization of preventive and rehabilitation measures, starting with addressing stroke risk factors and preventing recurrences, could significantly improve the quality of life of patients, their relatives and society as a whole.

Keywords: stroke; classification of the International Classification of Functioning, Disability and Health; medical and social examination; disability prevention; rehabilitation



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Приборкай енергію ХВИЛІ



ВАЛЬПРОКОМ хроно

Вальпроат натрію/вальпроєва кислота

- Препарат першої лінії для терапії всіх форм епілепсії^{1,2}
- Доведена ефективність при біполярному афективному розладі (маніакальний епізод)³
- Один з найдоступніших за ціною вальпроатів в Україні⁴



acino

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ВАЛЬПРОКОМ 300 ХРОНО, 500 ХРОНО

Діюча речовина. Вальпроат натрію/вальпроєва кислота. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії. 1 таблетка Вальпрокому 300 хроно містить вальпроату натрію 200 мг і вальпроєвої кислоти 87 мг (що відповідає 300 мг вальпроату натрію на 1 таблетку). 1 таблетка Вальпрокому 500 хроно містить вальпроату натрію 333 мг і вальпроєвої кислоти 145 мг (що відповідає 500 мг вальпроату натрію на 1 таблетку).

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Похідні жирних кислот. Фармакологічні властивості. Протисудомний препарат пролонгованої дії. Інгібує ГАМК-трансферазу, гальмує біотрансформацію ГАМК (інактивацію), стабілізує її вміст у центральній нервовій системі. Стимулює центральні ГАМК-ергічні процеси (у т.ч. гальмівні стрес-лімітуючі), знижує збудливість та судомну готовність моторних зон головного мозку.

Показання. Для дорослих та дітей: як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами для лікування генералізованих епілептичних нападів (ключових, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто; для лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без). Лікування маніакального синдрому при біполярних розладах. Протиопоказання. Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі, гострий гепатит, хронічний гепатит, випадки важкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами, печінкова порфірія, комбінація з мефлохіном і препаратами звіробю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), діти з масою тіла менше 20 кг; діти віком до 6 років. Побічні реакції. Анемія, тремор, запороженість, підвищення апетиту, збільшення маси тіла, гіпонатріємія, сплутаність свідомості, сонливість, головний біль, атаксія, нистагм, дисфоноплігудний постуральний тремор, парестезія, погіршення пам'яті, екстрапірамідні розлади, судоми, ізольовані ступорні стани, агресія, роздратованість, зниження слуху, втрата слуху, нудота, блювання, біль в епістрії, діарея, порушення функції печінки (транзиторне підвищення рівня печінкових трансаміназ і рівня білірубину у сироватці крові), реакції гіперчутливості, випадання волосся, аменорея, порушення менструального циклу тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: № UA/2169/01/01, UA/2169/01/02. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» та ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» входять до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції 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. Haddad P.M. et al. Drug Metab. Toxicol. 2009; 5(5): 539–551. 2. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при епілепсії, затверджений Наказом МОЗ України № 276 від 17.04.2014. 3. Rosa A.R. et al. CNS Neuroscience & Therapeutics; 17 (2011): 167–177. 4. Тижневик «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Асіно (Швейцарія)
www.acino.ua

УДК 615.03:615.213

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.8.2024.1129>

Марценковський І.А., Марценковська І.І., Макаренко Г.В.
Відділ наукових досліджень психічних розладів дітей та підлітків ДУ «Інститут судової психіатрії
МОЗ України», м. Київ, Україна

Використання протиепілептичних лікарських засобів при психічних розладах

Резюме. Протиепілептичні лікарські засоби (ПЕЛЗ) доволі часто використовуються в психіатричній практиці і розглядаються як препарати вибору при психічних розладах, насамперед рекурентних та біполярних депресіях і маніях, поведінкових та тривожних розладах з ознаками біполярної емоційної дизрегуляції, психічних розладах при залежності від психоактивних речовин. Рівень доказовості при застосуванні ПЕЛЗ різний, часом вони застосовуються поза рекомендаціями FDA, ЕМА, поза інструкціями Фармцентру України. Наразі найвищий рівень доказовості мають вальпроати, ламотригін, карбамазепін, які належать до тимоізолептичних лікарських засобів. Більшість психотропних лікарських засобів рекомендовані до застосування при лікуванні афективних розладів (антипсихотики, антидепресанти, солі літію) і розладів дефіциту уваги та гіперактивності (психостимулятори, атомоксетин) з 6-річного віку, що пояснює широке застосування в педіатричній практиці вальпроатів, ламотригіну поза прямими показаннями. Біполярні афективні розлади мають високий рівень коморбідності з генералізованим тривожним, панічним розладом, які часом демонструють низьку чутливість до терапії бензодіазепінами, але добре реагують на терапію солями вальпроєвої кислоти. На результати контрольованих досліджень спирається використання габапентину при тривожних розладах. Протисудомні препарати широко застосовуються при зловживанні алкоголем, психоактивними речовинами, при розладах залежності, при емоційних та поведінкових порушеннях, асоційованих зі станами відміни. Терапевтичні та побічні ефекти ПЕЛЗ тісно пов'язані з поведінковими розладами при епілепсіях. Вони можуть поліпшувати чи погіршувати поведінкові симптоми, асоційовані з ознаками емоційної біполярної дизрегуляції й розладами дефіциту уваги та гіперактивності. Слід очікувати подальшого збільшення переліку ПЕЛЗ, появи нових пропозицій щодо застосування в психіатричній практиці.

Ключові слова: психічні розлади; протиепілептичні лікарські засоби; вальпроати; ламотригін; леветипрацетам; карбамазепін; лакозамід; зонісамід; габапентин

Протиепілептичні лікарські засоби (ПЕЛЗ) доволі часто використовуються в психіатричній практиці. Найчастіше вони використовуються як стабілізатори настрою при біполярних розладах, насамперед солі вальпроєвої кислоти та ламотригін, менший рівень доказовості має терапія карбамазепіном та лакозамідом. Більшість психотропних лікарських засобів рекомендовані до застосування при лікуванні афективних розладів (антипсихотики, антидепресанти, солі літію) і розладів дефіциту уваги та гіперактивності (РДУГ) (психости-

мулятори, атомоксетин) з 6-річного віку, що пояснює широке застосування в педіатричній практиці поза прямими показаннями солей вальпроєвої кислоти та ламотригіну. Доказовим також є використання ПЕЛЗ, насамперед габапентину, при тривожних розладах. Біполярні афективні розлади мають високий рівень коморбідності з генералізованим тривожним, панічним розладами, які часом демонструють низьку чутливість до терапії бензодіазепінами, але добре реагують на терапію солями вальпроєвої кислоти. Застосування со-

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

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

Для кореспонденції: Марценковський Ігор Анатолійович, відділ наукових досліджень психічних розладів дітей та підлітків ДУ «Інститут судової психіатрії МОЗ України», вул. Кирилівська, 103, м. Київ, 04080, Україна; e-mail: martsenkovsky_urisfpda@ukr.net

For correspondence: Igor Martsenkovsky, Department of Research of Mental Disorders of Children and Adolescents of SI "Institute of Forensic Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyrylivska st., 103, Kyiv, 04080, Ukraine; e-mail: martsenkovsky_urisfpda@ukr.net

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

лей вальпроєвої кислоти та ламотригіну при розладах особистості, зокрема антисоціальному та межовому, добра терапевтична відповідь частини пацієнтів на таку терапію актуалізували дискусію щодо високого рівня коморбідності цих розладів з біполярним розладом або наявності у багатьох пацієнтів з цими розладами біполярної афективної дизрегуляції, чутливої до ПЕЛЗ із тимостабілізуючою дією. Протисудомні препарати також широко використовуються при зловживанні алкоголем, психоактивними речовинами, при розладах залежності, при емоційних та поведінкових порушеннях, асоційованих зі станами відміни. Розлади поведінки у багатьох пацієнтів асоційовані з розладами дефіциту уваги та гіперактивності; така подвійна діагностика, а у пацієнтів з епілепсіями — мультиморбідна діагностика робить актуальною дискусію про взаємодію ПЕЛЗ з лікарськими засобами для лікування РДУГ, антидепресантами, антипсихотиками [1–3].

Механізми, які пояснюють ефективність ПЕЛЗ при розладах психіки та поведінки

Одне з пояснень ефективності ПЕЛЗ спирається на концепцію амігдалярного кідлінгу. Модель сенсibiliзації та гіперсинхронізації біоелектричної активності при запаленні мигдаликів спочатку була запропонована для пояснення прогресування епілептичного процесу, епілептизації мозку під впливом середовищних стресових факторів, а пізніше була поширена на пояснення механізмів виникнення афективних епізодів, тривожних станів, панічних атак, рецидивів неконтрольованого вживання речовин при алкогольній та наркотичній залежностях [4–6].

Доведено, що порушення нейротрансмісії моноамінів, ГАМК та глутамату, а також порушення роботи натрієвих та кальцієвих насосів на клітинному рівні можуть бути патофізіологічним підґрунтям як психічних розладів, так і епілепсії. Декілька протисудомних препаратів, зокрема карбамазепін, вальпроат, ламотригін і фенітоїн, регулюють іонні потоки, що може пояснювати їх ефективність при деяких психічних розладах, як-от стан абстиненції, біль, афективні розлади та розлади поведінки [7–9]. Тимоаналептичні властивості ламотригіну та солей вальпроєвої кислоти (доведена ефективність при біполярних депресіях) можуть бути пояснені їх впливом на модуляцію нейротрансмісії серотоніну, дофаміну та норадреналіну [10–12]. Анксиолітичні ефекти прегабаліну та габапентину можливо пояснити впливом на γ -аміномасляну кислоту. Саме такою ГАМКергічною активністю пояснюють анксиолітичні ефекти солей літію [13].

Застосування ПЕЛЗ при залежностях та розладах психіки, зумовлених вживанням алкоголю та психоактивних речовин

Розлади психіки та поведінки, спричинені вживанням алкоголю, пов'язують з алоstaticними нейропластичними змінами в глутаматергічних і ГАМКергічних

нейротрансмітерних системах мозку. Ці порушення розглядаються як базові біологічні механізми виникнення синдрому гострого припинення вживання алкоголю та неконтрольованого пияцтва.

В основі патофізіології алкогольної залежності лежать патологічні алоstaticні нейропластичні зміни в мозку, насамперед у вентральному стріатумі, зумовлені хронічною алкогольною інтоксикацією [14]. Ці патологічні зміни призводять до формування розладу залежності від етанолу, який характеризується нездатністю контролювати споживання алкоголю, зростанням толерантності, появою станів відміни при припиненні споживання, а також обсесивного чи компульсивного потягу до вживання алкоголю, який може спостерігатися тривалий час після детоксикації [15].

Основні збуджуючі та гальмівні нейротрансмітери мозку, глутамат і ГАМК, а відповідно, і їхні рецептори беруть участь у патофізіології формування алкогольної залежності [16]. Алкоголь є позитивним алоstaticним модулятором ГАМК-рецепторів і негативним алоstaticним модулятором іонотропних глутаматних рецепторів (NMDA-рецепторів). Глутаматергічні та ГАМКергічні дисфункції при розладах вживання алкоголю були ідентифіковані та досліджені на тваринних моделях алкогольної залежності й у клінічних дослідженнях із використанням нейровізуалізації мозку [17, 18].

Синдром відміни алкоголю (алкогольний абстинентний синдром) розглядається як результат впливу надходження екзогенного етанолу на хронічно незбалансоване співвідношення глутаматергічної/ГАМКергічної нейротрансмісії, що супроводжується підвищенням епілептизації мозку, збільшенням ризику виникнення судом [19, 20].

ПЕЛЗ впливають на глутаматергічну і ГАМКергічну нейротрансмісію мозку, знижують прояви синхронізації, амігдалярного кідлінгу, отже, можуть бути ефективними для лікування алкогольної залежності (як симптомів відміни, так і ризику рецидивів пияцтва) [21, 22].

Як демонструють результати кокрівського систематичного огляду, ПЕЛЗ (карбамазепін, вальпроєва кислота, габапентин, вігабатрин і топірамат) можуть поліпшувати симптоми за шкалою для клінічного оцінювання симптомів при гострій відміні алкоголю (Clinical Institute Assessment of Alcohol Scale, Revised (CIWA-Ar)), зокрема нудоту, блювання, тремор, пароксизми пітливості, тривожність, ажитацію, тактильні, слухові та візуальні сенсорні, дисморфні (больові) відчуття, емоційні порушення та судоми, можуть зменшувати потяг до субстанцій, запобігати рецидивам пияцтва (рівень доказовості ефективності порівняно з плацебо за GRADE — C-D).

Порівнюючи ефективність різних ПЕЛЗ із бензодіазепінами за CIWA-Ar, автори метааналізу встановили, що лише карбамазепін порівняно з бензодіазепінами (лоразепамом і оксазепамом) характеризувався значуще більшим зниженням симптомів алкогольного абстинентного синдрому (середня різниця за CIWA-Ar становила $-1,04$, 95% CI від $-1,89$ до $-0,20$). Також зроблено висновок про недостатність даних щодо ре-

комендації ПЕЛЗ для аугментації бензодіазепінів при лікуванні вегетативних та психічних симптомів при синдромі гострої відміни алкоголю за алкогольної залежності [22].

За результатами кокранівського систематичного огляду не отримані переконливі докази переваг одного ПЕЛЗ над іншим при лікуванні алкогольного абстинентного синдрому та профілактиці рецидивів пияцтва [22], проте результати окремих контрольованих досліджень свідчать про більшу ефективність карбамазепіну, окскарбамазепіну та солей вальпроєвої кислоти [20–23].

При лікуванні синдрому гострої відміни алкоголю при алкогольній залежності вальпроати продемонстрували деякі переваги порівняно з карбамазепіном завдяки кращій переносимості, меншій частоті виникнення судом, меншій тривалості лікування до отримання терапевтичної відповіді [23, 24].

У ретроспективному порівняльному дослідженні в 2000–2009 роках 374 пацієнти з розладами вживання алкоголю отримували карбамазепін, 483 — дивальпроєкс натрію [25].

На початку рандомізації когорти пацієнтів, що лікувалися дивальпроєксом натрію та карбамазепіном, були схожими, за винятком тенденції до більшої частки осіб молодшого віку та частоти судом при абстиненції в групі карбамазепіну. Середня тривалість фармакологічного лікування в групах порівняння (91 проти 76 год; $P < 0,001$), тривалість перебування у відділенні детоксикації (8 проти 6 днів; $P < 0,001$), а також необхідність застосування інтенсивної терапії (7 проти 2 %; $P = 0,001$) були значуще вищими у пацієнтів, які отримували карбамазепін, ніж вальпроати. Крім того, побічні ефекти, зокрема судоми при алкогольному абстинентному синдромі, також частіше зустрічалися при лікуванні карбамазепіном (9,6 проти 5,5 %). Частота виникнення психотичних симптомів у групі карбамазепіну була незначно вищою (6,6 проти 4,4 %; $P = 0,52$). Побічні ефекти були переважно пов'язані з центральною нервовою системою і частіше зустрічалися при лікуванні карбамазепіном, ніж дивальпроєксом натрію (7,6 проти 2 %; $P < 0,001$).

Дотепер жоден з ПЕЛЗ не був схвалений FDA і ЕМА для лікування розладів залежності від алкоголю та психоактивних речовин, проте в літературі наявні обмежені докази на підтримку їх використання [26].

Бензодіазепіни тривалий час розглядалися як засоби детоксикації пацієнтів. Небензодіазепінові ПЕЛЗ, насамперед вальпроати та карбамазепін, протягом останнього десятиріччя використовуються в клінічній практиці як стабілізатори настрою при розладах вживання алкоголю. ПЕЛЗ також призначаються для лікування алкогольного абстинентного синдрому та амбулаторного лікування алкогольної залежності (пригнічення obsесивного та компульсивного потягу до алкоголю, профілактика рецидивів пияцтва). ПЕЛЗ можуть бути особливо корисними при амбулаторному лікуванні легких та помірних симптомів алкогольного абстинентного синдрому, для запобігання рецидивам пияцтва, зменшення шкідливого вживання алкоголю.

Найбільшу доказову базу при лікуванні алкогольної залежності мають вальпроати, карбамазепін, габапентин і прегабалін. Наявні обмежені докази щодо ефективності леветирацетаму й топірамату. Вальпроати можуть поліпшувати клінічний фенотип алкогольної залежності. При біполярних розладах, ускладнених вживанням алкоголю та/або канабіноїдів, вальпроати мають перевагу над солями літію та бензодіазепінами внаслідок кращої переносимості, більшої афінності до афективних симптомів та здатності зменшувати тяжкість пияцтва. Леветирацетам у залежних від алкоголю осіб із коморбідними тривожними розладами може зменшувати споживання алкоголю та рівень тривоги. Габапентин та прегабалін рекомендовані при дизморфних алгічних розладах, мають обмежений потенціал зловживання, невисокий порівняно з бензодіазепінами рівень седатції, відносно безпечні при вживанні разом з алкоголем.

Застосування ПЕЛЗ при тривожних та депресивних розладах

Окремою сферою застосування протиепілептичних лікарських засобів у психіатрії є депресивні (біполярні депресії), тривожні розлади, насамперед генералізований та пароксизмальний тривожні розлади. Терапевтичні можливості антиконвульсантів при соціальному тривожному та посттравматичному стресовому розладі поки що виглядають непереконливо.

У нещодавно опублікованому структурованому огляді наукових досліджень представлені докази значущих терапевтичних ефектів аугментації низкою ПЕЛЗ (карбамазепіном, габапентином, ламотригіном, леветирацетамом, окскарбамазепіном, вальпроатами, вігabatрином, тіагабіном) резистентних до терапії антидепресантами тривожних розладів. Така терапія не тільки дозволяла подолати терапевтичну резистентність, але і добре переносилася. У пацієнтів з біполярними афективними розладами спостерігалось поліпшення коморбідних панічних симптомів. Пацієнти з панічними атаками, які не відповідали на терапію бензодіазепінами та антидепресантами, продемонстрували терапевтичний ефект при призначенні вальпроатів або кветіапіну XR (але не рисперидону або зипрасидону). Також є повідомлення про випадки виникнення нових панічних симптомів, пов'язаних з терапією клозапіном, галоперидолом, оланзапіном та топіраматом, у пацієнтів без ознак біполярного розладу. Невеликі розміри вибірок, відсутність контрольних груп, а також відкриті та короткострокові протоколи більшості розглянутих досліджень не дозволяють дійти остаточних висновків щодо безпосередньої та довгострокової ефективності ПЕЛЗ, зокрема при використанні їх в комбінації з антидепресантами та антипсихотиками, прогнозувати їх потенційні довгострокові побічні ефекти [27].

Свідчення про ефективність ПЕЛЗ при лікуванні психічних розладів (агресії, генералізованої та пароксизмальної тривоги, тривожних розладів при розладах аутистичного спектра) у пацієнтів без епілептичних нападів, з епілептичною активністю на ЕЕГ суперечливі.

В одному з досліджень вивчали ефективність карбамазепіну при лікуванні панічних атак у неепілептичних пацієнтів із різними психіатричними розладами. Більшість звітів, включених у дослідження, припускають, що використання карбамазепіну може бути пов'язане зі зменшенням тривоги і іноді — з поліпшенням ЕЕГ. Крім того, авторами дослідження було знайдено шість контрольованих досліджень щодо інших психічних розладів, як-от труднощі у навчанні, з аналогічними позитивними результатами при призначенні ПЕЛЗ [28].

Габапентин і прегабалін є структурно спорідненими сполуками, що класифікуються як γ -аміномасляні аналоги або габапентиноїди, які мають схожі фармакодинамічні властивості. Обидві сполуки структурно споріднені з ГАМК, проте жодна з них не має афінності до рецепторів ГАМК: натомість вони діють шляхом зв'язування з субодиницею $\alpha 2$ - δ потенціалзалежних кальцієвих каналів у ЦНС і інгібування нейронної сигналізації [29].

Симптоми паніки та агорафобії значно поліпшувалися при терапії габапентином (у дозі 600–3600 мг/добу), прегабаліном (150–600 мг/добу), відновлювалися після 6-денного припинення лікування, знову редукувалися після повторного введення лікарського засобу. Наразі наявні докази 2-го рівня, що пацієнти з тяжким панічним розладом, особливо жінки, можуть отримати користь від терапії габапентиноїдами [29, 30]. Прегабалін ефективний при генералізованому тривожному розладі [31], при біполярному розладі з симптомами тривоги [32, 33]. Відсутні докази потенційної ефективності та безпеки габапентиноїдів у вигляді як монотерапії, так і додаткової терапії при лікуванні соціального тривожного розладу.

Ламотригін схвалений FDA для підтримуючого лікування біполярного розладу I типу та біполярної депресії, зокрема у дітей. Лікарський засіб при підтримуючій терапії збільшує час до рецидиву депресивних (~ 100 днів) і маніакальних/гіпоманіакальних (~ 40 днів) епізодів при педіатричному біполярному розладі. У відкритих контрольованих дослідженнях на маленьких вибірках показано, що лікарський засіб має анксиолітичні властивості, добре переноситься та є ефективним при монотерапії гострих маніакальних/змішаних та депресивних з симптомами тривоги епізодів педіатричної біполярної депресії. Ламотригін off-label (тобто за межами офіційно затверджених FDA показань) використовується для подолання резистентності до антидепресантів при уніполярних депресіях та тривожно-депресивних розладах, для аугментації антипсихотичної дії антипсихотиків, зокрема клозапіну, корекції деяких поведінкових розладів (дратівливості, агресивності, імпульсивності, станів з ажитацією) [34–37]. Однак досліджень ламотригіну при тривожних розладах мало. В одній невеликій серії випадків повідомлялося про поліпшення симптомів при панічному розладі з агорафобією [32, 38].

Дані щодо впливу леветирацетаму на тривожні розлади нечисленні та суперечливі. У відкритому дослідженні було показано, що додаткова терапія леветирацетамом поліпшує симптоми тривоги. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, орієнтованому на соціальну тривогу, ефект леветирацетаму

не відрізнявся від ефекту плацебо. Те, що леветирацетам посилює тривогу, було показано принаймні в одному дослідженні. Було також показано, що терапія леветирацетамом може бути пов'язана з високою частотою виникнення дратівливості та імпульсивності, яка може прогресувати. Додавання вітамінів групи В поліпшує симптоми дратівливості та депресії [27].

Застосування ПЕЛЗ у пацієнтів з розладами дефіциту уваги та гіперактивності

При коморбідності РДУГ та епілепсії терапевтичні стратегії повинні мати на меті: по-перше, досягнення контролю над нападами, по-друге, оптимізацію протиепілептичної терапії, яка може посилювати гіперкінетичну симптоматику. Дискусійним залишається питання щодо механізмів дії деяких протиепілептичних лікарських засобів (ламотригіну та лакосаміду), які забезпечують безпосереднє поліпшення симптомів РДУГ.

ПЕЛЗ можуть посилювати неухважність, погіршувати функцію концентрації уваги, викликати поведінкові розлади, асоційовані з РДУГ [39–42]. Ламотригін, леветирацетам і, можливо, лакосамід можуть поліпшувати когнітивне функціонування та поведінкові симптоми у хворих на епілепсію [40, 42]. Дані щодо несприятливих когнітивних та поведінкових ефектів ПЕЛЗ у дітей у звіті робочої групи ILAE добре співвідносяться з даними щодо їх впливу на гіперкінетичну симптоматику [41].

Найчастіше посилюють симптоми РДУГ фенобарбітал, фенітоїн і зонісамід. Когнітивні побічні ефекти карбамазепіну особливо значущі у дітей з розумовою відсталістю, специфічними затримками розвитку шкільних навичок, порушеннями концентрації уваги, у літніх людей з деменціями. Топірамат в окремих випадках, зокрема при швидкій титрації доз, може посилювати симптоми РДУГ. Вальпроати можуть як помірно посилювати симптоми РДУГ (неухважність, виснажливість уваги), так і викликати редукцію гіперактивності, імпульсивності, дратівливості при коморбідності РДУГ з біполярним розладом. Дані щодо впливу на симптоматику РДУГ леветирацетаму суперечливі, переважають дані щодо того, що вплив цього лікарського засобу на симптоматику РДУГ менший, ніж у топірамату. Лакосамід може поліпшувати поведінку за наявності РДУГ, окскарбазепін, еслікарбазепін і руфінамід, імовірно, не погіршують і не викликають симптоми РДУГ, проте можуть посилювати або викликати дратівливість чи агресивну поведінку, в основному при більш високих дозуваннях.

Ламотригін має найбільшу доказову базу щодо впливу на гіперкінетичну симптоматику у хворих на епілепсію. Механізми такого впливу досліджені недостатньо, великі контрольовані дослідження щодо впливу цього лікарського засобу на симптоми РДУГ у пацієнтів без епілепсії відсутні [39, 43].

При подвійній діагностиці епілепсії та РДУГ доведена ефективність та відносна безпечність додаткового до ПЕЛЗ застосування метилфенітату та атомоксетину. Терапію стимулянтами, атомоксетином, альфа-аго-

ністами рекомендується починати після стабілізації протиепілептичної терапії (досягнення контролю над епілептичними нападами).

Ризик загострення перебігу епілептичного процесу при терапії атомоксетином є нижчим. Атомоксетин не взаємодіє з будь-якими протиепілептичними лікарськими засобами, тоді як метилфенідат може підвищувати концентрацію фенітоїну в сироватці крові. Одночасне застосування карбамазепіну та метилфенідату може знижувати концентрацію стимулянта у сироватці крові, що призводить до зниження його ефективності при симптомах РДУГ [44, 45].

Використання протиепілептичних лікарських засобів матір'ю під час вагітності, як і резистентність епілепсії до лікування, пов'язані з підвищеним ризиком когнітивних та нейророзвиткових наслідків у потомства. В аналітичному огляді канадських спеціалістів були узагальнені наявні докази ризику діагностики РДУГ після впливу протиепілептичних лікарських засобів на матір під час вагітності. Для метааналізу відібрані сім когортних досліджень та один систематичний огляд. Монотерапія досліджувалася за результатами шести досліджень (переважно з ламотригіном), тоді як у двох дослідженнях проаналізовані наслідки політерапії. У разі монотерапії ламотригіном отримано найбільший обсяг доказів відсутності значного ризику виникнення РДУГ у потомства. Наявність епілепсії, резистентності до терапії та застосування політерапії асоціювалися з вищим ризиком розладів нейророзвитку у народжених дітей [46].

Таким чином, ПЕЛЗ наразі можуть розглядатися як препарати вибору при психічних розладах, насамперед афективних з ознаками біполярної емоційної дизрегуляції, коморбідних з біполярним тривожним розладом, розладах залежності від психоактивних речовин. Найвищий рівень доказовості мають вальпроати, ламотригін, карбамазепін, які відносяться клініцистами до тимоізоплетичних лікарських засобів. Терапевтичні та побічні ефекти ПЕЛЗ тісно пов'язані з поведінковими розладами при епілепсіях. Вони можуть поліпшувати чи погіршувати поведінкові симптоми, асоційовані з ознаками емоційної біполярної дизрегуляції та РДУГ. Частота застосування ПЕЛЗ у психіатричній практиці дещо більша, ніж при епілепсіях. Таке застосування спирається на різні рівні доказовості через брак багаточисельних контрольованих досліджень. Слід очікувати подальшого збільшення переліку ПЕЛЗ, появи нових пропозицій щодо застосування в психіатричній практиці.

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

Список літератури

1. Vallejo, M.M., & Berger, K. (2024). *Anticonvulsants*. In *Textbook of Neurointensive Care: Volume 2: Perioperative Management, Monitoring, Pharmacotherapy* (pp. 347-365). Cham: Springer Nature Switzerland.

2. Kaster, T.S., & Blumberger, D.M. (2024). *Convulsive therapy for psychiatric disorders*. In *Interventional Psychiatry* (pp. 241-285). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18496-3.00010-0>.

3. Grunze, H.C. (2008). *The effectiveness of anticonvulsants in psychiatric disorders*. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(1), 77-89. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.1/hcgrunze>.

4. Rainnie, D.G., Asproдини, E.K., & Shinnick-Gallagher, P.A.T.R.I.C.I.A. (1992). *Kindling-induced long-lasting changes in synaptic transmission in the basolateral amygdala*. *Journal of Neurophysiology*, 67(2), 443-454. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.67.2.443>.

5. Post, R.M. (2021). *The kindling/sensitization model and early life stress*. *Bipolar disorder: From neuroscience to treatment*, 255-275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.003>.

6. Macatee, R.J., Preston, T.J., Afshar, K., Blaine, S.K., & Schermitzler, B. (2023). *Temporal stability of neurophysiological drug cue reactivity before and after acute stress in cannabis users: A test of incentive sensitization*. *Drug and Alcohol Dependence*, 247, 109862. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109862>.

7. Zaitsev, A.V., Smolensky, I.V., Jorratt, P., & Ovsepian, S.V. (2020). *Neurobiology, functions, and relevance of excitatory amino acid transporters (EAATs) to treatment of refractory epilepsy*. *CNS drugs*, 34(11), 1089-1103. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00764-y>.

8. Harrison, P.J., Hall, N., Mould, A., Al-Juffali, N., & Tunbridge, E.M. (2021). *Cellular calcium in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis*. *Molecular psychiatry*, 26(8), 4106-4116. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0622-y>.

9. Munro, Gordon, Helle K. Erichsen, and Naheed R. Mirza. (2007). *Pharmacological comparison of anticonvulsant drugs in animal models of persistent pain and anxiety*. *Neuropharmacology*, 53.5, 609-618. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.07.002>.

10. Löscher, W., & Hönack, D. (1996). *Valproate and its major metabolite E-2-en-valproate induce different effects on behaviour and brain monoamine metabolism in rats*. *European journal of pharmacology*, 299(1-3), 61-67. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00831-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00831-4).

11. Biggs, C.S., Pearce, B.R., Fowler, L.J., & Whitton, P.S. (1992). *Regional effects of sodium valproate on extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine, dopamine, and their metabolites in the rat brain: an in vivo microdialysis study*. *Journal of neurochemistry*, 59(5), 1702-1708. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb11001.x>.

12. Kaster, M.P., Raupp, I., Binfaré, R.W., Andreatini, R., & Rodrigues, A.L.S. (2007). *Antidepressant-like effect of lamotrigine in the mouse forced swimming test: evidence for the involvement of the noradrenergic system*. *European journal of pharmacology*, 565(1-3), 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.03.003>.

13. Mula, M., Pini, S., & Cassano, G.B. (2007). *The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence*. *Journal of clinical psychopharmacology*, 27(3), 263-272. DOI: 10.1097/jcp.0b013e318059361a.

14. Schuckit, M.A. (2009). *Alcohol-use disorders*. *The Lancet*, 373(9662), 492-501. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60009-X.

15. Azevedo, C.A., & Mammis, A. (2018). *Neuromodulation therapies for alcohol addiction: a literature review*. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 21(2), 144-148. <https://doi.org/10.1111/ner.12548>.

16. Holmes, A., Spanagel, R., & Krystal, J.H. (2013). Glutamate targets for new alcohol medications. *Psychopharmacology*, 229, 539-554. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3226-2>.
17. Niciu, M.J., & Mason, G.F. (2014). Neuroimaging in alcohol and drug dependence. *Current behavioral neuroscience reports*, 1, 45-54. <https://doi.org/10.1007/s40473-013-0005-7>.
18. Krystal, J.H., Staley, J., Mason, G., Petrakis, I.L., Kaufman, J., Harris, R.A., ... & Lappalainen, J. (2006). γ -aminobutyric acid type A receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment. *Archives of general psychiatry*, 63(9), 957-968. doi: 10.1001/archpsyc.63.9.957.
19. Hermann, D., Weber-Fahr, W., Sartorius, A., Hoerst, M., Frischknecht, U., Tunc-Skarka, N., ... & Sommer, W.H. (2012). Translational magnetic resonance spectroscopy reveals excessive central glutamate levels during alcohol withdrawal in humans and rats. *Biological psychiatry*, 71(11), 1015-1021. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.034>.
20. Hammond, C.J., Niciu, M.J., Drew, S., & Arias, A.J. (2015). Anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and alcohol use disorders. *CNS drugs*, 29, 293-311. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0240-4>.
21. White, H.S., Smith, M.D., & Wilcox, K.S. (2007). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *International review of neurobiology*, 81, 85-110. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)81006-8](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)81006-8).
22. Lai, J.Y., Kalk, N., & Roberts, E. (2022). The effectiveness and tolerability of anti-seizure medication in alcohol withdrawal syndrome: a systematic review, meta-analysis and GRADE of the evidence. *Addiction*, 117(1), 5-18. <https://doi.org/10.1111/add.15510>.
23. Barrons, R., & Roberts, N. (2010). The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 35(2), 153-167. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01098.x>.
24. Eyer, F., Schreckenber, M., Hecht, D., Adorjan, K., Schuster, T., Felgenhauer, N., ... & Zilker, T. (2011). Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study. *Alcohol and alcoholism*, 46(2), 177-184. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn005>.
25. Lum E., Gorman S.K., & Slavik R.S. (2006). Valproic acid management of acute alcohol withdrawal. *Annals of Pharmacotherapy*, 40(3), 441-448. doi: 10.1345/aph.1G243.
26. Martsenkovskiy I.A., & Martsenkovska I.I. (2019). Стабілізатори настрою: дискусійні питання терапії алкогольної залежності. *International Neurological Journal*, (3.105), 70-76. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.3.105.2019.169922>.
27. Salpekar J.A., Ma G.J., Mietchen J., Mani J., & Jones J.E. (2023). Treatment of comorbid anxiety and epilepsy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 35(3), 218-227. <https://doi.org/10.1177/20451253211002320>.
28. Boutros N.N., Kirillos S.B., Pogarell O., & Gallinat, J. (2014). Predictive value of isolated epileptiform discharges for a favorable therapeutic response to antiepileptic drugs in nonepileptic psychiatric patients. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 31(1), 21-30. DOI: 10.1097/WNP.000000000000023.
29. Greenblatt H.K., & Greenblatt D.J. (2018). Gabapentin and pregabalin for the treatment of anxiety disorders. *Clinical pharmacology in drug development*, 7(3), 228-232. DOI: 10.1002/cpdd.446.
30. Joos A.A., & Zeek A. (2013). Gabapentin in somatoform and panic disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 33(1), 140-142. DOI: 10.1097/01.jcp.0000426187.42045.a3.
31. Khallouk, A., Rhaouti, A., Boukdir, A., Stati, S., Nafaa, H., & Ouanass, A. (2022). Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *European Psychiatry*, 65(S1), S399-S399. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2022.1011.
32. Fagan, H.A., & Baldwin, D.S. (2023). Pharmacological treatment of generalised anxiety disorder: current practice and future directions. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 23(6), 535-548. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01386-6>.
33. Hong J.S., Atkinson L.Z., Al-Juffali N., Awad A., Geddes J.R., Tunbridge E.M., ... & Cipriani A. (2022). Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Molecular Psychiatry*, 27(3), 1339-1349. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01386-6>.
34. Prabhavalkar K.S., Poovanpallil N.B., & Bhatt L.K. (2015). Management of bipolar depression with lamotrigine: an antiepileptic mood stabilizer. *Frontiers in pharmacology*, 6, 242. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00242>.
35. Reid J.G., Gitlin M.J., & Altshuler L.L. (2013). Lamotrigine in psychiatric disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(7), 675-684. doi: 10.4088/JCP.12r08046.
36. Strawbridge R., Carter B., Marwood L., Bandelow B., Tsapekos D., Nikolova V.L., ... & Cleare A.J. (2019). Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 214(1), 42-51. doi: 10.1192/bjp.2018.233.
37. Bennabi D., Charpeaud T., Yrondi A., Genty J.B., Destouches S., Lancrenon S., ... & Dorey J.M. (2019). Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. *BMC psychiatry*, 19(1), 262. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x>.
38. Garakani A., Murrough J.W., Freire R.C., Thom R.P., Larkin K., Buono F.D., & Iosifescu, D.V. (2020). Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options. *Frontiers in psychiatry*, 11, 595584. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>.
39. Verrotti A., Moavero R., Panzarino G., Di Paolantonio C., Rizzo R., & Curatolo P. (2018). The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity. *Clinical drug investigation*, 38, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0585-1>.
40. Brodie M.J., Besag F., Ettinger A.B., Mula M., Gobbi G., Comai S., ... & Steinhoff B.J. (2016). Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. *Pharmacological reviews*, 68(3), 563-602. <https://doi.org/10.1124/pr.115.012021>.
41. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G., Caplan R., Dunn D.W., & Sillanpää M. (2016). Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disorders*, 18(s1), S55-S67. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0817>.
42. Afzal K.I., Anam S., & Hunter S.J. (2017). The effects of antiepileptic drugs on pediatric cognition, mood, and behavior. *Journal of Pediatric Epilepsy*, 6(01), 003-018. DOI: 10.1055/s-0036-1584935.
43. Matricardi S., Farello G., Operto F.F., Coppola G., & Verrotti A. (2020). What are the challenges with the pharmacological management of epilepsy in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(7), 737-739. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1732351>.

44. Gucuyener, K., Erdemoglu, A.K., Senol, S., Serdaroglu, A., Soysal, S., & Kockar, I. (2003). Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *Journal of child neurology*, 18(2), 109-112. <https://doi.org/10.1177/088307380301800206>.

45. Liu Q., Zhang H., Fang Q., & Qin L. (2017). Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 39(9), 854-865. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1273320>.

46. Vaccaro C., Shakeri A., Czaplinski E., & Eltonsy S. (2020). New-generation antiepileptic drugs during pregnancy and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder: A scoping review. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal de la Therapeutique des Populations et de la Pharmacologie Clinique*, 27(4), e1-e18. <https://doi.org/10.15586/jptcp.v27i4.722>.

UA-VALP-PUB-122024-051

Отримано/Received 12.10.2024

Рецензовано/Revised 27.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 04.12.2024

Information about authors

Ihor Martsenkovsky, PhD, Department of Research of Mental Disorders of Children and Adolescents of SI "Institute of Forensic Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: martsenkovsky_urisfpda@ukr.net

Inna Martsenkovska, Department of Research of Mental Disorders of Children and Adolescents of SI "Institute of Forensic Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: inna.martsenkovska@gmail.com

Hanna Makarenko, Department of Research of Mental Disorders of Children and Adolescents of SI "Institute of Forensic Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: annamakarenko1404@gmail.com

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.A. Martsenkovsky, I.I. Martsenkovska, H.V. Makarenko

Department of Research of Mental Disorders of Children and Adolescents of SI "Institute of Forensic Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Use of antiepileptic drugs in mental disorders

Abstract. Antiepileptic drugs (AEDs) are quite often used in psychiatric practice and are considered the drugs of choice for mental disorders, primarily recurrent and bipolar depression and mania, behavioral and anxiety disorders with signs of bipolar emotional dysregulation, mental disorders with dependence on psychoactive substances. The level of evidence for the use of AEDs varies, sometimes they are used outside the recommendations of the FDA, EMA, outside the instructions of the Pharm-center of Ukraine. Currently, mood stabilizers such as valproate, lamotrigine, carbamazepine have the highest level of evidence. Most psychotropic drugs are recommended for use in the treatment of affective disorders (antipsychotics, antidepressants, lithium salts) and attention deficit hyperactivity disorders (psychostimulants, atomoxetine) from the age of 6, which explains the widespread use of valproate and lamotrigine in pediatric practice outside direct indications. Bipolar affective disorders have a high

level of comorbidity with generalized anxiety and panic disorder, which sometimes demonstrate low sensitivity to benzodiazepine therapy, but respond well to valproic acid salt therapy. The use of gabapentin in anxiety disorders is based on the results of controlled studies. Anticonvulsants are widely used in alcohol and substance abuse, addictive disorders, emotional and behavioral disorders associated with withdrawal states. The therapeutic and side effects of AEDs are closely related to behavioral disorders in epilepsy. They can improve or worsen behavioral symptoms associated with signs of emotional bipolar dysregulation and attention deficit hyperactivity disorder. It is expected that the list of AEDs will continue to grow, and new proposals for use in psychiatric practice will appear.

Keywords: mental disorders; antiepileptic drugs; valproates; lamotrigine; levetiracetam; carbamazepine; lacosamide; zonisamide; gabapentin

УДК 616.833:159.937

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.8.2024.1130>

Матяш М.М., Галанта Ю.А.

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

Специфіка когнітивних дисфункцій у контексті постковідного синдрому у пацієнтів з гострими цереброваскулярними ураженнями

Резюме. У статті проаналізовано специфіку когнітивних дисфункцій у пацієнтів з гострими цереброваскулярними ураженнями в контексті постковідного синдрому та розробку методик оцінки їх впливу на якість життя. Розглянуто наукові дослідження вчених, які аналізують динаміку когнітивних функцій залежно від тяжкості COVID-19, методів вентиляційної терапії та віку пацієнтів. Також було виявлено, що гострі та хронічні стреси, пов'язані з COVID-19, можуть впливати на активацію запальних процесів та погіршувати симптоми депресії. Проведено дослідження за допомогою низки нейропсихологічних тестів, включно з короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE), Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA), методикою 10 слів, таблицями Шульте, тестом заучування парних взаємопов'язаних слів (PALT), що дозволило комплексно оцінити когнітивні порушення та визначити їх вплив на якість життя пацієнтів. Визначено, що пацієнти з цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ), які одужали після COVID-19, мають помірні до виражених когнітивні порушення порівняно з контрольною групою. Особливо часто порушувалися увага та виконавчі функції, тоді як відстрочена та розпізнавальна пам'ять постраждали менше. Аналіз за допомогою шкал MMSE та MoCA підтвердив вищу чутливість MoCA для виявлення незначних змін у когнітивному функціонуванні, що допомагає в діагностиці когнітивних порушень у пацієнтів з ЦВЗ після COVID-19. Відзначено необхідність тривалого моніторингу та своєчасного лікування когнітивних порушень, оскільки більшість пацієнтів продовжували виявляти когнітивні дисфункції протягом шести місяців після одужання. Результати дослідження вказують на потребу у подальших дослідженнях для оцінки довготривалого впливу SARS-CoV-2 на когнітивні функції та розробці ефективних лікувальних стратегій з використанням нейропсихологічної підтримки і когнітивних тренувань.

Ключові слова: гострі цереброваскулярні ураження; постковідний синдром; когнітивні дисфункції; клініко-неврологічне обстеження; реабілітація

Вступ

Сучасна медицина стикається з викликами, пов'язаними з довготривалими наслідками COVID-19, серед яких постковідний синдром займає особливе місце. Цей стан характеризується різноманітним спектром симптомів, які продовжуються або розвиваються після первинного одужання від COVID-19. Однією з найбільш тривожних тенденцій є виникнення когнітивних дисфункцій, що особливо актуально для пацієнтів з го-

стрими цереброваскулярними ураженнями. Незважаючи на зростаючу кількість досліджень, спрямованих на вивчення постковідного синдрому, досі залишаються недостатньо вивченими механізми розвитку когнітивних порушень у цієї категорії пацієнтів, а також ефективність потенційних методик реабілітації.

Проблематика дослідження полягає у визначенні специфіки когнітивних порушень у пацієнтів з гострими цереброваскулярними ураженнями в умовах постко-

відного синдрому. Особлива увага приділяється аналізу та оцінці ступеня когнітивних втрат, виявленню основних нейропсихологічних дефіцитів, що включають зниження пам'яті, уваги, виконавчих та інших вищих коркових функцій. Визначення зв'язку між структурними та функціональними змінами мозку та варіабельністю когнітивних дисфункцій є ключовим для розробки цілісної стратегії лікування та реабілітації.

З огляду на це актуальність теми дослідження визначається необхідністю глибокого вивчення когнітивних наслідків постковідного синдрому для поліпшення якості життя пацієнтів, ефективності їх реабілітації та зниження інвалідизації. Важливість дослідження обумовлена також соціальною та медичною значущістю проблеми, оскільки воно сприятиме розробці нових підходів у лікуванні та реабілітації, базованих на точній діагностиці та індивідуалізації терапевтичних втручань.

Аналіз останніх досліджень та публікацій

Пандемія COVID-19 суттєво вплинула на глобальну систему охорони здоров'я, спричинивши мільйони летальних випадків [1] і породивши когнітивні дефіцити у пацієнтів після критичних станів, часто супроводжувані психічними розладами [4, 5]. Нейропатогенез COVID-19 зумовлений вірусною нейроінвазією, зокрема, через трансинаптичний перенос та гематоенцефалічний бар'єр, яка підвищується внаслідок запалення, сприяючи проникненню SARS-CoV-2 [27]. Афіність вірусного білка S1 до АПФ-2 може викликати судинні дисфункції та нейродегенерацію, що нагадує зміни при хворобі Альцгеймера [9, 12]. Цитокіновий шторм і високі рівні С-реактивного білка, які корелюють із когнітивними порушеннями, зокрема уваги та виконавчих функцій, особливо у літніх осіб, посилюють клінічні прояви і довготривалі ускладнення [8, 16].

На основі проведеного аналізу наукових поглядів вчених, на сьогодні недостатньо висвітлено специфіку когнітивних дисфункцій у контексті постковідного синдрому у пацієнтів з гострими цереброваскулярними ураженнями, що потребує детального вивчення.

Мета статті: визначення специфіки когнітивних дисфункцій та розробка методик оцінки їх впливу на якість життя пацієнтів з гострими цереброваскулярними ураженнями в контексті постковідного синдрому.

У науковій літературі останнім часом спостерігається збільшення публікацій, що стосуються динаміки когнітивних функцій у пацієнтів з COVID-19 у різні періоди хвороби, залежно від її тяжкості, методів вентиляційної терапії та віку пацієнтів. Попередні дослідження проаналізували стан когнітивних функцій в осіб з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), які перебували на штучній вентиляції легень (ШВЛ). Виявлено, що між 70 та 100 % осіб, які перенесли ГРДС, мали когнітивні порушення під час виписки, включно з проблемами з увагою, швидкістю обробки інформації, пам'яттю та виконавчими функціями [14]. Понижений рівень PaO_2 асоціювався з тривалими когнітивними порушеннями, особливо в

сфері виконавчих функцій та психомоторних завдань. Серйозність когнітивних порушень у тяжких випадках COVID-19 не корелювала з тривалістю ШВЛ або перебуванням у відділенні інтенсивної терапії, що свідчить про незалежність цих порушень від загальної тяжкості стану, аналогічно до ГРДС іншої етіології [2]. Виникнення делірію під час гострої фази COVID-19 пов'язують з подальшим формуванням значних когнітивних порушень. За даними літератури, структурні ушкодження, як-от ішемічні або гіпоксемічні лезії гіпокампа, ураження базальних гангліїв або мозочка, а також атрофія мозку (особливо гіпокампа) або порушення функціональних зв'язків, що часто зустрічаються у пацієнтів, які пережили ГРДС, можуть сприяти розвитку когнітивної дисфункції [7].

Дослідження, проведене F. Alemanno та співавторами, оцінювало стан когнітивних функцій у пацієнтів у підгострому періоді хвороби, при цьому брали до уваги різні методи вентиляційної терапії та вік пацієнтів, які лікувались в інтенсивній терапії під час гострого періоду COVID-19 [1]. Результати показали, що приблизно 80 % пацієнтів у підгострій стадії мали когнітивні дефіцити, що включали порушення зорово-просторового праксису, виконавчих функцій, короткочасної і довготривалої пам'яті, абстрактного мислення та просторової орієнтації, а приблизно 40 % пацієнтів страждали від легкої до середньої тяжкості депресії, причому тяжкість когнітивного дефіциту корелювала з віком. Між групами, які отримували різні методи вентиляції, спостерігались відмінності в ступені когнітивного дефіциту. Автори припустили, що найагресивніша вентиляція із седатією могла краще зберігати когнітивні функції у підгострій фазі, що могло бути обумовлено відмінностями у кількості отриманого кисню під час госпіталізації [1]. Седатія, можливо, захистила таких пацієнтів від стресу, спричиненого тяжким перебігом хвороби [15]. Відомо також, що гострий і хронічний стрес пов'язані з активацією механізмів запалення та посиленою обробкою негативної інформації, що може сприяти розвитку симптомів депресії і, відповідно, поглиблювати вплив на когнітивний і запальний стрес [6]. Зазначимо, що пацієнти, яким була надана найбільш інвазивна підтримка дихання, були, як правило, молодшими, і автори визнають, що молодий вік може виступати як чинник ризику для розвитку нейропсихологічних порушень, пов'язаних з COVID-19 [1].

Наразі залишається невизначеним, протягом якого часу можуть зберігатися когнітивні порушення у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Водночас існують докази, що особи, які госпіталізувалися з іншими респіраторними захворюваннями, відчувають когнітивні дисфункції протягом декількох років. Згідно з дослідженнями Н. Zhou та співавторів, когнітивні порушення були виявлені навіть у пацієнтів, які одужали від COVID-19, що можливо пов'язано з основними запальними процесами [16, с. 99]. Тривалість когнітивних змін у пацієнтів після COVID-19 може бути пояснена феноменом «довготривалого COVID», що охоплює па-

цієнтів, які продовжують відчувати різноманітні симптоми протягом тижнів або місяців після одужання [3, с. 603; 11]. Однак для оцінки довгострокового впливу SARS-CoV-2 на когнітивні функції необхідно здійснити подальші дослідження.

К. W. Miskowiak та співавт. відзначають, що когнітивні порушення у пацієнтів з COVID-19 були асоційовані з тривалістю легеневої дисфункції та респіраторними симптомами, а також з рівнем D-димеру під час гострої стадії хвороби, що вказує на потенційний зв'язок когнітивних порушень з обмеженим постачанням кисню до мозку. Результати цього дослідження також показують, що когнітивні порушення та супутнє зниження якості життя були пов'язані з вищими рівнями тривожності та депресії, а також з порушенням робочого функціонування у більшості пацієнтів через чотири місяці після виписки з лікарні, що підкреслює важливість систематичного скринінгу когнітивного функціонування та лікування пацієнтів зі стійкими когнітивними порушеннями після COVID-19 [11].

Існує велика ймовірність, що зв'язок між когнітивними порушеннями, тривожністю та депресією має двосторонній характер: суттєві когнітивні порушення посилюють тяжкість тривожності та депресії через складнощі з подоланням когнітивних проблем у повсякденному житті, тоді як виражені симптоми тривожності та депресії погіршують результати когнітивних тестів. Тому необхідно звертати увагу як на когнітивні, так і на емоційні порушення після важкого перебігу COVID-19. Зокрема, лікування, яке сприяє поліпшенню когнітивних функцій, може також зміцнювати стійкість пацієнтів до стресу і, відповідно, поліпшувати стан їх психічного здоров'я після госпіталізації через COVID-19 [13]. Когнітивні порушення є поширеними ускладненнями COVID-19, у виникненні яких відіграють роль численні фактори, включаючи супутню соматичну та неврологічну патологію. З урахуванням значної поширеності цереброваскулярних захворювань, які є фактором ризику для судинної деменції, цікавить вивчення стану когнітивних функцій у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ), які перенесли COVID-19, вибір чутливих та адекватних методик когнітивного тестування, що сприятиме кращому моніторингу результатів функціонального відновлення цих хворих. Розуміння патогенетичних аспектів, що лежать в основі розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з ЦВЗ, які перенесли COVID-19, видається надзвичайно важливим для призначення адекватної їх корекції.

Наукове дослідження спрямоване на аналіз когнітивних порушень у пацієнтів із хронічними цереброваскулярними порушеннями, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2. Важливість даного дослідження полягає у вивченні тривалості та специфіки когнітивних змін внаслідок постковідного синдрому. Сформульовано завдання для аналізу стану когнітивних функцій і оцінки методологій їхнього тестування, що може сприяти підвищенню ефективності відновлювального процесу.

Дослідження охопило 70 пацієнтів зі стабільними порушеннями мозкового кровообігу віком від 50 до 90 років (середній вік становив $62,7 \pm 11,2$ року), що лікувались в стаціонарі неврологічного відділення інституту та амбулаторно. Учасники дослідження були поділені на дві групи: основну групу (з історією COVID-19 у період останніх 8 місяців, $n = 35$) та контрольну групу (без історії COVID-19, $n = 35$), зі збереженням паритету за демографічними характеристиками.

Клінічний діагноз, який встановлювався усім учасникам, включав дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) переважно атеросклеротичного або гіпертензивного походження. В основній групі у 25 пацієнтів була діагностована ДЕ II стадії, у 10 — ДЕ III стадії. У контрольній групі ДЕ II стадії діагностували у 22 пацієнтів, а ДЕ III стадії — у 13.

Учасники проходили ретельні лабораторні й інструментальні обстеження, зокрема загальний і біохімічний аналізи крові, ліпідограму, а також візуалізаційні дослідження головного мозку методами МРТ і КТ. За результатами візуалізаційних досліджень у більшості пацієнтів виявлено множинні лейкоареозні зони у перивентрикулярних і субкортикальних зонах обох півкуль, а в окремих випадках — численні лакунарні ураження в ділянках, критичних для когнітивних функцій, зокрема у глибоких відділах білої речовини, лобних та скроневих частках.

При аналізі тривалості артеріальної гіпертензії у спостережуваних пацієнтів показники варіювалися від 7 до 25 років. Під час електрокардіографії у всіх учасників дослідження були зафіксовані ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Ультразвукове дуплексне сканування сонних артерій виявило ознаки атеросклеротичного ураження: збільшення комплексу інтимамедіа та присутність атеросклеротичних бляшок у просвіті судин.

У дослідженні були використані наступні методи діагностики: клініко-неврологічне обстеження, психодіагностичне оцінювання за допомогою короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination — MMSE), Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA), методики 10 слів, таблиці Шульте, тесту заучування парних взаємопов'язаних слів (The Paired Associates Learning Test — PALT).

Для визначення ступеня когнітивних порушень була застосована шкала MMSE, що включає серію субтестів для оцінки орієнтування у часі та просторі, стану короткочасної та довготривалої пам'яті, мовних здібностей, гнозису і праксису. Загальний бал за шкалою MMSE складається з суми балів за кожним субтестом, максимально можливий результат становить 30 балів. Згідно з даними MMSE, результати від 29 до 30 балів свідчать про відсутність когнітивних порушень, 27–28 балів — про легкі, 24–26 балів — про помірні порушення, 20–23 бали — про початкову стадію деменції, тоді як показники нижче за 20 балів вказують на більш виражені стадії деменції.

З огляду на обмежену чутливість шкали MMSE щодо діагностики когнітивних порушень судинного

генезу, зокрема розладів довільно-регуляторної функції, також була застосована шкала МоСА. Ця шкала сприяє експрес-оцінці когнітивних функцій і дозволяє виявити порушення у сферах зорово-конструктивних здібностей, пам'яті, уваги, виконавчих функцій, мови, абстрактного мислення та орієнтування. Загальна кількість балів за шкалою МоСА може досягати 30, результати 26 балів та вище відповідають нормі.

Стан когнітивних функцій у пацієнтів оцінювався за допомогою низки сучасних нейропсихологічних тестів. Один із застосованих методів — методика заучування 10 слів, спрямована на аналіз мнемічних процесів: запам'ятовування, утримання та відтворення інформації. Використовувалися слова були емоційно нейтральними та не пов'язаними за змістом. Критерії оцінки включали обсяг безпосереднього відтворення — кількість слів, відновлених після першого пред'явлення (норма — 6 ± 1 слово); обсяг відстроченого відтворення (довготривалої пам'яті) — кількість слів, відтворених через 55 хвилин.

Для оцінки швидкості сенсомоторних реакцій, розумової працездатності та об'єму активної уваги використовували таблиці Шульте. Стимульним матеріалом були 5 чорно-білих таблиць з числами від 1 до 25. Середній час виконання завдання за однією таблицею становив 35 секунд у нормі. Помилки в показі цифр та збільшення часу виконання завдань свідчать про зниження концентрації уваги та розумову втому до кінця тестування.

Вивчення негайної та відстроченої вербальної пам'яті проводилось за допомогою тесту заучування парних взаємопов'язаних слів (PALT). Пацієнтам пропонувалося запам'ятати 10 груп парних асоціацій. Після перевірки запам'ятовування кожної групи слів робили перерву на 3 хвилини, а після п'ятої групи — на 35 хвилин. Аналіз результатів дозволяє оцінити здатність до збереження механічної та логічної пам'яті, порівнюючи показники негайного та відстроченого запам'ятовування.

Результати дослідження оброблялися за допомогою варіаційної статистики та програмного забезпечення Statistica. Відмінності між середніми значеннями визначалися за критерієм Стьюдента, а імовірність отриманих результатів оцінювалася на рівні значущості не менше 95 % ($p < 0,05$).

Усі пацієнти, які проходили дослідження, скаржилися на наступні симптоми: головний біль, вертиго, тинітус, нестабільність під час ходьби, слабкість у нижніх кінцівках, оніміння дистальних відділів кінці-

вок, зниження пам'яті, втрату концентрації, зниження емоційного тону, підвищену нервозність, порушення нічного сну, а також загальну слабкість. Неврологічний статус демонстрував ослаблену конвергенцію очних яблук, виражені субкортикальні рефлексії, симптоми пірамідної та екстрапірамідної недостатності, патологічні рефлексії згинальної та розгинальної групи, а також координаторні та чутливі порушення.

Стан когнітивних функцій пацієнтів із хронічними порушеннями мозкового кровообігу, які перенесли COVID-19, а також учасників контрольної групи оцінювався за допомогою шкал MMSE та МоСА. Згідно з даними аналізу за шкалою MMSE, спостерігалось зниження когнітивних показників, особливо у сферах орієнтації у просторі та часі, пам'яті, а також у виконанні складних мовних завдань. Понад 60 % пацієнтів виявили труднощі при серійному відліку. Одна третина пацієнтів допускала помилки під час виконання цього завдання, хоча і прагнула їх виправляти. В основній групі, яка перенесла COVID-19, середній показник когнітивної продуктивності за шкалою MMSE становив $23,2 \pm 0,7$ бала, в той час як у контрольній групі цей показник становив $25,6 \pm 0,8$ бала, що свідчить про зниження на 2,4 бала у пацієнтів, які перенесли вірус.

Результати вивчення когнітивних функцій за шкалою МоСА підтвердили вірогідне погіршення у всіх когнітивних доменах для пацієнтів після COVID-19. Середній бал у цій групі становив $20,3 \pm 0,6$ порівняно з $23,2 \pm 0,8$ бала в контрольній групі.

Для додаткової оцінки когнітивних функцій застосовувалися сучасні нейропсихологічні тести, зокрема методика заучування 10 слів для аналізу процесів пам'яті та таблиці Шульте для оцінки сенсомоторних реакцій, розумової працездатності та об'єму активної уваги. Також використовувався тест заучування парних взаємопов'язаних слів для вивчення негайної та відстроченої розпізнавальної пам'яті на вербальні стимули, що дозволяє оцінити збереження механічної і логічної пам'яті. Результати цих досліджень наведені в табл. 1.

Дослідження підтверджує, що у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями, які одужали після COVID-19, спостерігаються помірні до виражених когнітивні порушення. Ці порушення більш виражені у порівнянні з контрольною групою. В аналізованих випадках когнітивні порушення включали зниження уваги, швидкості обробки інформації, короткотрива-

Таблиця 1. Аналіз нейропсихологічних індикаторів в групах дослідження

Тест	Основна група (n = 30)	Контрольна група (n = 30)
Методика 10 слів, к-сть слів	$27,40 \pm 5,80$	$38,20 \pm 5,10^*$
Таблиці Шульте, с	$305,20 \pm 25,10$	$251,40 \pm 58,50^*$
PALT (негайна пам'ять), слів	$21,80 \pm 6,00$	$26,40 \pm 3,10^*$
PALT (відстрочена пам'ять), слів	$45,70 \pm 13,50$	$51,00 \pm 10,80$

Примітка: * — вірогідність відмінності показників між групами ($p < 0,001$).

лої пам'яті та виконавчих функцій, тоді як відстрочена та розпізнавальна пам'ять постраждали менше. Зокрема, виявлено, що увага та виконавчі функції порушувалися частіше, ніж серйозні порушення пам'яті.

Спостерігаються значущі відмінності між індикаторами MMSE та MoCA, що може бути пов'язано з вищою чутливістю шкали MoCA до виявлення невеликих змін у когнітивному функціонуванні. В ході дослідження було виявлено, що MMSE має нижчу чутливість до діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з цереброваскулярною патологією після COVID-19. Використання чутливих методів когнітивного тестування, як-от MoCA, може поліпшити оцінку когнітивних функцій пацієнтів та сприяти кращому догляду і моніторингу їхнього функціонального відновлення.

Більшість пацієнтів продовжували виявляти когнітивні порушення протягом шести місяців після перенесення COVID-19, що свідчить про необхідність тривалого моніторингу і своєчасного лікування цих осіб. Перманентність когнітивних порушень після перенесеного COVID-19 у пацієнтів з ЦВЗ залишається під питанням, отже, необхідні подальші дослідження для оцінки довготривалого впливу вірусу SARS-CoV-2 на когнітивні функції. Плановане продовження моніторингу когнітивних функцій досліджуваних осіб може забезпечити глибше розуміння процесів відновлення або стійкості когнітивних порушень. Важливість систематичного скринінгу когнітивного функціонування пацієнтів з ЦВЗ та розробка ефективних лікувальних стратегій із залученням нейропсихологічної підтримки і когнітивних тренувань є нагальною потребою.

Висновки

На основі проведеного аналізу, що охоплює динаміку когнітивних функцій у пацієнтів з COVID-19, можна дійти висновку про значне погіршення когнітивних функцій у багатьох пацієнтів у різні періоди хвороби. Особливо помітні порушення уваги, швидкості обробки інформації, пам'яті та виконавчих функцій, які переважно залишаються навіть після виписки. Ці когнітивні дефіцити не завжди корелюють із тривалістю перебування на штучній вентиляції легенів чи з інтенсивністю лікування, але асоціюються із гіпоксемією та нейроанатомічними ушкодженнями, що спостерігаються у цих пацієнтів. Серед пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями, які перенесли COVID-19, когнітивні порушення можуть бути ще більш вираженими, що підкреслює необхідність систематичного моніторингу та втручання для їх корекції. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні тривалості цих порушень та ефективності реабілітаційних стратегій, спрямованих на відновлення когнітивних функцій у пацієнтів після перенесеного COVID-19.

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

Список літератури

1. Alemanno F., Houdayer E., Parma A. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246590. doi: org/10.1371/journal.pone.0246590.
2. Beaud V., Crotaz-Herbette S., Dunet V. et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*. 2021;92:67-568.
3. Carf A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605.
4. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-83.
5. Girard T.D., Thompson J.L., Pandharipande P.P. et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med*. 2018;6(3):213-222.
6. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit. Care*. 2020;24(1):491.
7. Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D. et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005;171(4):340-7.
8. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 3]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
9. Kehoe P.G., Hibbs E., Palmer L.E., Miners J.S. Angiotensin-III is Increased in Alzheimer's Disease in Association with Amyloid- β and Tau Pathology. *J. Alzheimers Dis*. 2017;58(1):203-214.
10. Mikkelsen M.E., Christie J.D., Lanken P.N. et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012;185:1307-1315.
11. Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2021;46:39-48.
12. Panariello F., Cellini L., Speciani M., De Ronchi D., Atti A.R. How Does SARS-CoV-2 Affect the Central Nervous System? A Working Hypothesis. *Front. Psychiatry*. 2020;11:582345.
13. Vinkers C.H., van Amelsvoort T., Bisson J.I. et al. Stress resilience during the coronavirus pandemic. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2020;35:12-16.
14. Wilcox M.E., Brummel N.E., Archer K. et al. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Crit. Care Med*. 2013. 41. S81-98. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a16946.
15. Zheng F., Xie W. High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychol. Med*. 2018;48(8):1381-1389.
16. Zhou H., Lu S., Chen J. et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J. Psychiatr. Res*. 2020;129:98-102.

Отримано/Received 30.10.2024

Рецензовано/Revised 02.12.2024

Прийнято до друку/Accepted 18.12.2024

Information about authors

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

Yurii Galanta, PhD-student, Lecturer at the Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: yuragalanta@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7454-2867>

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

M.M. Matiash, Yu.A. Galanta

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Specificity of cognitive dysfunction in the context of post-COVID syndrome in patients with acute cerebrovascular lesions

Abstract. The article analyzes the specificity of cognitive dysfunction in patients with acute cerebrovascular lesions in the context of post-COVID syndrome and the development of methods for assessing their impact on quality of life. The scientific studies that analyze the dynamics of cognitive functions depending on the severity of COVID-19, methods of ventilation therapy and the age of patients are considered. It has also been found that acute and chronic stress related to COVID-19 can affect the activation of inflammatory processes and worsen the symptoms of depression. The study was carried out using a number of neuropsychological tests, including the Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), 10-word test, Schulte tables, paired associates learning test, which allowed for a comprehensive assessment of cognitive disorders and their impact on patients' quality of life. Individuals with cerebrovascular disease who recovered from COVID-19 were found to have moderate to severe cognitive impair-

ment compared to controls. Attention and executive functions were particularly often impaired, while delayed and recognition memory were less affected. Analysis using the MMSE and MoCA confirmed the higher sensitivity of the MoCA in detecting minor changes in cognitive functioning, which helps in the diagnosis of cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease after COVID-19. There was a need for long-term monitoring and timely treatment of cognitive impairment, as most patients continued to exhibit cognitive dysfunction within six months of recovery. The results of the study indicate the need for further research to assess the long-term impact of SARS-CoV-2 on cognitive functions and the development of effective treatment strategies using neuropsychological support and cognitive training.

Keywords: acute cerebrovascular lesions; post-COVID syndrome; cognitive dysfunction; clinical and neurological examination; rehabilitation

ПРОТЕКОН® ПРОТЕКОН Фаст®



РУХ БЕЗ БОЛЮ І ОБМЕЖЕНЬ!

ЗАСТОСУВАННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРИТ
В ПОЄДНАННІ З ПОДАГРОЮ, ПРОЦЕНКО Г.О.¹

ПРЕПАРАТ ПРОТЕКОН® У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ СПРИЯВ¹:

- швидкому зменшенню больового синдрому¹
- пригніченню запального процесу в суглобах¹
- сповільненню дегенеративних процесів у суглобах¹

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України»

Показання^{4,5}:

• ОСТЕОАРТРИТИ • СПОНДИЛОАРТРОЗ • ОСТЕОХОНДРОЗ • ПЕРЕЛОМИ



ДВА ЕТАПИ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ²

➤➤ Протекон Фаст® рекомендований в перші 10 днів терапії при ОА^{2,4}

➤➤ Хондроїтин і глюкозамін рекомендовані ESCEO при ОА³

ORGANCSYN

¹ Проценко Г.О. Застосування хондропротекторів у хворих на остеоартрит в поєднанні з подагрою. Український ревматологічний журнал № 2 (96), 2024.

² Бур'янов О.А., Омельченко Т.М., Соболевський Ю.І. Інноваційний остеоартроз. Ефективна комбінація нестероїдних протизапальних препаратів та SYSADOA. Family medicine / Сімейна медицина. 2021. № 4 (96).

³ Bruyère O, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019 Dec;49(3):337-350.

⁴ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Протекон Фаст® (Р.П. UA/15396/01/01, термін дії: необмежений з 16.12.2020). Відпускається за рецептом. Не застосовується у педіатричній практиці. Препарат має протипоказання та особливості взаємодії з іншими лікарськими засобами – перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Виробник: Евертоджес Лайф Сасісиз Лімітед, Індія. Заявник: ОРГАНОСІН ЛАЙФСАСІСІЗ (ЕФ ЗЕТ І), ОАЕ.

⁵ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Протекон® (Р.П. UA/3347/01/01, термін дії: необмежений з 27.12.2019). Відпускається без рецепта. Не застосовується у педіатричній практиці. Препарат має протипоказання та особливості взаємодії з іншими лікарськими засобами – перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Обережно призначати пацієнтам з підвищеною чутливістю (алергією) до морепродуктів. Виробник: Евертоджес Лайф Сасісиз Лімітед, Індія. Заявник: ОРГАНОСІН ЛАЙФСАСІСІЗ (ЕФ ЗЕТ І), ОАЕ.

Цей промоматеріал підписано до друку: липень 2024; строк дії 1 рік. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

УДК 616.711-002-009.627(072)

Сова С.Г.

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

Причини, наслідки та менеджмент дегенеративного спондилоартриту

Резюме. Спондиліоз — інволюційний вік-асоційований процес поступового зношування/старіння анатомічних структур хребта у вигляді дистрофії. Спондиліоз є початковим етапом, за яким слідує герніація, протрузія, киста Шморля, що обумовлює перехід процесу у фазу спондилоартрозу (СА) — дегенеративного ураження дуговідросткових (фасетних) суглобів (одна з форм остеоартрозу) із залученням усіх його частин, включно з хрящами, кісткою, зв'язками і м'язами навколо. Згідно з клініко-епідеміологічними даними, серед людей, старших за 60 років, понад 95 % чоловіків і 70 % жінок страждають від СА (рентгенологічно підтверджено). Спондилопатії (запального, дегенеративного та іншого генезу) посідають третє місце серед усіх причин болю в спині (за частотою звернення до лікаря), що обумовлює їх високу медико-соціальну значущість. Ключовими факторами, що суттєво впливають на прогресування дегенеративних змін, є вік пацієнтів, наявність ожиріння, гіподинамія та порушення постави. Менеджмент СА має включати навчання пацієнтів, помірну фізичну активність, психотерапію, а також використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і хондропротективних препаратів, які мають доведену ефективність щодо купірування болю і пригнічення дегенерації суглобів. Набуметон є єдиним некіслотним НПЗП, який є помірним інгібітором ЦОГ-2 зі сприятливим профілем безпеки навіть при тривалому використанні. Комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату мають найбільшу доказову базу щодо використання при деструктивно-дегенеративних захворюваннях суглобів. Отже, використання набуметону та комбінації глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату є ефективним і безпечним варіантом менеджменту болю і впливу на патогенез спондилопатій.

Ключові слова: спондиліоз; спондилопатія; спондилоартрит; глюкозаміну сульфат; хондроїтину сульфат; набуметон

Перед тим як заглибитись у проблему спондилоартриту, треба прийняти важливу парадигму, яку все частіше в контексті раціональної психотерапії доводиться озвучувати пацієнтам: «Усе матеріальне в цьому світі колись починається і колись закінчується». На жаль, це ж стосується і тканин людського організму, у яких з віком збільшується кількість і швидкість дегенеративних змін. Та, мабуть, найважливіше в цьому — саме швидкість, яку, до речі, можливо уповільнити завдяки певним практикам і підходам. Дегенеративні зміни хребта перебігають за трьома взаємопов'язаними паралельними сценаріями: спондиліоз, остеохондроз, спондилоартроз, являючи собою єдиний континуум. Спондиліоз —

процес інволютивної дегенерації анатомічних структур хребта у вигляді дистрофії зовнішніх волокон передніх і бокових відділів фіброзного кільця, його випинання під тиском пульпозного ядра з осифікацією передньої поздовжньої зв'язки та формуванням остеофітів по передньобоківій поверхні хребців [3, 6]. Остеохондроз — це дегенерація суглобового хряща (міжребцевого диска) у вигляді його дегідратації, фізико-хімічних змін та реорганізації волокнисто-гіалінової структури з подальшим розтріскуванням фіброзного кільця та герніацією пульпозного ядра. Відповідно до сучасних уявлень спондиліоз і остеохондроз — вік-асоційовані процеси, які характеризуються послідовною стадійністю перебігу.

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

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

Для кореспонденції: Сова Сергій Геннадійович, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: prop.int.med2@nmu.ua

For correspondence: Serhii Sova, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Department of Propaedeutic of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: prop.int.med2@nmu.ua

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

Патологічний процес розвивається в хребцево-рухових сегментах (ХРС), коли внаслідок різноманітних впливів (травма, перенавантаження, гіподинамія, метаболічні та ішемічні порушення тощо) змінюється постава і виникають функціональні, а згодом і структурні деформації, через що періартикулярні тканини й суглоби зазнають надлишкових навантажень, що провокує активізацію дегенеративних процесів, які спочатку мають пристосувально-компенсаторний характер [7, 9, 14].

Прогресування дегенеративного процесу ХРС супроводжується їх блокуванням, герніацією міжхребцевих дисків, розвитком стенозів міжхребцевих отворів, пролабуванням замикальних пластинок (появою кіст Шморля), появою остеофітів, спондилолітезу і спондилолізу, інших неврологічних та ортопедичних ускладнень. Водночас зміна осьового й кутових навантажень призводить до формування спондилоартрозу — дегенеративного ураження дуговідросткових (фасеткових) суглобів як однієї з форм остеоартриту із залученням усіх його структурних частин, включно із хрящем, кісткою, зв'язками і м'язами навколо [3, 4]. Вирішальним фактором є саме перерозподіл та асиметричне збільшення навантаження, унаслідок чого спочатку відбувається компенсаторна гіпертрофія фасеток з подальшим прискоренням дегенеративно-запального процесу і залученням у цей процес усього комплексу аксіальних сполучень і оточуючих тканин. Фіксація нової патобіомеханіки відбувається шляхом активації певних міофасціальних ланцюгів, які надалі викликають зрушення в інших відділах скелетно-м'язової системи. Формування патобіомеханічних змін постави потребує вчасної корекції, оскільки зволікання призводить до прискореної дегенерації вже в інших залучених у цей процес відділах скелетно-м'язової системи, розвитку ускладнень і хронізації болю, а отже, до подальшого погіршення якості життя і зростання соціоекономічного тягаря. Формуються патологічні структурно-функціональні дегенеративно-запальні синдромокомплекси, як-то коксо-вертебральний синдром та інші. Більше того, зміни постави супроводжуються також зміною міофасціальних лож внутрішніх органів, що негативно впливає на їх функцію. При формуванні так званого нижнього перехресного синдрому, який є саме м'язовою патобіомеханічною конструкцією, сформоване перенавантаження в сагітальній площині через декілька років реалізується в клінічну картину коксо-вертебрального синдрому, гіперлордотичний варіант якого за рахунок збільшення кіфозу грудноперекового переходу змінює положення діафрагми, що спричиняє порушення функції зовнішнього дихання за рестриктивним типом тощо. І це лише зміни в сагітальній площині, які в переважній більшості випадків поєднуються зі змінами постави у фронтальній площині за типом сколіозу, патернів скошеного і скрученого таза, зупинених падінь вбік тощо [14, 25].

У більшості випадків подальший розвиток патобіомеханічних м'язово-функціональних конструкцій при неправильному менеджменті реалізується в різноманітні варіанти дегенеративно-дистрофічних порушень. Тому сьогодні проблема системності менеджменту бо-

льових синдромів є пріоритетною в сучасній медицині, оскільки хронізація болю сягає 40 % у розвинених країнах, а окрім пандемії коронавірусної інфекції вже багато років існує ще й пандемія залежності від опіоїдної анальгезії, що свідчить про значні недоліки ранньої первинної діагностики та менеджменту болю, незважаючи на всі досягнення медицини в цій галузі.

Згідно з клініко-епідеміологічними даними, серед людей, старших за 60 років, понад 95 % чоловіків і 70 % жінок страждають від рентгенологічно підтвердженого СА [24, 25]. При цьому найчастіше уражаються сегменти L4-L5 і L5-S1, що пов'язано з найбільшим осьовим навантаженням на них. Крім того, простежуються і певні етнічні особливості: у представниках азійської раси порівняно з представниками європеїдної спостерігається менший відсоток ураження суглобів, що, імовірно, пов'язано з меншим індексом маси тіла і, відповідно, меншим навантаженням на суглоби й періартикулярні тканини, а також зазвичай вищим рівнем фізичної активності.

Спондилопатії запального, дегенеративного та іншого генезу за частотою звернень до лікаря посідають третє місце серед усіх причин болю в спині, що обумовлює їх високу медико-соціальну значущість [24–26].

До основних етіологічних чинників СА належать: хронічне перевантаження суглобів хребта, його травми, а також вроджені й набуті захворювання (спондилоліз, spina bifida тощо), патологія нервової системи з порушенням м'язового тону та сили, особливо осьової мускулатури та м'язів-стабілізаторів, інші ортопедичні порушення. Захворювання внутрішніх органів також є досить частою причиною рефлекторних змін постави, що через вегетотрофічні механізми порушують метаболізм в ХРС, так само як і метаболічні й ішемічні порушення, особливо ті, що пов'язані з мінералізацією кісткової тканини [3, 5, 8].

Факторами ризику виступають: вік, жіноча стать, професійні, спортивні, а сьогодні — і військові травми, надмірне навантаження і вимушені пози, надлишкова вага, шкідливі звички, дефіцит фізичної активності, вплив вібрації та хронічний стрес [3, 4, 24–26].

Менеджмент больових синдромів, пов'язаних з дегенеративно-запальними захворюваннями хребта, починається з якомога більш раннього встановлення етіотопічного діагнозу і роз'яснення пацієнту причин і механізмів захворювання, можливих наслідків, методів і перспектив лікування. Акцент робиться на необхідності модифікації способу життя: боротьбі зі шкідливими звичками, раціональному харчуванні, систематичному виконанні фізичних вправ та аеробних навантажень, копінг-стратегіях відновлення і збереження психічного здоров'я, уникненні вимушених робочих поз і надмірного навантаження тощо. За необхідності при клінічно сформованій емоційній дисфункції рекомендують психотерапевтичні й психофармакологічні методи корекції як складову комплексного підходу в лікуванні [23, 26].

Окремо серед факторів ризику слід виділити надмірну вагу: зростання індексу маси тіла не лише прямо корелює зі збільшенням інтенсивності дегенеративних

процесів і ступенем невротизації, але також є потужним прозапальним тригером, який провокує імуноопосередковані порушення. Так, зменшення ваги на 6–7 кг асоційоване зі зменшенням ризику ураження фасеткових суглобів майже на 45 % [24–26].

У клінічній діагностиці СА досить чутливим є розгинально-поворотний тест Кемпа, або тест поперекового квадранта, який провокує іпсилатеральний локальний ноцицептивний біль в уражених фасетках [5, 7, 24–26]. Іноді спостерігаються ознаки запального процесу і підвищення запальних маркерів у периферичній крові (лейкоцитоз, швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний протеїн, фібриноген). Проте вираженість запального процесу при дегенеративному остеоартриті унковертебральних суглобів зазвичай невелика.

Типовим проявом фасеткового синдрому є рефлекторний спазм глибоких м'язів, який значно посилює больову симптоматику і замикає порочне коло «біль — спазм — біль», у подальшому виступаючи потужним фактором хронізації процесу. Саме біль призводить до розвитку сегментарного дефансу м'яза — розгинача спини і приєднання рефлекторного сколіозу, ще більше змінюючи загальний патерн деформацій і перевантаження ХРС [1, 2, 7, 9, 24].

Не викликає сумніву, що важливою складовою успішної терапії є корекція психоемоційного стану пацієнта, оскільки персистуюча гіперкортизолемія в подальшому викликає порушення імунної регуляції та розвиток аутоімунних ревматологічних патологій через певний період часу [24–26]. Тому актуальною проблемою клінічної практики є диференціальна діагностика

дегенеративних та аутоімунно-запальних спондилоартропатій. Ураження хребта найчастіше відбувається при хворобі Бехтерева (анкілозуючому спондилоартриті), псоріазі й ревматоїдному артриті. Основні критерії диференціальної діагностики ревматологічних і дегенеративних артропатій, при яких зустрічається ураження хребта, подані в табл. 1 [1, 2, 4, 14, 17, 25].

Ініціальним критерієм диференціальної діагностики є запальний характер болю, критерії якого були сформульовані Американською асоціацією спондилоартриту (ASAS) у 2009 році: поступовий початок, вік до 45 років, нічний біль, поліпшення після фізичних вправ, погіршення або відсутність поліпшення після відпочинку. Наявність чотирьох критеріїв з п'яти свідчить про запальний характер болю.

Характерними візуалізаційними МРТ-ознаками ревматичних спондилітів є кутові та крайові остеїти тіл хребців, гіперінтенсивні в режимі T2 і гіпоінтенсивні в режимі T1 (Modic I). Водночас дегенеративно-деформуючим ураженням більше притаманні центральні й рівномірні субхондральні зміни тіл хребців з гіперінтенсивним сигналом як у T1-, так і в T2-зважених режимах (Modic II) [1, 2, 24–26].

Діагностика спондилоартриту повинна включати такі етапи:

— збір анамнезу та скарг — першочергово необхідно визначити тип болю (ноцицептивний, нейропатичний, ноципластичний), його інтенсивність і тривалість, обставини появи й посилення, засоби, що допомагають від болю, його вплив на повсякденну активність і сон, виключити запальний характер і відзначити невротичні

Таблиця 1. Диференціальна діагностика ревматологічних і дегенеративних артропатій

Нозологія	Псоріатична артропатія	Анкілозуючий спондилоартрит	Ревматоїдний артрит	Деформуючий спондилоартрит
Стать Ч : Ж	1 : 1	3 : 1	1 : 3	Кисти й стопи, Ж ≥ Ч
Периферія	Асиметричні	–	Симетричні	Диференційовані
Дистальні міжфалангові суглоби	+	–	–	Вузлик Гебердена
Сакроілеїт	Асиметричний	Симетричний	–	–
Скутість	Вранішня ш/в і п/в, периферичні суглоби	Вранішня — сильніше хребет	Вранішня	Після тривалого знерухомлення
Ентезити	+	+	–	–
Ревматоїдний фактор/анти-ЦЦП	–	–	+	–
HLA	B27, DR4	B27	DR4	–
МРТ	Крайові й кутові зміни тіл хребців (осеїт) за типом Modic I*	Центральні субхондральні зміни за типом Modic II**		
Рентген	Ерозії без остеопенії, «олівець з насадкою», великі асиметричні синдесмофіти	Тонкі симетричні синдесмофіти, остеопенія хребців	Ерозії, епіфізарна остеопенія	Остеофіти

Примітки: анти-ЦЦП — антитіла до циклічного цитрулінового пептиду; Modic I — гіперінтенсивність у режимі T2, гіпоінтенсивність у режимі T1; Modic II — гіперінтенсивність у режимі T1 і T2.

патерни скарг та анамнезу, а за їх наявності рекомендувати пройти тестування за невротичними шкалами;

— огляд — ознаки запалення, постава, симетрія, біомеханіка, деформації, м'язовий дефанс, стан шкіри, атрофії тощо;

— терапевтичний і неврологічний огляд, провокативні тести (тест Кемпа при СА, Шпурлінга, Патріка тощо);

— інструментальна діагностика (візуалізація, денситометрія, електронейроміографія тощо);

— лабораторний скринінг (загальний і біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, тиреоїдна панель, ревмопроби, остеопоротична панель після 65 років тощо) [1, 2, 13, 14, 24–26].

Менеджмент спондилоартриту повинен включати такі складові:

1. Роз'яснення пацієнту сутності захворювання, особливостей його перебігу, причин і можливих наслідків з подальшим навчанням — інструктажем щодо модифікації способу життя тощо.

2. Функціональний спокій, бандажування й ортопедичні пристрої в період загострення або фізична терапія, постізометрична релаксація, акупунктура, масаж у випадку відсутності й невираженості запального процесу, переважання міофасціальних порушень у клінічній картині захворювання.

3. Психотерапія та психофармакотерапія за наявності верифікованого афективного розладу задля нормалізації емоційного стану й розриву порочного кола, створення мотивації до виконання вправ фізичної терапії, зменшення сенситизації та, відповідно, профілактики розвитку хронічного болю.

4. Корекція коморбідних станів.

5. Фармакотерапія болю за наявності запального компонента повинна включати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і симпатоматичні препарати сповільненої дії при остеоартриті (SYSADOA), блокади фасеткових суглобів і додавання ад'ювантних засобів, як-от габапентиніоїди, нуклеотиди, вітаміни групи В тощо.

6. Апаратна фізіотерапія.

7. Хірургічне лікування та мініінвазивні втручання використовуються, якщо консервативна терапія виявилася неуспішною, і сьогодні мають досить велике поширення. Так, радіочастотна абляція медіальної гілки спинно-мозкового нерва, що іннервує унковертебральний суглоб, є високоефективним методом знеболювання при СА [1, 2, 18, 20, 21, 24, 26].

Не викликає сумніву, що наріжним каменем застосування НПЗП є керування ризиками терапії. Результати систематичних оглядів і метааналізів свідчать про порівнянню протизапальну й анагетичну активність більшості НПЗП, але нагальною проблемою залишається профіль безпеки препаратів і спектр їхніх побічних ефектів [22, 28, 31].

Відомо, що основною проблемою неселективних НПЗП залишаються гастроінтестинальні ризики й хондротоксичність, тоді як високоселективні інгібітори ЦОГ-2 чинять несприятливий вплив на серцево-судинну систему. Отже, на сьогодні найбільш збалансовани-

ми щодо ефективності й профілю безпеки є помірно селективні інгібітори ЦОГ-2 (набуметон, препарат Сінметон), які не виявляють гастро-, кардіо- і хондротоксичності, але водночас мають потужний протизапальний та анагетичний вплив. Набуметон надає хондронейтральний ефект, не порушуючи утворення і метаболізм складових компонентів як інтактного, так і дегенеративно зміненого хряща, навіть за умов тривалої терапії [16, 22, 29–31].

За результатами метааналізу впливу НПЗП на виникнення гострого коронарного синдрому набуметон мав найнижчий показник ризику (1,26) при найбільш тривалому використанні. Згідно з даними іншого метааналізу, набуметон не викликав шлунково-кишкових небажаних подій у пацієнтів на відміну від інших НПЗП, що свідчить про його високу гастроінтестинальну безпеку [10, 12, 16].

Набуметон є єдиним некіслотним НПЗП-пролікарським препаратом, який перетворюється в активний метаболіт вже після абсорбції. Завдяки цьому він демонструє низький ризик гастроінтестинальних впливів. Аналіз рандомізованих клінічних досліджень продемонстрував, що при тривалому використанні набуметону в пацієнтів з остеоартритом (1140 пацієнтів приймали препарат протягом 1 року і 927 пацієнтів — протягом 2 років) сукупна частота розвитку пептичної виразки становила 0,3 % через 3–6 місяців терапії, 0,5 % — через 1 рік і 0,8 % — через 2 роки. Зазначені цифри є дуже низькими для НПЗП, для яких гастро-токсичність є частиною механізму дії. Отже, набуметон є одним з найбезпечніших НПЗП щодо ризику ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту [12, 31].

Крім того, ще однією перевагою набуметону є особливості біотрансформації — він не метаболізується системою цитохрому P450, що зводить до мінімуму ризик небажаних лікарських взаємодій. Зокрема, набуметон не конкурує з інгібіторами протонної помпи, які є субстратами ферментів системи цитохрому P450, що особливо важливо для пацієнтів з гіперацидними станами в анамнезі, при коморбідних станах або для пацієнтів похилого віку, які отримують супутню терапію [15].

Проте ініціальною хворобомодифікуючою фармакологічною терапією при остеоартриті згідно із сучасними рекомендаціями мають бути препарати групи SYSADOA, серед яких найвищий рівень доказовості мають комбінації глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату. На фармацевтичному ринку України ця комбінація подана в препараті Протекон, який не лише забезпечує суглоб складовими компонентами для регенеративних процесів, але й нормалізує склад синовіальної рідини (наслідком чого є зменшення запальної реакції в синовіальній рідині, синовіальній оболонці та самому хрящі). Протекон Фаст, що містить додатково диклофенак калію 50 мг, доцільно призначати в період загострення захворювання або як компонент ступеневої терапії — пригнічення запалення короткотривалою терапією (Протекон Фаст) і тривале лікування хондропротективним компонентом (Протекон) [11, 19, 27, 32].

Висновки

Отже, спондилопатії залишаються актуальною медико-соціальною проблемою, а больовий синдром, що супроводжує цей стан, суттєво знижує якість життя пацієнтів. Менеджмент спондилоартриту має поєднувати комплексну терапію функціональних порушень постави та корекцію існуючих деформуючих змін скелетно-м'язової системи, методи психокорекції та ефективні стратегії знеболювання. Одним з найбільш ефективних і безпечних нестероїдних протизапальних препаратів для купірування болю і запалення в період загострення спондилоартриту залишається набуметон, а препарати SYSADOA (комбінація глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату) сьогодні розглядаються як ініціальна хворобомодифікуюча терапія дегенеративних захворювань суглобів.

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

Список літератури

- Priyanka A, Machado PM. Recent advances in managing axial spondyloarthritis. *F1000Research*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-697.
- Baraliakos X, et al. Treatment overview of axial spondyloarthritis in 2023. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2023;101858.
- Bernstein IA, et al. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017;356.
- Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM. Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;101(1):17-24.
- Bruyère O, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;49(3).
- Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nature Reviews Rheumatology*. 2022;18(4):205-216.
- Ebrahimiadib N, et al. Ankylosing spondylitis. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2021;16(3):462.
- Flores-Robles B-J, et al. Concurrence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: Analysis of seven cases and literature review. *Case Reports in Rheumatology*. 2022;2022(1):8500567.
- Fragoulis GE, Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: what, when and how? *Rheumatology*. 2020;59 (Suppl 4):iv79-iv89.
- Helin-Salmivaara A, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *European Heart Journal*. 2026;27(14):1657-1663.
- Honvo G, et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019;36:65-99.
- Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH. Gastrointestinal safety profile of nabumetone: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine*. 1999;107(6):55-61.
- Hunter T, et al. Pain medication and corticosteroid use in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis in the United States: a retrospective observational study. *Rheumatology and Therapy*. 2021;8:1371-1382.
- Last AR, Hulbert K. Chronic low back pain: evaluation and management. *American Family Physician*. 2009;79(12):1067-1074.
- Matsumoto K, et al. A metabolic pathway for the prodrug nabumetone to the pharmacologically active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA) by non-cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica*. 2020;50(7):783-792.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA*. 2006;296:1633-44.
- Meer E, et al. Risk factors for diagnosis of psoriatic arthritis, psoriasis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis: a set of parallel case-control studies. *The Journal of Rheumatology*. 2022;49(1):53-59.
- Nava T. Physiotherapy rehabilitation in patients with ankylosing spondylitis. *Beyond Rheumatology*. 2019;1(2):37-46.
- Philippi AF, et al. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Military medicine*. 1999;164(2):85-91.
- Poddubnyy D, Sieper J. Current unmet needs in spondyloarthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2019;21:1-8.
- Poddubnyy D, Sieper J. Treatment of axial spondyloarthritis: what does the future hold? *Current Rheumatology Reports*. 2020;22:1-8.
- Price MR, Cupler ZA, Hawk C, Bednarz EM, Walters SA, Daniels CJ. Systematic review of guideline-recommended medications prescribed for treatment of low back pain. *Chiropr Man Therap*. 2022;30(1):26. doi: 10.1186/s12998-022-00435-3.
- Qaseem A, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(7):514-530.
- Ramiro S, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023;82.1:19-34.
- Reveille JD. Spondyloarthritis. *Clinical Immunology*. Elsevier, 2019. P. 769-787.
- Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management. *BMJ*. 2021;372.
- Singh G, et al. Combination Treatment With Glucosamine-chondroitin Sulfate Reduces Pain, Disability And NSAID Consumption In Patients With Chronic Low Back Pain: Final Results From A Large, Community-based, Pilot, Open Prospective Interventional Study. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1035.
- Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367.
- Wang H, Zheng H, Ma Y. Drug treatment of ankylosing spondylitis and related complications: an overlook review. *Annals of Palliative Medicine*. 2020;9(4):2279285-2272285.
- Zhu W, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Research*. 2019;7(1):22.
- Проценко Г.О., Іванова К.А. Досвід застосування синметону (набуметону) в клінічній практиці. *Травма*. 2011. Т. 12. № 2. С. 26-30.
- Свиридова Н.К., Серета В.Г. Хронічний біль в неврологічній практиці. *Східно-європейський неврологічний журнал*. 2019. № 2(26). С. 1-14.

Отримано/Received 01.11.2024

Рецензовано/Revised 05.12.2024

Прийнято до друку/Accepted 12.12.2024

Information about author

Serhii Sova, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Department of Propaedeutic of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prop.int.med2@nmu.ua

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.

S. Sova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Causes, consequences and management of degenerative spondyloarthritis

Abstract. Spondylosis is an involuntal age-associated process of gradual deterioration/aging of spinal anatomical structures in the form of dystrophy. Spondylosis is the initial stage followed by herniation, protrusions, Schmorl's nodes, which causes the process transition to the phase of spondyloarthritis (SA), a degenerative lesion of the facet joints (one of the forms of osteoarthritis) with the involvement of all its parts, including cartilages, bone, ligaments and muscles around. According to clinical and epidemiological data, among people over the age of 60, more than 95 % of men and 70 % of women suffer from SA (radiologically confirmed). Spondylopathies (of inflammatory, degenerative and other origin) ranks third among all causes of back pain (by the frequency of visiting a doctor), which determines their high medical and social significance. The key factors that significantly affect the progression of degenerative changes are the age of patients,

obesity, physical inactivity and postural disorders. Management of SA should include patient education, moderate physical activity, psychotherapy, the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents that have been shown to be effective in relieving pain and inhibiting joint degeneration. Nabumetone is the only non-acidic nonsteroidal anti-inflammatory drug that is a moderate COX-2 inhibitor with a favorable safety profile even with long-term use. Combinations of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate have the largest evidence base for use in degenerative joint diseases. Thus, the use of nabumetone and the combination of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate is an effective and safe option for pain management and influencing the pathogenesis of spondylopathy.

Keywords: spondylosis; spondylopathy; spondyloarthritis; glucosamine sulfate; chondroitin sulfate; nabumetone

УДК 616.832-004.2-06

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.8.2024.1133>

Негрич Т.І.¹, Волошина Н.П.², Гриб В.А.³, Гуленко О.І.⁴, Кальбус О.І.⁵, Кобись Т.О.⁶, Копчак О.О.⁷, Маньковський Д.С.⁸, Московко Г.С.⁹, Муратова Т.М.¹⁰, Мяловицька О.А.¹¹, Назар О.В.¹², Пашковський В.І.¹³, Процюк О.В.¹², Соколова Л.І.⁸, Слободін Т.М.¹², Шкробот С.І.¹⁴, Шульга О.Д.¹⁵

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

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

³Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

⁴Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

⁵Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

⁶КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4» виконавчого органу Київської міської ради Київської міської державної адміністрації, м. Київ, Україна

⁷ПВНЗ «Київській медичний університет», м. Київ, Україна

⁸Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

¹⁰Центр реконструкції та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна

¹¹Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

¹²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

¹³КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова», м. Дніпро, Україна

¹⁴Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

¹⁵КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, м. Луцьк, Україна

Розсіяний склероз: особливості надання якісної медичної допомоги пацієнтам в реаліях України

Резюме. Розсіяний склероз (РС) — хронічне автоімунне запальне захворювання центральної нервової системи, що є однією з найпоширеніших причин прогресуючої інвалідизації серед осіб молодого віку. Це захворювання суттєво впливає на якість життя пацієнтів та їхніх сімей, а також супроводжується значними економічними витратами. Рання діагностика та ранній початок лікування хворих на РС допомагають запобігти розвитку загострень, інвалідизації та передчасній смерті пацієнтів і поліпшують їх якість життя. На сьогодні підвищилася обізнаність про РС, стали доступними більш ефективні методи діагностики та терапії пацієнтів з РС. Це привело до скорочення діагностичної затримки між виявленням симптомів і встановленням вірогідного діагнозу, а також до відтермінування грубої інвалідизації. Важливе значення для оптимального клінічного менеджменту пацієнтів має мультидисциплінарна співпраця фахівців на всіх рівнях медичної допомоги, а також тісна співпраця між лікарем та пацієнтом. У статті систематизовано сучасні знання щодо основних підходів до діагностики та лікування пацієнтів із РС в Україні.

Ключові слова: розсіяний склероз; діагностика; лікування; хворобомодифікуюча терапія

Актуальність

Розсіяний склероз (РС) є найпоширенішим хронічним аутоімунним запальним захворюванням центральної нервової системи (ЦНС) у молодих людей. Рання діагностика та ранній початок лікування хворих на РС сприяють запобіганню розвитку загострень, інвалідації та передчасної смерті пацієнтів і поліпшують їх якість життя. Ефективні системи комунікації, що відповідають індивідуальним потребам пацієнтів, є дуже важливими для забезпечення своєчасної діагностики захворювання, скерування пацієнтів до відповідного закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) та їх лікування. Діагностика та терапія РС потребують рішень, що повинні прийматися спільно лікарем і пацієнтом.

Завдяки розширенню масштабів провітницьких заходів щодо РС останніми роками в багатьох країнах було зафіксовано поліпшення діагностики цього захворювання. Це призвело до збільшення первинної захворюваності на нього та його поширеності, до скорочення діагностичної затримки між виявленням симптомів і встановленням вірогідного діагнозу, а також до відтермінування грубої інвалідації.

Медична допомога хворим на РС надається у ЗОЗ, що надають первинну та спеціалізовану медичну допомогу, та потребує міждисциплінарної співпраці й інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, до якої мають бути включені лікарі-невропатологи, неврологи дитячі, лікарі загальної практики — сімейної медицини, педіатри, офтальмологи, психіатри, психологи, радіологи, гінекологи, урологи, лікарі фізичної та реабілітаційної медицини, фізичні терапевти.

Діагностика розсіяного склерозу

Діагноз РС може бути запідозрений лікарем будь-якої спеціальності на основі виявлення у пацієнта вогнищевого неврологічного дефіциту, що характерний для ураження ЦНС (найчастіше це порушення зору, диплопія, слабкість у кінцівках, порушення чутливості, координації рухів). Для діагностики РС необхідні клінічні симптоми та ознаки РС і параклінічні знахідки, що підтверджують дисемінацію у часі і просторі (додаток 1).

Встановлення діагнозу РС, зокрема і з дебютом у дитини (до 18-річного віку), його диференціація та верифікація, визначення конкретного типу перебігу, активності процесу, ступеня інвалідації за EDSS (додаток 2) проводиться лікарями-невропатологами/лікарями-неврологами дитячими на підставі анамнестичних та клінічних даних, результатів лабораторних обстежень (визначення олігоклональних смуг (ОКС) у спинномозковій рідині (СМР)), даних нейровізуалізації головного та спинного мозку методом магнітно-резонансної томографії (МРТ) та проведення диференціальної діагностики. Діагноз РС найчастіше є діагнозом виключення (потрібно виключити інші подібні за клінічною та нейровізуалізаційною картиною захворювання: демієлінізуючі, інфекційні, запальні, судинні, онкологічні, генетичні, хвороби порушення обміну речовин тощо).

Обстеження для виключення альтернативних діагнозів мають проводитись на індивідуальній основі, відповідно до симптомів, наявних у пацієнта.

Спостереження за хворими на РС

1. Пацієнтів із виявленими ознаками, за якими може бути запідозрений РС, потрібно якнайшвидше скерувати до лікаря-невропатолога або до лікаря-невролога дитячого (у віковій групі до 18 років).

2. Діагностичні заходи для встановлення діагнозу РС мають бути послідовними та включати: оцінку скарг, збір анамнезу життя, коморбідні захворювання, збір анамнезу хвороби (дебют симптомів, їх перебіг, тривалість, відповідь на терапію тощо), неврологічний огляд, МРТ головного і спинного мозку, лабораторну діагностику.

3. МРТ-діагностика головного і спинного мозку проводиться при появі вогнищеві неврологічної симптоматики якнайшвидше (погіршення зору на одне або обидва ока, що не пов'язане з рефракцією, диплопія, атаксія, порушення чутливості сегментарного або провідникового типу, слабкість м'язів центрального типу). Для цього рекомендовано використовувати стандартизовані протоколи (додаток 3), а за потреби — із застосуванням парамагнітних контрастних засобів, що містять гадоліній.

4. Для діагностики радіологічно ізольованого синдрому (РІС) слід використовувати критерії Okuda (овоїдні, > 3 мм в діаметрі, різко обмежені, гомогенні Т2-гіперінтенсивні ураження, що відповідають принаймні трьом із чотирьох критеріїв Баркгофа (≥ 1 ураження з накопиченням контрастної речовини або ≥ 9 Т2-гіперінтенсивних уражень; ≥ 1 інфратенторіальне ураження; ≥ 1 юкстакортикальне ураження; ≥ 3 перивентрикулярні ураження).

5. При виконанні МРТ пацієнтам з першим клінічним епізодом появи неврологічних симптомів рекомендується використання парамагнітних контрастних засобів, що містять гадоліній, з метою полегшення ранньої діагностики РС, оскільки виявлення нових (контрастованих) і старіших вогнищ, що задовольняє вимоги «дисемінації в часі», допоможе виключити інші захворювання, не пов'язані з РС.

6. Для пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом (КІС) та/або підозрою на РС з метою вчасного виявлення доказів дисемінації в часі (нові вогнища Т2 або вогнища, які накопичують парамагнітний контрастний засіб, що містить гадоліній) МРТ головного мозку проводиться повторно через:

— 6–12 місяців для КІС високого ризику (наприклад, ≥ 2 овоїдних вогнища під час першого МРТ-дослідження);

— 12–24 місяці для КІС із низьким ризиком та/або невизначеним клінічним синдромом з підозрілими ознаками на МРТ головного мозку (наприклад, радіологічно ізольований синдром).

7. Неліковані пацієнти з нещодавно діагностованим рецидивуюче-ремітуючим РС (РРРС) повинні проходити клінічне та МРТ-обстеження для оцінки активності захворювання через 6 місяців, а потім кожні 12 місяців. У разі виконання подальших МРТ-досліджень

можна відмовитися від введення парамагнітних контрастних засобів, що містять гадоліній.

8. У пацієнтів, у яких виявлено активність захворювання на МРТ, не пов'язану з клінічною активністю, під час подальшого сканування слід розглянути можливість проведення МРТ-дослідження через 6 місяців.

9. МРТ із застосуванням парамагнітних контрастних засобів, що містять гадоліній, необхідно проводити до застосування гормонотерапії через потенційний вплив останньої на результати обстеження.

10. Вихідне МРТ має бути проведене перед початком або зміною хворобомодифікуючої терапії (ХМТ).

11. МРТ головного мозку необхідно проводити щорічно протягом перших кількох років лікування хворобомодифікуючими препаратами. Можна розглянути більш тривалі інтервали у клінічно стабільних пацієнтів після перших кількох років лікування, особливо якщо у моніторингу безпеки застосування ХМТ немає потреби. Його слід проводити без парамагнітних контрастних засобів, що містять гадоліній, за винятком випадків високоактивного перебігу захворювання на початковому рівні або у випадку наростання клінічної активності захворювання.

12. Потрібно обов'язково провести дослідження СМР з проведенням підрахунку клітин та їх диференціації, визначенням коефіцієнта лактату, альбуміну та IgG, IgM, IgA за Рейбером, ліквор-специфічних ОКС у наступних випадках:

- для діагностики первинно-прогресуючого РС;
- за відсутності даних про дисемінацію в часі у випадку РРРС і клінічно ізольованого синдрому РС.

13. Провести серологічне дослідження сироватки крові на бореліоз та сифіліс, у випадку отримання позитивного результату провести відповідне дослідження ліквору.

14. При підозрі на гостру демієлінізацію у пацієнтів віком до 18 років рекомендовано провести визначення в крові антитіл до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну (anti-MOG).

15. Рекомендовано провести аналіз крові на антитіла до аквапорину-4 за наявності атипичної для РС симптоматики, а саме:

- двостороннього неврити зорового нерва з незадовільним відновленням; симптомів ураження дорсального відділу довгастого мозку (area postrema);
- поздовжнього поперечного мієліту (зокрема, захоплення більше ніж 3 суміжних сегментів спинного мозку).

16. Після отримання результатів додаткових обстежень пацієнт скеровується до лікаря-невропатолога/лікаря-невролога дитячого, який встановлює діагноз відповідно до додатку 4 та призначає лікування.

17. Лікар-невропатолог/лікар-невролог дитячий для підтвердження діагнозу РС керується критеріями Мак-Дональда 2017 року перегляду.

18. У пацієнтів віком до 18 років діагноз встановлюється лікарем-неврологом дитячим, який керується вищезгаданими положеннями. Діагноз формулюється як розсіяний склероз з початком у дитячому віці (POMS).

19. Лікар-невропатолог/лікар-невролог дитячий повинен встановити ступінь інвалідизації за EDSS на

момент звернення пацієнта та після проведення терапевтичних процедур.

20. Прогресування інвалідизації визначається динамікою оцінки ступеня інвалідизації за EDSS, що проводиться щонайменше один раз на 6 місяців. Збільшення оцінки на один бал протягом 6–12 місяців (при цьому вплив рецидиву виключений) вважається вірогідною ознакою прогресування.

21. Лікар-невропатолог/лікар-невролог дитячий повинен відокремити групу пацієнтів, яким не проводили ХМТ, з ймовірно високоактивним РС, який асоціюється з ризиком швидкого прогресування інвалідизації.

22. МРТ головного мозку проводиться на обладнанні з величиною магнітної індукції 1,5 Тесла, зі зрізами товщиною максимум 3 мм.

23. МРТ спинного мозку проводиться у послідовностях: T2-зважений сагітальний та аксіальний зріз по всьому спинному мозку; T1-зважений сагітальний зріз до та після введення контрастної речовини, товщина зрізу не більше ніж 3 мм сагітально або 5 мм аксіально; роздільна здатність: сагітальний — максимум $0,75 \times 0,75$ мм, аксіальний — максимум $0,5 \times 0,5$ мм.

24. За наявності ознак інфекційного синдрому пацієнту проводяться обстеження на IgM/IgG у крові, загальний аналіз СМР, а за необхідності — ПЛР-дослідження СМР.

25. Оцінка прогресування захворювання проводиться з використанням композитної функціональної шкали розсіяного склерозу (MSFC), що включає тест на зіставлення символів та цифр (SDMT), швидкість ходьби на 7,2 метра та тест з 9 кілочками та отворами (додаток 5).

Лікування хворих на розсіяний склероз: загальні засади

Лікування хворих на РС призначається лікарем-невропатологом/лікарем-неврологом дитячим після встановлення діагнозу та визначення типу перебігу захворювання, ступеня активності (активний, неактивний, високоактивний) та фази (загострення або ремісія).

Лікування РС поділяється на чотири основні напрямки: лікування в період загострення; застосування хворобомодифікуючої терапії для зменшення частоти загострень та уповільнення прогресування інвалідизації; застосування симптоматичної терапії для зменшення проявів симптомів; застосування методів фізичної реабілітації.

Госпіталізація пацієнтів із РС до ЗОЗ, що спеціалізуються на діагностиці та лікуванні неврологічних захворювань та мають у своїй структурі відділення інтенсивної терапії/реанімації, здійснюється негайно за наявності загострення, що потребує застосування внутрішньовенних глюкокортикостероїдів (ГКС), проведення плазмаферезу (ПФ) та у випадку внутрішньовенного застосування препаратів ХМТ або необхідності моніторингу виникнення можливих побічних явищ ХМТ (наприклад, моніторинг першої дози S1P модуляторів, бета-інтерферонів тощо).

Пульс-терапія ГКС у стандартній дозі, введення засобів ХМТ та моніторинг їх безпеки може проводитись

амбулаторно або в умовах денного стаціонару, якщо у пацієнта відсутні в анамнезі загрози для життя побічні реакції на введення подібних препаратів та медичний персонал має досвід їх застосування.

Лікування хворих на розсіяний склероз в період загострення

За тривалості симптомів більше ніж 24 години, наявності попереднього періоду стабільності симптомів більше ніж 30 днів та відсутності гіпертермії ($> 37,4^{\circ}\text{C}$), ознак інфекції (зокрема, запалення нижніх сечовивідних шляхів) та інших ймовірних причин погіршення симптомів, лікар-невропатолог/лікар-невролог дитячий констатує рецидив РС та пропонує пацієнту госпіталізацію з метою лікування загострення.

Пацієнтів віком до 18 років із симптомами загострення негайно госпіталізують до дитячого неврологічного стаціонару або до відділення інтенсивної терапії.

1. Стандартом лікування перш за все є застосування ГКС у високих дозах. Показання до терапії рецидиву ГКС повинні залежати від його тяжкості (вплив на загальний бал EDSS, або бали в окремих функціональних системах, або симптоми, що впливають на якість життя), переносимості та ефективності будь-якої попередньої терапії ГКС у високих дозах, супутніх захворювань та відносних протипоказань.

2. Терапію ГКС слід розпочинати якнайшвидше після появи клінічних симптомів із застосуванням метилпреднізолону у дозі 500–1000 мг/добу протягом 3–5 днів.

3. Внутрішньовенне застосування ГКС для терапії рецидиву є наразі клінічно встановленим стандартом. Пероральна терапія ГКС у високих дозах є альтернативою внутрішньовенному введенню.

4. Пацієнтів необхідно проінформувати про можливі побічні ефекти терапії ГКС та способи запобігання їм.

5. Перед початком терапії рецидиву пацієнту необхідно провести обстеження, що включає:

- неврологічний огляд (краще з кількісним визначенням дефіциту, наприклад, за EDSS);
- виключення інфекції (клінічні, лабораторні дані) як можливого пояснення симптомів (феномен Утхоффа);
- визначення протипоказань до терапії ГКС;
- визначення рівня глюкози в крові, електролітів;
- МРТ-діагностику при атипичних симптомах рецидиву;
- тест на вагітність, якщо це питання не було з'ясоване.

6. Якщо терапія ГКС у дорослих пацієнтів має недостатній ефект і тривало утримується стійкий неврологічний дефіцит у повсякденному житті при стандартизованому неврологічному обстеженні або залишаються симптоми, що погіршують якість життя, терапію рецидиву необхідно посилити. Для посилення терапії рецидиву можна розглянути повторну терапію метилпреднізолонем у високих дозах до 2000 мг/добу протягом 3–5 днів.

7. Залежно від тяжкості та тривалості симптомів можна розглянути призначення ПФ або ІА як альтернативу або призначення їх послідовно.

8. У дітей для лікування рецидивів при РС стандартною терапією першої лінії є внутрішньовенні ГКС (метилпреднізолон) в дозі 20–30 мг/кг (максимальна доза до 1000 мг/добу) протягом 3–5 днів.

Хворобомодифікуюча терапія розсіяного склерозу

За допомогою хворобомодифікуючої терапії можна змінити перебіг, але не можна вилікувати РС.

Вибір ХМТ при РС має ґрунтуватися на активності захворювання (з урахуванням частоти рецидивів, тяжкості рецидивів, відповіді на терапію рецидивів, прогресування захворювання та даних МРТ) та віку дитини у випадку РС з початком у дитячому віці. Можливі переваги ХМТ слід зважити порівняно з потенційними ризиками на індивідуальній основі.

Метою лікування є запобігання або зменшення клінічної активності захворювання (рецидивів та прогресування захворювання), збереження якості життя пацієнта, а також зменшення субклінічної активності захворювання, видимої на МРТ. Перед початком терапії необхідно узгодити з пацієнтом досяжні цілі лікування.

При застосуванні хворобомодифікуючих лікарських засобів завжди слід враховувати переносимість, безпеку та серйозні побічні ефекти/ускладнення на додаток до очікуваних терапевтичних ефектів, вік дитини (у випадку РОМС). Переваги та недоліки ХМТ слід детально обговорити з пацієнтом. Лікар-невропатолог та лікар-невролог дитячий повинен дотримуватися послідовності дій, зазначених у додатку 6, до початку, під час та після завершення терапії хворобомодифікуючими препаратами.

За впливом на зниження частоти рецидивів хворобомодифікуючі лікарські засоби можна розділити на три категорії.

Категорія ефективності 1 (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 30–50 %): бета-інтерферони, диметилфумарат, глатирамеру ацетат, терифлуномід.

Категорія ефективності 2 (відносне зниження частоти рецидивів порівняно з плацебо на 50–60 %): кладрибін, модулятори рецепторів S1P.

Категорія ефективності 3 (зниження частоти рецидивів на $> 60\%$ порівняно з плацебо або $> 40\%$ порівняно з препаратами категорії 1: алемтузумаб, моноклональні антитіла до рецепторів CD20.

1. ХМТ повинна бути розпочата у пацієнтів з діагнозом КІС або РС. Якщо у пацієнта з КІС або РС можна припустити легкий перебіг захворювання на початку та/або з плином часу, можливо розглянути тактику очікування без застосування ХМТ, але з ретельним моніторингом перебігу захворювання та після обговорення з пацієнтом. При прийнятті рішення необхідно брати до уваги тяжкість першого загострення, рівень залишкових явищ після нього, кількість загострень протягом спостереження, дані МРТ (кількість вогнищ, їх активність) та результати дослідження СМР.

2. ХМТ повинна бути запропонована пацієнтам з нелікованим ремітуюче-рецидивуючим РС, якщо впро-

довж двох попередніх років спостерігались принаймні один клінічно підтверджений рецидив або МРТ-активність.

3. Показаннями для початку ХМТ після першого загострення (включно з КІС) є молодий вік пацієнта, полісимптомний початок, незадовільне відновлення після загострення, високий ступінь вогнищевого ураження за даними МРТ, наявність спінальних або інфратенторіальних вогнищ за даними МРТ, кількісний інтратекальний синтез імуноглобулінів (IgG або IgM).

4. Пацієнтам з РППС та КІС слід розпочинати терапію препаратами категорії 1. Вибір між препаратами має ґрунтуватися на можливих побічних ефектах, супутніх захворюваннях і віці пацієнта.

5. Враховуючи, що тератогенна дія терифлунамід у зберігається впродовж тривалого часу і наявні безпечні альтернативи, його слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, які бажають мати дітей.

6. Пацієнтам з високоактивним перебігом захворювання, які раніше не отримували терапію, слід запропонувати розпочати лікування препаратами категорії 2 або 3.

7. У пацієнтів, які отримують терапію препаратами 1-ї категорії ефективності, наявність ознак активності РС свідчить про необхідність переключення на препарат 2-ї або 3-ї категорії ефективності залежно від ступеня активності захворювання. Заміну в межах препаратів категорії 1 або на більш високу дозу бета-інтерферону слід розглядати лише в тому випадку, якщо індивідуальні особливості конкретного пацієнта не дозволяють переключення на препарати категорії 2 та/або 3.

8. Терапія алетузмабом і кладрибіном застосовується з метою імунної реконституції і повинна привести до тривалої стабілізації захворювання без подальшої ХМТ після застосування схвалених курсів терапії.

9. При виборі препарату з категорії 2 необхідно обговорити з пацієнтом/батьками дитини індивідуальну оцінку користі та ризиків.

10. У пацієнтів, серопозитивних до JCV, незалежно від індексу титру антитіл, моноклональні антитіла до рецепторів CD20 мають бути терапією першого вибору в категорії ефективності 3.

11. Через високу частоту побічних ефектів і пов'язаних з цим вимог щодо тривалого моніторингу алетузмаб слід застосовувати лише в ЗОЗ, які мають досвід застосування цього препарату і мають можливість лікування пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії та можуть забезпечити тривалий моніторинг їхнього стану.

12. Якщо побічні ефекти або непереносимість виникають при застосуванні одного з хворобомодифікуючих препаратів без будь-яких ознак активності захворювання, слід зробити горизонтальну заміну препарату в межах тієї ж категорії ефективності, беручи до уваги можливу взаємодію між препаратами.

13. Для першого випадку вогнищевого ураження ЦНС, коли критерії дисемінації в просторі та дисемінації в часі не виконуються, якщо неможливо встановити

діагноз КІС або РППС (наприклад, ізольований неврит зорового нерва, ізольований мієліт), лікування хворобомодифікуючими препаратами слід проводити лише у виняткових випадках.

14. ХМТ не слід розпочинати в осіб із нещодавно діагностованим РІС, навіть використовуючи критерії МРТ Okuda. Однак в осіб із РІС, у яких виявили ОКС в СМР, а нові вогнища, типові для РС, неодноразово виявляють під час МРТ-досліджень, слід розглянути імунотерапію препаратами з категорії ефективності 1.

15. Для лікування пацієнтів із первинно-прогресуючим РС (ППРС) застосовують лише анти-CD20 антитіла згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

16. У пацієнтів віком старше 50 років із ППРС, особливо за відсутності запальної активності на МРТ, показання до терапії анти-CD20 антитілами мають бути встановлені дуже суворо, в окремих випадках спочатку можуть обмежуватися двома роками та проводитися з чітким визначенням цілей терапії.

17. Препарати (зокрема, мітоксантрон, повторна пульс-терапія метилпреднізолоном, бета-інтерферони, глатирамеру ацетат, інтратекальна терапія стероїдами) не слід застосовувати як ХМТ при ППРС у зв'язку з відповідними побічними ефектами та зниженням якості життя пацієнта.

18. Пацієнтам з вторинно-прогресуючим РС (ВПРС) лікування ХМТ показане тільки у випадку наявності активності процесу (рецидиви, активність, доведена при МРТ-обстеженні — активні вогнища/поява нових вогнищ).

19. У пацієнтів з активним ВПРС, які мають молодий вік, коротку тривалість захворювання, низький ступінь інвалідизації, рецидиви або швидке збільшення інвалідизації та ознаки запальної активності на МРТ, розглянути застосування бета-інтерферонів, кладрибіну та терапію анти-CD20 антитілами.

20. Нелікованим пацієнтам з неактивним перебігом ВПРС ХМТ слід розпочинати в окремих випадках (для пацієнтів зі швидким прогресуванням інвалідизації із загрозою втрати працездатності).

21. У пацієнтів із РППС, у яких під час лікування розвивається ВПРС, слід переглянути терапію.

22. Пацієнтам у яких під час терапії препаратами 1-ї категорії ефективності розвивається неактивний ВПРС, терапію слід припинити. Після цього пацієнти повинні перебувати під ретельним клінічним спостереженням і необхідно проводити МРТ-обстеження для моніторингу розвитку активного ВПРС, щоб його вчасно розпізнати і мати можливість розпочати адаптовану до цього ХМТ.

23. Пацієнтам, у яких під час терапії кладрибіном і алетузмабом розвивається неактивний ВПРС, терапію не продовжувати.

24. Якщо на фоні терапії фінголімомом у пацієнтів розвивається ВПРС, у разі припинення цієї терапії необхідно зіставляти ризик розвитку феномену рикошета (клінічне погіршення перебігу хвороби) та ризики ви-

никнення небажаних явищ, пов'язаних з продовженням терапії.

25. У пацієнтів з низькою активністю захворювання до початку ХМТ та відсутністю активності захворювання під час терапії препаратом категорії ефективності I протягом 5 років, за бажанням пацієнта, можна розглянути перерву в терапії.

26. Пацієнтам, які не мають активності захворювання після лікування кладрибіном або алетузумабом, не потрібно застосовувати іншу ХМТ. У подальшому необхідно проводити регулярні клінічні огляди та МРТ-обстеження.

27. Пацієнтам без активності захворювання на фоні терапії модуляторами S1P або анти-CD20 антитілами тривалість лікування слід розглядати індивідуально.

28. Пацієнтів, які отримують ХМТ, слід регулярно інформувати про переваги та ризики продовження існуючої терапії, «деескалації» до альтернативного лікарського засобу або припинення терапії. За будь-якої форми «деескалації» терапії повинна бути доступна інформація, що в окремих випадках відновлення активності захворювання може вийти за межі початкового рівня до старту терапії (так званий синдром відміни, особливо після припинення терапії фінголімомом або іншими модуляторами S1P) і призвести до розвитку необоротного неврологічного дефіциту.

29. Якщо лікар та пацієнт спільно приймають рішення на користь «деескалації» або перерви в терапії, то після оцінки всіх ризиків слід провести клінічний та МРТ-контроль чітко через 6 і 12 місяців, а потім ще через 12 місяців. За наявності ознак активності захворювання ХМТ слід відновити або посилити.

30. Пацієнти, які приймають ХМТ, повинні проходити шоквартальний контроль оцінки неврологічного статусу за EDSS та оцінку безпеки на фоні застосування відповідного лікарського засобу згідно з додатком 6.

31. Хворим на РС, які потребують імуносупресивної терапії, доцільно провести щеплення (від пневмококу, грипу, *Haemophilus influenzae* та *Varicella zoster*), за можливості планувати вакцинацію (з оцінкою відповіді) перед початком імуносупресивної терапії.

Симптоматична терапія РС

Симптоматична терапія може проводитися як амбулаторно, так і в умовах стаціонару залежно від стану пацієнта.

Після перенесених загострень та внаслідок прогресування РС у пацієнтів накопичується неврологічний дефіцит, що погіршує якість життя і може призвести до фатальних наслідків (травмування внаслідок падіння, артроз суглобів на фоні спастичності, остеопороз як результат гормонотерапії та дефіциту вітаміну D, інфекційні ускладнення внаслідок порушення сечовипускання тощо). Деякі симптоми можуть бути нівельовані застосуванням симптоматичної терапії, що дає змогу поліпшити якість життя, пришвидшити процес реабілітації та запобігти ускладненням.

1. Слід використовувати стандартизований контрольний список запитань щодо симптомів РС відповід-

но до додатку 7. У разі виявлення функціонального порушення пацієнту слід запропонувати відповідне лікування з урахуванням побічних ефектів фармакотерапії.

2. У всіх пацієнтів слід регулярно оцінювати наявність підвищеного м'язового тону (спастичність).

3. Дорослим при виникненні спастичності слід запропонувати підтримуючу медикаментозну терапію пероральними антиспастичними препаратами (застереження: зважайте на підтримуючу функцію спастичності, втомлюваність), бажано після консультації з лікарем-невропатологом і/або лікарем фізичної та реабілітаційної медицини. Слід починати з баклофену або тизанідину і, за необхідності, їх комбінації. У деяких випадках можна розглянути інтратекальне введення тріамцінолону. При пароксизмальній спастичності може бути ефективним габапентин.

4. У разі наявності тремору у дорослих пацієнтів можна розглянути спробу терапії пропранололом, топірамамом або леветирацетамом, а також їх комбінації, з урахуванням побічних ефектів.

5. При виявленні у дорослих пацієнтів симптомів втоми в окремих випадках можна розглянути призначення амантадину (100–200 мг/добу).

6. При виявленні еректильної дисфункції у дорослих пацієнтів слід використовувати інгібітори фосфодієстерази-5.

7. При виявленні дисфункції сечового міхура слід розглянути призначення антихолінергічних/антимускаринових лікарських засобів (оксибутинін, толтеродин) та направити пацієнта на консультацію до лікаря-уролога.

8. При виявленні ознак депресії середнього та сильного ступеня (особливо при ознаках суїцидальної активності) пацієнт повинен бути оглянутий лікарем-психіатром у найкоротший термін.

9. Надання медичної допомоги дітям зі спастичністю проводиться відповідно до галузевого стандарту медичної допомоги з ведення дитячого церебрального паралічу.

10. При лікуванні спастичності (вогнищева спастичність), якщо реакція на фізичну терапію є недостатньою або наявні серйозні побічні ефекти від пероральних препаратів, слід розглянути інвазивні процедури, як-от ін'єкції ботулінічного токсину А.

11. У разі тремору, резистентного до терапії пропранололом, топірамамом або леветирацетамом, можна розглянути спробу застосування ботулінічного токсину.

12. У разі тремору, який серйозно порушує функцію, та при неефективності або нестерпних побічних ефектах медикаментозної терапії пацієнта можна скерувати до центру нейрохірургії, де проводиться глибока стимуляція мозку.

13. У разі виявлення зниженого лібідо або диспареунії застосовується гормональний препарат тиболон.

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

Додаток 1

**Критерії діагностики рецидивуючого розсіяного склерозу
(згідно з критеріями Мак-Дональда, 2017)**

Пацієнт повинен відповідати одному з наступних критеріїв:

1. Два або більше рецидиви з об'єктивними клінічними симптомами ураження 2 або більше ділянок ЦНС (МРТ-картина не повинна суперечити діагнозу).

2. Два або більше рецидиви з клінічними симптомами ураження однієї ділянки ЦНС та МРТ-картина просторової дисемінації (принаймні по одному гіперінтенсивному вогнищу в двох ділянках ЦНС у T2-режимі (визначено 4 ділянки: перивентрикулярна, кортикальна/юкстакортикальна, інфратенторіальна (стовбур мозку/мозочок), спинний мозок).

3. Один рецидив з 2 об'єктивними ділянками ураження ЦНС, встановленими клінічно, та дисемінація в часі, встановлена на МРТ (одночасна наявність вог-

нищ на МРТ, що накопичують і не накопичують гадолінійвмісну контрастну речовину) або через наявність олігоклональних смуг у СМР (інтратекальний синтез).

4. Один рецидив та одна клінічно об'єктивна ділянка пошкодження ЦНС і МРТ-картина просторової дисемінації (принаймні по одному гіперінтенсивному вогнищу в двох ділянках ЦНС у T2-режимі (визначено 4 ділянки: перивентрикулярна, кортикальна/юкстакортикальна, інфратенторіальна (стовбур мозку/мозочок), спинний мозок) та дисемінація в часі, встановлена на МРТ (одночасна наявність вогнищ на МРТ, що накопичують і не накопичують гадолінійвмісну контрастну речовину) або через наявність олігоклональних смуг у СМР (інтратекальний синтез).

**Критерії діагностики первинно-прогресуючого розсіяного склерозу
(згідно з критеріями Мак-Дональда, 2017)**

Пацієнт повинен мати вірогідно встановлене прогресування принаймні протягом одного року (проспективне або ретроспективне) і два з наступних критеріїв:

1. Принаймні одне гіперінтенсивне ураження на МРТ в T2-режимі в одній з ділянок: перивентрикуляр-

ній, кортикальній/юкстакортикальній або інфратенторіальній.

2. Принаймні два гіперінтенсивні спінальні ураження на МРТ в T2-режимі.

3. Виявлення ліквор-специфічних олігоклональних смуг.

Додаток 2

**Розширена шкала статусу інвалідизації при розсіяному склерозі
(EDSS — Expanded Disability Status Scale)****Загальні вказівки**

Показники функціональних систем (ФС) та шкали EDSS мають відображати лише дефіцит, пов'язаний з РС. У разі виникнення сумнівів лікар, який проводить обстеження, повинен припустити наявність зв'язку з РС. Тимчасові ознаки або симптоми, які не є наслідком розсіяного склерозу, наприклад тимчасова втрата здатності пересуватися, знерухомилення після перелому однієї кінцівки, а також постійні ознаки чи симптоми, які не є наслідком розсіяного склерозу, наприклад ампутація ноги після нещасного випадку, не повинні братися до уваги під час оцінки балів ФС та розділів EDSS, але повинні бути відмічені в неврологічному статусі та прокоментовані додаванням літери «П» поруч із відповідним полем на аркуші оцінки для постійних результатів і літери «Т» для тимчасових результатів.

Нейростатус (НС)

В нейростатусі «симптоми легкі» означає, що в ході огляду виявлено симптоми, про наявність яких пацієнт не знає.

Функціональні системи (ФС)

Шкала EDSS працює разом зі шкалою функціональних систем для вимірювання прогресування розсіяного склерозу. Бал 1 у функціональній системі означає, що

пацієнт не відчуває неврологічного дефіциту, і цей неврологічний дефіцит не впливає на його нормальну повсякденну активність. Однак це загальне правило не поширюється на оцінку функціональних систем зору, сечового міхура/кишечника, а також мозкові функції.

Розширена шкала статусу інвалідизації (EDSS)

Бал EDSS не повинен бути менше, ніж найгірший бал в окремій ФС, за винятком функціональних систем зору та кишечника/сечового міхура. Симптоми, що не належать до розсіяного склерозу, для отримання цієї оцінки не беруться до уваги, але їх потрібно відмічати.

Кроки EDSS від 0 до 4,0 не повинні змінюватися порівняно з попереднім оглядом, якщо немає зміни на один бал принаймні в одній ФС. Кроки EDSS від 0 до 1,5 можна застосовувати лише у разі, якщо пересування є «необмеженим». Кроки EDSS від 2,0 до 5,0 визначаються балами функціональної системи та/або обмеженням діапазону ходьби. Наприклад, бал 5,0 за EDSS можливий з необмеженим пересуванням. Бал за EDSS від 2,0 до 4,0 застосовуються лише для осіб, які принаймні «повністю ходячі (здатні до самостійного пересування)» (здатні пройти 500 метрів або більше). Оцінки від 4,0 до 10,0 визначаються як здатністю до пересування, так і дефіцитом у ФС, які зазвичай корелюють один з одним.

Якщо пересування оцінюється як «обмежене», пірамідна або мозочкова ФС найчастіше буде ≥ 2 . Крок EDSS $> 5,5$ визначається виключно здат-

ністю пересуватися, наявністю потреби у сторонній допомозі або використанням інвалідного візка.

КОД ДОСЛІДЖЕННЯ		КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПО ШКАЛАМ ФС	
ОСОБИСТА ІНФОРМАЦІЯ		1. Зорова I	5. Сенсорна
Пациєнт		2. Стовбурова	6. Тазові органи
Дата народження		3. Пірамідна	7. Церебральна
№ центру/ країна		4. Мозочкова	* конвертується бал ФС
Ім'я реєтера		БАЛ EDSS	
Дата огляду		підпис	

1. ЗОРОВІ ФУНКЦІЇ			
Зорові функції	OD OS	Скотом	
Гострота зору (коригована)		* білість диску зорового нерву	
Поля зору		БАЛ У ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ СИСТЕМІ	
2. СТОВБУРОВІ ФУНКЦІЇ			
Дослідження черепних нервів		Зниження слуху	
Порушення функції зовнішньої іннервації ока		Дизартрія	
Ністагм		Дисфагія	
Ураження трищастого нерву		Інші порушення	
Слабкість м'язів м'язів		БАЛ У ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ СИСТЕМІ	
3. ПІРАМІДНІ ФУНКЦІЇ			
РЕФЛЕКСИ	D > < S	Згиначі коліна	
Біцепси		Розгиначі коліна	
Трицепси		Згиначі підшви (ступня / пальці)	
Врашіоналіс		Тильне згинання підшви та пальців	
Коліні		Проба Барре ВК, пронація	
Ахіллові		Проба Барре ВК, відставання	
Підшова відповідь		Проба Барре НК, опускання	
Шкірні рефлекс		Здатність підняти одну ногу (градус)	* *
* долонно-підборідний		* ходьба на п'ятках	
СИЛА В КІНЦІВКАХ	D S	* ходьба на пальцях	
Дельтоїдні		* підплигування на одній нозі	
Біцепси		СПАСТИКА	
Трицепси		Верхні кінцівки	
Згиначі зап'ястя / пальців		Нижні кінцівки	
Розгиначі зап'ястя / пальців		Ходьба	
Згиначі стегна		БАЛ У ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ СИСТЕМІ	
* не обов'язково			

4. МОЗОЧКОВІ ФУНКЦІЇ			
Дослідження функцій мозочка		Швидкі альтернуючі рухи ВК	
Тремор голови		Швидкі альтернуючі рухи НК	
Атаксія тулуба (постуральна атаксія)		Ходьба по прямій лінії	
	D S	Атаксія ходьби	
Тремор / дисметрія верхніх кінцівок		Проба Ромберга	
Тремор / дисметрія нижніх кінцівок		Інше, напр., відміна підтримки	
		БАЛ У ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ СИСТЕМІ	
5. СЕНСОРНІ ФУНКЦІЇ			
Дослідження сенсорних функцій	D S	Позиційна чутливість ВК	
Поверхнева чутливість ВК		Позиційна чутливість НК	
Поверхнева чутливість на тулубі		* симптом Лермітта	
Поверхнева чутливість НК		* парестезії ВК	
Вібраційна чутливість ВК		* парестезії тулуба	
Вібраційна чутливість НК		* парестезії НК	
		БАЛ У ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ СИСТЕМІ	
6. ТАЗОВІ ОРГАНИ			
Утруднення / затримка сечопуску		Дисфункція кишечника	
Імперативні поклики / неутримання сечі		* сексуальна дисфункція	
Катетеризація сечового міхура		БАЛ У ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ СИСТЕМІ	
7. ЦЕРЕБРАЛЬНІ ФУНКЦІЇ			
Дослідження ментального статусу		Зниження мислення	
Депресія		* відчуття втоми / виснаженості	
Ейфорія		БАЛ У ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ СИСТЕМІ	
8. ХОДЬБА			
Дистанція ходьби, що повідомляється пацієнтом (без допомоги і без тростин)			
у метрах			
у хвилинах			
Скільки може пройти без відпочинку і без допомоги		Потребує постійної допомоги при ходьбі на 100 м	
≥ 100 м, але < 200 м		Підтримка з обидвох боків (метри)	
≥ 200 м, але < 300 м		Тростина (милиці)	
≥ 300 м, але < 500 м		Інше	
≥ 500 м, але не без обмежень		Підтримка з обох боків (метри)	
Без обмежень		Тростини (милиці)	
Реальна дистанція (по можливості до 500 м)		Інше	
метри		Допомога іншої людини (метри)	
* не обов'язково			

Визначення

До 4 балів та нижче стосуються пацієнтів, у яких повністю збережена здатність до самостійної ходьби (здатні пройти не менше ніж 500 м), і конкретний бал визначається за балами у функціональних системах.

Від 4,0 до 5,0 визначаються як балами у функціональних системах, так і відстанню ходьби. У цілому бал визначається найгіршим з цих двох показників.

Від 5,5 до 8,0 визначаються виключно здатністю пацієнта пересуватись та типом підтримки, що потребується, або здатністю користуватись інвалідним візком.

Між балами за EDSS 0 та 4,0 загальний бал EDSS не повинен змінюватись на цілу одиницю (1,0), крім випадків, коли відмічається аналогічна зміна бала у функціональній системі на одиницю.

Загальний бал за EDSS не може бути нижчим, ніж бал у будь-якій окремій функціональній системі, за виключенням функціональних систем «Зорові функції» і «Тазові органи».

Бали розширеної шкали статусу інвалідизації (EDSS)

0 = нормальні результати неврологічного огляду (бал 0 у всіх функціональних системах)

1,0 = порушення функцій відсутні, мінімальні порушення в одній функціональній системі (бал 1 в одній ФС)

1,5 = порушення функцій відсутні, мінімальні симптоми більше ніж в одній функціональній системі (більше ніж одна ФС з балом 1)

2,0 = мінімальне порушення в одній функціональній системі (одна ФС з балом 2, інші 0 або 1)

2,5 = мінімальне порушення у двох функціональних системах (дві ФС з балом 2, інші 0 або 1)

3,0 = помірне порушення в одній функціональній системі (одна ФС з балом 3, інші 0 або 1), хоча пацієнт повністю зберігає здатність до самостійного пересування; або легке порушення у трьох або чотирьох функціональних системах (три/чотири ФС з балом 2, інші 0 або 1), хоча пацієнт повністю зберігає здатність до самостійного пересування

3,5 = пацієнт повністю зберігає здатність до самостійного пересування, помірні порушення в одній ФС (в одній ФС результат 3 бали) та одна або дві ФС з балом 2, інші 0 або 1;

або повністю здатний до самостійного пересування, дві ФС з балом 3 (0–1 в інших); або повністю здатний до самостійного пересування, п'ять ФС з балом 2 (0–1 в інших)

4,5 = збережена здатність до самостійного пересування без допомоги або відпочинку на дистанцію ≥ 300 м; активно рухається і пересується більшу частину дня, має відносно виражені порушення функцій, що полягають у балі 4 в одній ФС (інші 0 або 1) та комбінації нижчих результатів, що перевищують межі попередніх кроків

5,0 = збережена здатність до самостійного пересування без допомоги або відпочинку на дистанцію ≥ 200 м (зазвичай еквіваленти ФС включають принаймні результат 5 балів в одній ФС або комбінації нижчих результатів, які зазвичай перевищують показники для кроку 4,5)

5,5 = збережена здатність до самостійного пересування без сторонньої допомоги або відпочинку на дистанцію ≥ 100 м

6,0 = підтримка з одного боку (тростина або милиця) необхідна для проходження дистанції ≥ 100 м без або з відпочинком

6,5 = постійна двобічна підтримка (тростина або милиця) для проходження дистанції ≥ 20 м без відпочинку

7,0 = не здатний пройти 5 м навіть з допомогою, в основному прикований до інвалідного візка; пересується на візку самостійно і сідає у візок/встає з візка без сторонньої допомоги; може самостійно крутити колеса візка і пересуватись, активно рухається і пересується в інвалідному візку до 12 год/день

7,5 = не здатний пройти більше ніж декілька кроків; прикутий до інвалідного візка; може потребувати допомоги у посадці та вставанні з візка та у пересуванні в інвалідному візку й крутінні коліс

8,0 = майже прикутий до ліжка або стільця або пасивно пересується в інвалідному візку зі сторонньою допомогою, але знаходиться поза межами ліжка більшу

частину дня, може виконувати більшість видів самообслуговування, загалом здатний до ефективного використання верхніх кінцівок

8,5 = практично прикутий до ліжка більшу частину дня, може частково ефективно користуватись руками (або рукою), здатний виконувати деякі види самообслуговування

9,0 = безпорадний і прикутий до ліжка (лежачий хворий), що постійно потребує сторонньої допомоги, може спілкуватись і приймати (отримувати) їжу

9,5 = повністю безпорадний і прикований до ліжка, не може ефективно спілкуватись або приймати їжу (ковтати)

10,0 = смерть внаслідок розсіяного склерозу

1. Зорові функції

Гострота зору

Оцінка гостроти зору базується на відповідній лінії в таблиці Снеллена з відстані 20 футів (5 метрів), для якої пацієнт робить не більше однієї помилки, використовуючи найкращу доступну корекцію. Крім того, можна оцінити найкраще скоригований зір поблизу, але це слід зазначити в записах та регулярно виконувати під час подальших оглядів. Під час подальших оглядів слід уникати переходу від вимірювання гостроти зору поблизу до вимірювання гостроти зору вдалину.

Поля зору

0 = норма

1 = симптоми легкі (непомітні), дефіцит виявляють лише при безпосередній («обличчям до обличчя») перевірці

2 = помірне звуження, пацієнт відчуває порушення, але при обстеженні неповна геміанопсія

3 = значне звуження, повна гомонімна геміанопсія або її еквівалент

Скотома

0 = відсутня

1 = незначна, виявляють лише при безпосередній («обличчям до обличчя») перевірці

2 = значна, про яку пацієнт повідомляє сам

Блідість дисків зорових нервів*

0 = відсутня

1 = присутня

Увага! При визначенні бала за EDSS бали у функціональній системі «Зорові функції» конвертуються у менші значення наступним чином:

Бал у функціональній системі «Зорові функції»	6	5	4	3	2	1
Конвертований бал у функціональній системі	4	3	3	2	2	1

* = не обов'язково.

Бал у функціональній системі

0 = норма

1 = блідість диска зорового нерва, та/або незначна скотома, та/або гострота зору гіршого ока (з корекцією) менше ніж 20/20 (1,0), але краще ніж 20/30 (0,67)

2 = гірше око з максимальною гостротою зору (з корекцією) від 20/30 до 20/59 (0,67–0,34)

3 = значна скотома на гіршому оці або помірне звуження полів зору та/або максимальна гострота зору (з корекцією) від 20/60 до 20/99 (0,33–0,21)

4 = гірше око зі значним звуженням полів зору та/або максимальною гостротою зору (з корекцією) від 20/100 до 20/200 (0,2–0,1); бал 3 плюс максимальна гострота зору кращого ока 20/60 (0,33) або гірше

5 = максимальна гострота зору (з корекцією) гіршого ока менше ніж 20/200 (0,1); бал 4 плюс максимальна гострота зору кращого ока 20/60 (0,33) або гірше

6 = бал 5 плюс максимальна гострота зору кращого ока 20/60 (0,33) або гірше

2. Функції стовбура головного мозку

Порушення рухів очних яблук

0 = відсутні

1 = лише слабкі прояви: незначна та ледь помітна клінічно слабкість рухів очних яблук, пацієнт не скаржиться на розмитість зору, диплопію чи дискомфорт

2 = слабкі порушення: ледве клінічно помітна слабкість рухів очних яблук, яку пацієнт усвідомлює; або очевидний неповний параліч будь-якого руху очей, про який пацієнт не знає

3 = помірні: очевидний неповний параліч будь-якого руху очей, який пацієнт усвідомлює; або повна втрата руху погляду в одному напрямку на будь-якому оці

4 = явні порушення: повна втрата руху погляду в більш ніж одному напрямку на будь-якому оці

Ністагм

0 = відсутній

1 = симптоми легкі (непомітні) або легкий ступінь: ністагм, що провокується поглядом, нижче від межі «помірного» (еквівалент показника ФС стовбура мозку 1)

2 = помірний ступінь: стійкий ністагм при горизонтальному або вертикальному погляді під кутом 30 градусів, але не в первинному положенні, пацієнт може усвідомлювати наявність порушення, але може й не знати про нього

3 = тяжкий ступінь: стійкий ністагм у первинному положенні або явний стійкий ністагм у будь-якому напрямку, що заважає гостроті зору; повна між'ядерна офтальмоплегія зі стійким ністагмом при відведенні ока; осцилопсія

Порушення функції трійчастого нерва

0 = норма

1 = симптоми легкі (непомітні)

2 = легкий ступінь: клінічно виявляється оніміння, яке пацієнт усвідомлює

3 = помірний: порушення розрізнення відчуття гострого/тупого в одній, двох або трьох гілках трійчастого нерва; невралгія трійчастого нерва (принаймні один напад за останні 24 години)

4 = виражені порушення: нездатність розрізнити відчуття гострого/тупого або повна втрата чутливості у всіх гілках одного чи обох трійчастих нервів

Слабкість м'язів

0 = норма

1 = симптоми легкі (непомітні)

2 = легкий ступінь: клінічно виявляється слабкість лицевих м'язів, яку пацієнт усвідомлює

3 = помірний ступінь: неповний лицевий параліч, як-от слабкість закривання очей, через що пацієнт потребує використання пов'язки на очі для нічного сну, або слабкість закриття рота, що призводить до слинотечі

4 = виражена слабкість: повний однобічний або двобічний параліч обличчя з лагофтальмом або труднощами з проковтуванням рідини

Порушення слуху

0 = відсутнє

1 = симптоми легкі (непомітні): пацієнт гірше чує клацання пальців з одного чи з обох боків і має різні результати тесту Вебера з одного та з іншого боку, проте не скаржиться на проблеми зі слухом

2 = легкі порушення: так само, як вказано у пункті 1, але пацієнт усвідомлює наявність проблем зі слухом

3 = помірні: не чує клацання пальців з одного чи з обох боків, не чує деякі цифри, вимовлені пошепки

4 = виражені порушення: не чує всі або майже всі цифри, вимовлені пошепки

Дизартрія

0 = відсутня

1 = симптоми легкі (пацієнт не відчуває)

2 = легкий ступінь: клінічно виявляється дизартрія, про яку хворий знає

3 = помірний ступінь: явна дизартрія під час звичайної розмови, що погіршує розбірливість мови

4 = виражена: мова нерозбірлива

5 = нездатність розмовляти

Дисфагія

0 = відсутня

1 = симптоми легкі (непомітні)

2 = легкий ступінь: труднощі з проковтуванням рідких рідин (не в'язких)

3 = помірний: труднощі з проковтуванням рідин і твердої їжі

4 = виражений: постійні труднощі з ковтанням; по-трібна дієта з перетертою їжею

5 = повна втрата здатності ковтати їжу

Інші порушення з боку черепних нервів

0 = норма

1 = симптоми легкі (непомітні)

2 = легке порушення: клінічні прояви дефіциту, який пацієнт зазвичай усвідомлює

3 = помірне порушення

4 = виражене порушення

Бал у функціональній системі

0 = норма

1 = симптоми легкі (непомітні)

2 = помірний ністагм, та/або помірне порушення рухів очних яблук, та/або інші легкі порушення

3 = тяжкий ністагм, та/або виражене порушення рухів очних яблук, та/або помірні порушення з боку інших черепних нервів

4 = значна дизартрія та/або інші значні порушення

5 = неможливість ковтати або говорити

3. Пірамідні функції

Рефлекси

0 = порушення відсутні

1 = рефлекси слабкі

2 = норма

3 = рефлекси підвищені

4 = нетривалий клонус (декілька клонічних скорочень)

5 = постійний клонус

Шкірні рефлекси

0 = норма

1 = слабкі

2 = відсутні

Долонно-підборідний рефлекс

0 = відсутній

1 = присутній

Підошовний рефлекс

0 = згинальний

1 = нейтральний або неоднозначний

2 = розгинальний

М'язова сила в кінцівках

Найслабший м'яз у кожній групі визначає оцінку для цієї групи м'язів. Використання додаткових функціональних тестів (стрибки на одній нозі та ходьба на п'ятах/пальцях) наспівно рекомендують для оцінки класів 3–5 за BMRC.

Оціночна шкала BMRC (British Medical Research Council)

0 = скорочення м'язів не визначаються

1 = видимі скорочення м'язів без видимих рухів у суглобах

2 = видимі скорочення м'язів тільки в площині сили тяжіння

3 = рухи проти сили тяжіння можливі, але неможливе подолання протидії

4 = рухи з подоланням протидії можливі, але не на повну силу

5 = нормальна сила

Функціональні проби

Пронація та відставання (верхніх кінцівок при пробі Барре)

0 = відсутня

1 = легка

2 = явна

Позиційна проба (нижні кінцівки — попросити хворого підняти обидві ноги разом, ноги при цьому

повинні бути повністю розігнуті в колінах). Опущання:

0 = відсутне

1 = слабке

2 = явне

3 = може підняти тільки одну ногу за раз (градуси враховуються від горизонтального положення в кульшових суглобах)

4 = не може підняти навіть одну будь-яку ногу

Ходьба на пальцях/п'ятах

0 = норма

1 = порушена

2 = неможлива

Стрибки на одній нозі

0 = норма

1 = 6–10 разів

2 = 1–5 разів

3 = неможливі

Спастичність кінцівок (після швидкого згинання кінцівки)

0 = відсутня

1 = легка: м'язовий тонус ледь підвищений

2 = помірна: помірне підвищення тону, яке можна подолати, можливі рухи в повному обсязі

3 = значна: явне підвищення тону, що надзвичайно важко подолати, а рухи в повному обсязі неможливі

4 = контрактура

Спастичність ходьби

0 = відсутня

1 = ледь помітна

2 = очевидна, незначно заважає функції

3 = постійне шаркання ніг, значне порушення функції

Загальна рухова активність

0 = норма

1 = ненормальна слабкість (порівняно з однолітками) при виконанні складніших завдань, наприклад, під час ходьби на довгі дистанції, але без зменшення сили кінцівок при формальному («обличчям до обличчя») тестуванні

2 = зменшення сили окремих груп м'язів при тестуванні «обличчям до обличчя»

Бал у функціональній системі

0 = норма

1 = симптоми без порушення функції

2 = мінімальна інвалідизація: пацієнт скаржиться на рухову втомлюваність або зниження продуктивності при виконанні інтенсивних рухових завдань (рухова продуктивність 1-го ступеня) та/або 4-го ступеня за BMRC однієї або двох груп м'язів

3 = легкий або помірний паразетез або геміпарез, зазвичай 4-го ступеня за BMRC у більш ніж двох групах м'язів та/або 3-го ступеня за BMRC в одній або двох групах м'язів (можливі рухи проти сили тяжіння)

4 = виражений парепарез або геміпарез, зазвичай 2-го ступеня за VMRC у двох кінцівках або моноплегія зі ступенем VMRC 0 або 1 в одній кінцівці; та/або помірний тетрапарез 3-го ступеня за VMRC на трьох або більше кінцівках

5 = параплегія 0-го або 1-го ступеня за VMRC у всіх групах м'язів нижніх кінцівок; та/або виражений тетрапарез 2-го ступеня за VMRC або менше на трьох або більше кінцівках; та/або геміплегія

6 = тетраплегія 0-го або 1-го ступеня за VMRC у всіх групах м'язів верхніх і нижніх кінцівок

4. Мозочкові функції

Тремор голови

0 = відсутній

1 = легкий

2 = помірний

3 = значний

Атаксія тулуба (постуральна атаксія)

0 = відсутня

1 = симптоми легкі (непомітні)

2 = легка: хиткість тільки із закритими очима

3 = помірна: хиткість і з відкритими очима

4 = значна: не може сидіти без сторонньої допомоги

Атаксія кінцівок (тремор/дисметрія та порушення швидких альтернуючих рухів у кінцівках)

0 = відсутня

1 = симптоми легкі (непомітні)

2 = легка: легко помітний тремор або незграбні рухи, легке порушення функції

3 = помірна: тремор або незграбні рухи, що помірно порушують функцію у всіх сферах

4 = значна: більшість функцій значно утруднені

Ходьба по прямій лінії

0 = норма

1 = порушена

2 = неможлива

Атаксія ходьби

0 = відсутня

1 = тільки симптоми

2 = легка: наявність проблем з рівновагою, які усвідомлює пацієнт та/або близька особа

3 = помірна: порушення рівноваги при звичайній ходьбі

4 = значна: не може пройти більше ніж декілька кроків без підтримки або потребує підтримки людини або іншої опори

Проба Ромберга

0 = норма

1 = легке порушення: легка хиткість із закритими очима

2 = помірне порушення: не може встояти на місці із закритими очима

3 = значне порушення: не може встояти на місці із відкритими очима

Інші мозочкові проби (відміна підтримки)

0 = норма

1 = легке порушення

2 = помірне порушення

3 = значне порушення

Примітка. Наявність лише тяжкої атаксії ходи та/або тулубової атаксії (без тяжкої атаксії в трьох або чотирьох кінцівках) призводить до оцінки 3 у ФС. Якщо слабкість або порушення чутливості заважають перевірці атаксії, оцініть фактичну продуктивність пацієнта. Щоб вказати можливу роль слабкості, поставте «Х» після оцінки ФС мозочка.

Бал у функціональній системі

0 = норма

1 = ознаки порушення без інвалідазації

2 — легка атаксія, та/або помірна атаксія при стоянні (проба Ромберга), та/або неможливість тандемної ходьби

3 = помірна атаксія кінцівок та/або помірна або тяжка атаксія ходи/тулуба

4 = тяжка атаксія ходи/тулуба та тяжка атаксія трьох або чотирьох кінцівок

5 = через атаксію пацієнт не може виконувати скоординовані рухи

6 = проведенню тестування функцій мозочка заважають пірамідна слабкість (ступінь 3 за VMRC або гірше при визначенні сили кінцівок) або сенсорний дефіцит

5. Сенсорні функції

Поверхнева чутливість (тактильна/больова)

0 = норма

1 = симптоми легкі (непомітні): при тестуванні «обличчям до обличчя» дещо ослаблені відчуття (температури, двовимірно-просторове відчуття), яких пацієнт не усвідомлює

2 = легкі: пацієнт усвідомлює наявність у нього порушень відчуття легкого дотику або болю, але водночас він здатний розрізнити дотики гострого/тупого предметів

3 = помірні: порушення здатності розрізнити відчуття дотику гострого/тупого предметів

4 = значні порушення: не в змозі розрізнити гострі/тупі предмети та/або не здатний відчувати легкий дотик

5 = повна втрата поверхневої чутливості: анестезія

Вібраційна чутливість (у найдистальнішому суглобі)

0 = норма

1 = легке порушення: за камертоном від 5 до 7 з 8 (або: відчуває довше 10 секунд, але менше, ніж особа, що проводить огляд)

2 = помірне порушення: за камертоном від 1 до 4 з 8 (або: відчуває від 2 до 10 секунд)

3 = значне порушення: повна втрата вібраційної чутливості

Позиційна чутливість (суглобово-м'язове відчуття)

0 = норма

1 = легке порушення: 1–2 невірні відповіді, порушення тільки у дистальних суглобах

2 = помірне порушення: не відчуває більшість рухів у пальцях рук та ніг; порушення у проксимальних суглобах

3 = значне порушення: повна відсутність відчуття рухів у суглобах, астазія

Симптом Лермітта (не впливає на бал у функціональній системі «Сенсорні функції»)

0 = негативний

1 = позитивний

Парестезії (поколювання) (не впливає на бал у функціональній системі «Сенсорні функції»)

0 = відсутні

1 = присутні

Бал у функціональній системі

0 = норма

1 = легке порушення вібраційної чутливості, або температурної, або двовимірно-просторового чуття в одній або двох кінцівках

2 = легке зниження відчуття дотику або болю, або м'язово-суглобового відчуття, або помірне зниження відчуття вібрації в одній або двох кінцівках; та/або помірне зниження відчуття вібрації, або погіршення двовимірно-просторового відчуття, або лише порушення температурної чутливості у більш ніж двох кінцівках

3 = помірне зниження відчуття дотику або болю, або м'язово-суглобового відчуття, або значне зниження відчуття вібрації в одній або двох кінцівках; та/або легке зниження відчуття дотику або болю, або помірне погіршення результатів усіх пропріоцептивних тестів у більш ніж двох кінцівках

4 = виражене зниження відчуття дотику або відчуття болю в одній або двох кінцівках; та/або помірне зниження відчуття дотику чи болю, та/або значне зниження пропріоцепції більш ніж у двох кінцівках

5 = втрата чутливості в одній або двох кінцівках; та/або помірне зниження відчуття дотику чи болю, та/або значне зниження пропріоцепції для більшої частини тіла нижче голови

6 = чутливість нижче голови практично втрачена

6. Функції тазових органів (кишечника і сечового міхура)

Сечовий міхур: утруднення сечовипускання і затримка сечі

0 = без порушень

1 = легкі порушення: не мають суттєвого впливу на повсякденне життя

2 = помірні порушення: затримка сечі, часті інфекції сечовивідних шляхів

3 = значні порушення: потребує катетеризації

4 = втрата функції: нетримання сечі при переповненні сечового міхура

Сечовий міхур: імперативні позиви та нетримання сечі

0 = без порушень

1 = легкі порушення: не мають суттєвого впливу на повсякденне життя

2 = помірні порушення: рідке нетримання, не частіше одного разу на тиждень; потребує використання прокладок

3 = значні порушення: часте нетримання, від декількох разів на тиждень до частіше ніж раз на добу; потребує використання сечоприймача або прокладок

4 = втрата функції: втрата контролю над сечовим міхуром

Катетеризація сечового міхура

0 = не потребує

1 = періодична самостійна катетеризація

2 = встановлений постійний катетер

Дисфункція кишечника

0 = порушень немає

1 = легкі порушення: нетримання немає, не справляє суттєвого впливу на повсякденне життя, легкі запори

2 = помірні порушення: потреба в прокладках або зміни повсякденного життя, щоб бути поблизу від туалету

3 = значно виражені: періодична потреба у клізмах або ручних методах випорожнення кишечника

4 = повна втрата функції

Сексуальна дисфункція

Чоловіки

0 = без порушень

1 = легкі порушення: труднощі з підтриманням ерекції під час статевого акту, але ерекція досягається і статевий акт відбувається

2 = помірні порушення: труднощі з виникненням ерекції, зниження лібідо, проте статевий акт відбувається і пацієнт досягає оргазму

3 = значні порушення: значне зниження лібідо, неможливість досягнення повної ерекції, статевий акт зі складнощами, гіпооргазмія

4 = втрата функції

Жінки

0 = без порушень

1 = легкі порушення: легке порушення лубрикації, однак сексуально активна, досягає оргазму

2 = помірні порушення: диспареунія, гіпооргазмія, зниження сексуальної активності

3 = значно виражені: значне зниження сексуальної активності, аноргазмія

4 = втрата функції

Увага! При визначенні бала за EDSS бали у функціональній системі «Тазові органи» конвертуються у менші значення наступним чином:

Бал у функціональній системі «Тазові органи»	6	5	4	3	2	1
Конвертований бал у функціональній системі «Тазові органи»	5	4	3	3	2	1

Бал у функціональній системі

0 = норма

1 = легкі утруднення сечовипускання, імперативні позиви до сечовипускання та/або запори

2 = помірні прояви утруднення сечовипускання/затримки сечі, та/або помірні прояви імперативного потягу до сечовипускання/нетримання сечі, та/або помірні порушення функції кишечника

3 = часте нетримання сечі або періодична самостійна катетеризація; потребує клізми або ручних методів випорожнення кишечника

4 = потребує майже постійної катетеризації

5 = втрата функції сечового міхура або кишечника, стома або постійний катетер

6 = втрата функції сечового міхура та кишечника

7. Церебральні функції

Депресія/ейфорія

0 = відсутні

1 = мають місце: пацієнт скаржиться на депресію або лікар чи близька людина вважають, що у нього є ознаки депресії або ейфорії

Показники кроку «депресія й ейфорія» заносяться у листок для підрахунку балів, проте їх не слід брати до уваги при визначенні результатів ФС і EDSS.

Зниження розумових функцій

0 = відсутнє

1 = симптоми легкі (непомітні): обстеження виявляє ознаки, про які пацієнт або близька людина не підозрює

2 = легкий ступінь: сам пацієнт або близька людина відмічають легке утруднення мислення, наприклад утруднення слідування за швидкою зміною асоціацій та розгляду складних питань; порушення критики у деяких вимогливих ситуаціях; може справлятися з повсякденними завданнями, але не переносить додаткові стреси; періодично порушення навіть у відповідь на звичайний рівень стресів; зниження продуктивності; тенденція до недбалості внаслідок забудькуватості або втоми

3 = помірні порушення: явні відхилення при формальному дослідженні психічного статусу, але збережена орієнтація в часі, просторі й особистості

4 = значні порушення: не орієнтований в 1 або 2 сферах (час, простір, особистість), значний вплив на життя

5 = деменція, сплутаність свідомості та/або повна дезорієнтація

Підвищена втомлюваність

0 = відсутня

1 = легкий ступінь: не впливає на повсякденну активність

2 = помірний ступінь: впливає на повсякденну активність, але не обмежує її більше ніж на 50 %

3 = значний ступінь: суттєво впливає на повсякденну активність (обмеження > 50 %)

Оскільки втомлюваність важко оцінити об'єктивно, деколи вона не береться до уваги при оцінці церебральної функції або підрахунку кроку EDSS. Будь ласка, дотримуйтеся конкретних інструкцій.

Бал у функціональній системі

0 = норма

1 = є лише ознаки погіршення розумових функцій; незначне підвищення втомлюваності

2 = легке погіршення розумової діяльності; помірна або виражена втомлюваність

3 = помірне погіршення розумової діяльності

4 = виражене погіршення розумової діяльності

5 = деменція

8. Хода

Визначення

Необмежена здатність до самостійного пересування означає, що пацієнт здатний пройти відстань без сторонньої допомоги, що вважається нормальним, порівняно зі здоровими людьми такого ж віку та фізичного стану. У цьому випадку показник кроку EDSS може бути будь-яким між 0 і 5,0, залежно від кількості балів ФС. Повністю самостійне пересування означає принаймні 500 метрів, пройдених без сторонньої допомоги, але не без обмежень. Показник кроку EDSS може бути будь-яким між 2,0 і 5,0, залежно від кількості балів ФС. У даному випадку показник пірамідної ФС та/або ФС мозочка повинен бути ≥ 2 , щоб відобразити таке обмеження здатності до самостійного пересування.

Якщо пацієнт ходить без підтримки і бал за EDSS визначається за відстанню ходьби, будь ласка, зверніть увагу, що визначення відповідають нижнім межах кожного бала, наприклад якщо пацієнт здатний пройти 280 м без допомоги або відпочинку, бал за EDSS залишається 5,0. Бал за EDSS 4,5 визначається як ходьба без підтримки на не менш ніж 300 м (але не більше ніж 500 м).

Якщо пацієнт самостійно здатний пройти < 500 метрів, показник кроку EDSS має бути $\geq 4,5$, залежно від діапазону показників здатності до самостійного пересування і комбінації показників функціональних систем.

Показники кроків EDSS від 5,5 до 8,0 визначаються винятково здатністю до самостійного пересування і типом потрібної допомоги або здатністю користуватися інвалідним візком.

Якщо пацієнт при ходьбі потребує допомоги, визначення кроків EDSS 6,0 або 6,5 включає як опис типу необхідної допомоги під час ходьби, так і пройденої дистанції. Допомога іншої особи прирівнюється до двобічної допомоги.

Відстань і час, повідомлені пацієнтом

Максимальна відстань, яку пацієнт пройшов без сторонньої допомоги (у метрах) без відпочинку, і час, необхідний для ходьби на максимальну відстань відповідно до інформації від пацієнта (у хвиликах).

Оцінка допомоги при ходьбі

0 = без будь-якої допомоги (дозволяється використання ортезу на гомілковостопному суглобі — але без будь-якого іншого типу допоміжного пристрою)

1 = одностороння (однобічна) допомога: одна палиця (ціпок)/одна милиця/один ортопедичний пристрій

2 = двостороння (двобічна) допомога: дві палиці/дві милиці/два ортопедичні пристрої або допомога іншої людини

3 = інвалідний візок

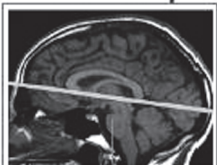
Відстань

Виміряйте в метрах відстань, яку може пройти пацієнт. Варіант без сторонньої допомоги: спосте-

рігайте, як пацієнт проходить без сторонньої допомоги відстань мінімум 500 метрів, і, якщо це можливо, виміряйте час, який йому знадобився для цього. Варіант зі сторонньою допомогою: якщо це можливо, спостерігайте за пацієнтом, який використовує допоміжний пристрій або йде за допомогою іншої людини, щоб пройти відстань не менше ніж 130 метрів.

Додаток 3

Вимоги до МРТ-дослідження головного мозку, спинного мозку, зорових нервів

	Головний мозок	Спинний мозок	Зорові нерви
Величина магнітної індукції	≥ 1,5 Т (бажано 3 Т)	≥ 1,5 Т	≥ 1,5 Т
Режим	2D або 3D (бажано)	2D або 3D	2D або 3D
Товщина зрізу	— 3D: 1 мм ізотропний (бажано ізотропний; якщо надто суміжні (наскрізна та в площині), не > 1,5 мм з перекриттям 0,75 мм) — 2D: ≤ 3 мм, без зазору (дифузно-зважене зображення: товщина зрізів повинна бути ≤ 5 мм із зазором не більше ніж 10–30 %)	— Сагітальний ≤ 3 мм, без зазору — Аксіальний ≤ 5 мм, без зазору	≤ 2–3 мм, без зазору
Просторове розрішення	≤ 1 × 1 мм	≤ 1 × 1 мм	≤ 1 × 1 мм
Покриття	Весь головний мозок (включно з якомога більшим охопленням шийного відділу спинного мозку)	Весь спинний мозок	Оптичний нерв та хіазма
Орієнтація аксіального скану (3D або 2D)	Субкальозна площина 	Перпендикулярно до сагітальної осі спинного мозку	Рівняння на зорові нерви/орієнтацію хіазми

Примітки: 1. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. 2. The Consortium of Multiple Sclerosis Centers MRI. (2021) MRI Cards <https://mscare.sharefile.com/share/view/s7dabc6e4c01d414abb75ff01e1185482>.

Протокол МРТ-дослідження головного мозку, спинного мозку, зорових нервів

	Діагностика РС	Подальше спостереження за активністю РС та ефективністю ХМТ	Моніторинг безпеки застосування ХМТ (ризик ПМЛ)
1	2	3	4
<i>Головний мозок</i>			
T2 в аксіальній площині	Рекомендовано	Рекомендовано*	Рекомендовано*
FLAIR в аксіальній та сагітальній площинах (або 3D)	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
T1 з контрастною речовиною в аксіальній площині (або 3D)	Рекомендовано	Необов'язково	Необов'язково

Закінчення протоколу

1	2	3	4
Дифузно-зважене зображення	Необов'язково	Необов'язково**	Рекомендовано
DIR або PSIR	Необов'язково	Необов'язково	Необов'язково
3D T1 високого розрішення (оцінка об'єму головного мозку)	Необов'язково	Необов'язково	Не потрібно
Зважене за магнітною чутливістю зображення (SWI)	Необов'язково	Не потрібно	Не потрібно
Зорові нерви			
T2fs в аксіальній та корональній площині або STIR	Необов'язково	Не потрібно	Не потрібно
T1fs в аксіальній та корональній площині з контрастною речовиною	Необов'язково	Не потрібно	Не потрібно
<i>Спинний мозок</i>			
В сагітальній площині, принаймні 2 з T2, PD або STIR	Рекомендовано	Необов'язково	Не потрібно
3D T1 (PSIR, MPRAGE, що може замінити одне з T2, PD або STIR) в сагітальній площині, тільки для шийного відділу	Необов'язково	Необов'язково	Не потрібно
T2 в аксіальній площині або T2 градієнтне ехо	Необов'язково	Необов'язково	Не потрібно
T1 в сагітальній площині без контрастної речовини	Необов'язково	Необов'язково	Не потрібно
T1 в сагітальній площині з контрастною речовиною	Рекомендовано	Необов'язково	Не потрібно
T1 в аксіальній площині з контрастною речовиною	Необов'язково	Необов'язково	Не потрібно

Примітки: * — T2 у аксіальній площині є необов'язковим за наявності 3D FLAIR з сагітальною/аксіальною реконструкцією; ** — для диференційної діагностики; під контрастом мається на увазі гадоліній макроциклічний, 0,1 мм/кг маси тіла, мінімальна затримка 5–10 хвилин; T2 — TSE/FSE, турбо/швидке спінове ехо; T1 — TSE/FSE; FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) — пригнічення сигналу від вільної рідини; fs — пригнічення сигналу від жирової тканини; DIR (double inversion recovery) — імпульсна послідовність «подвійна інверсія — відновлення»; PSIR (phase-sensitive inversion recovery) — фазочутлива імпульсна послідовність; 3D T1 високого розрішення: MPRAGE/MP2RAGE (magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echoes); IR-SPGR (inversion recovery prepared spoiled gradient); TFE (turbo field-echo); STIR (short tau inversion recovery); PD (proton-density, TSE/FSE).

Рекомендації щодо застосування контрастних речовин на основі парамагнітних контрастних засобів, що містять гадоліній, у діагностиці та при подальшому спостереженні пацієнтів з РС

Діагностика

Використання контрастних речовин на основі гадолінію рекомендовано:

- для демонстрації дисемінації в часі при вихідному (базовому) МРТ-дослідженні;
- для диференційної діагностики;
- для прогнозування майбутньої активності та певної міри прогресування захворювання;
- для фенотипування пацієнтів із прогресуючим захворюванням (активним або неактивним), якщо дані

нешодавнього МРТ (виконаного протягом 1 року) недоступні, за умови, якщо ця інформація впливає на рішення щодо лікування.

Подальше спостереження

Використання контрастних речовин на основі гадолінію рекомендовано:

- протягом першого року спостереження після початку лікування, якщо нове базове МРТ-сканування (зазвичай через 3–6 місяців після початку лікування) не було отримано, особливо у пацієнтів, які отримують інтерферон бета або глатирамеру ацетат (які є менш ефективними у зниженні МРТ-активності захворювання, ніж інші методи лікування);

— якщо потрібне виявлення або підтвердження клінічної активності захворювання у пацієнтів без нещодавнього референтного МРТ головного мозку, зробленого $\leq 3-6$ місяців тому. Найкраще проводити МРТ якомога швидше і до лікування стероїдами;

— при виявленні активності захворювання з наявністю уражень, що накопичують гадоліній, необхідно розпочати або замінити ХМТ;

— у пацієнтів з дифузними та зливними вогнищами (з великим вогнищевим навантаженням), у яких потрібно виявити активність захворювання, яку важко показати на основі нових або збільшених уражень T2;

— з метою виявлення прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), якщо під час стандартного моніторингу на МРТ головного мозку було виявлено підозріле ураження;

— під час розвитку ПМЛ в умовах запального синдрому імунного відновлення.

Використання контрастних речовин на основі гадолінію не рекомендовано:

— для доказу дисемінації в часі на серійних МРТ. У разі стандартного моніторингу субклінічної активності захворювання, якщо доступне попереднє та нещодавнє (до 1 року) МРТ, яке було зроблено з подібними технічними параметрами;

— для нового вихідного МРТ (зазвичай через 3–6 місяців після початку лікування);

— під час подальшого спостереження протягом 6 місяців, проведеного для підтвердження активності захворювання у пацієнтів із ізольованою МРТ-активністю на попередньому МРТ;

— для скринінгу на ПМЛ;

— під час вагітності (суворо протипоказано) та годування груддю (можливо лише у разі крайньої необхідності).

Терміни подальшого проведення МРТ головного мозку для пацієнтів із КІС та/або підозрою на РС з метою вчасного виявлення доказів дисемінації в часі (нові вогнища T2 або вогнища, що накопичують гадоліній):

— 6–12 місяців для КІС високого ризику (наприклад, ≥ 2 овоїдних вогнища під час першого МРТ-дослідження);

— 12–24 місяці для КІС із низьким ризиком та/або невизначеним клінічним синдромом з підозрілими ознаками на МРТ головного мозку (наприклад, радіологічно ізольований синдром).

Рекомендації щодо частоти проведення МРТ

Необхідно проводити вихідне МРТ-дослідження головного мозку перед початком або заміною лікування, що модифікує перебіг захворювання (з гадолінієм, якщо цього вимагає інструкція для медичного застосування конкретного лікарського засобу).

Нове вихідне МРТ головного мозку зазвичай необхідне через 3–6 місяців після початку лікування для уникнення неправильної інтерпретації вогнищ, що ви-

никли до початку терапії. Слід розглянути більш тривалі інтервали для МРТ у пацієнтів, які отримують ХМТ з повільним початком дії.

Нове вихідне МРТ через 3–6 місяців після початку лікування проводиться без гадолінію, за винятком випадків високоактивного захворювання на початковому рівні або несподіваної клінічної активності.

У випадку відсутності нового вихідного МРТ можна розглянути можливість проведення МРТ із гадолінієм під час першого спостереження від початку лікування.

МРТ головного мозку необхідно проводити щорічно, поки пацієнт приймає лікування, що модифікує перебіг захворювання. Можна розглянути більш тривалі інтервали у клінічно стабільних пацієнтів після перших кількох років лікування, особливо якщо у моніторингу безпеки застосування ХМТ немає потреби.

У пацієнтів, у яких виявлено активність захворювання на МРТ, не пов'язану з клінічною активністю під час подальшого сканування, слід розглянути нове МРТ-дослідження без гадолінію через 6 місяців.

Особливі популяції

Рекомендації щодо проведення МРТ у дітей із розсіяним склерозом

У дітей використовуються такі ж стандартизовані протоколи МРТ головного та спинного мозку, що й для дорослих (табл. 2). Зображення, отримані з гадолінієм, потрібні на етапі діагностики розсіяного склерозу, але є не обов'язковими при подальшому спостереженні.

Повне МРТ-дослідження спинного мозку повинно бути проведене з метою діагностики у дітей із симптомами або ознаками з боку спинного мозку або з непереконливими результатами МРТ головного мозку. В інших випадках можна провести МРТ спинного мозку для отримання вихідного скану. МРТ спинного мозку не рекомендована при подальшому регулярному спостереженні, але її можна розглянути, якщо це клінічно обґрунтовано.

Окремо проводити МРТ зорового нерва не рекомендовано, за винятком диференціальної діагностики з демієлінізацією, пов'язаною з МОГ-антитілами або анти-AQP4, а також якщо клінічні ознаки є нетиповими.

Частота МРТ-сканування та оцінки візуалізації

— Використовуйте таку ж частоту сканування для подальшого спостереження за активністю захворювання та ефективністю ХМТ, як і для дорослих. Збільште частоту візуалізації (кожні 6 місяців) у дітей з високоактивним захворюванням.

— Використовуйте таку ж частоту сканування для моніторингу безпеки застосування ХМТ (скринінг на ПМЛ), як і у дорослих.

Особливості оцінки МРТ:

— Для виявлення МРТ-активності захворювання краще покладатися на нові або збільшені вогнища T2, ніж на вогнища, що накопичують гадоліній.

— Оцінка атрофії головного або спинного мозку та кількісні МРТ-методи не рекомендовані для діагностики та рутинного клінічного спостереження.

Рекомендації щодо проведення МРТ під час вагітності, після пологів і у період лактації

Загалом проведення МРТ суворо не протипоказано під час вагітності, однак його необхідність має оцінюватися в кожному конкретному випадку (клінічна картина, яка вказує на несподівану активність захворювання або супутню патологію, наприклад тромбоз церебральних вен).

Використовуйте стандартизовані протоколи і величину магнітної індукції у 1,5 Т.

Контрастні речовини на основі гадолінію під час вагітності протипоказані.

Нові або збільшені ураження T2 можна використовувати для виявлення активності захворювання.

МРТ після пологів і у період лактації

— Немає обмежень для використання МРТ після пологів.

— МРТ слід проводити за стандартизованими протоколами.

— Введення контрастних речовин на основі гадолінію під час лактації можливе лише в разі крайньої необхідності при діагностиці або подальшому спостереженні. При застосуванні макроциклічних контрастних речовин на основі гадолінію годування груддю можливо продовжити.

— Оцінку запальної активності захворювання бажано проводити за наявності активних T2 (тобто нових або збільшених) вогнищ.

— Рекомендовано провести нове вихідне (базове) МРТ-дослідження головного мозку через 2–3 місяці після пологів.

Додаток 4

Формулювання діагнозу

Згідно з НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»

G36.8 «Інша уточнена гостра дисемінована демієлінізація» — перший клінічний прояв демієлінізації центральної нервової системи без ознак часової дисемінації розцінюється як клінічно ізольований синдром (як правило, ставиться у випадку появи гострого неврологічного дефіциту у дітей/рідше у дорослих після перенесеного інфекційного захворювання)

G36.9 «Гостра дисемінована демієлінізація, неуточнена» — після появи гострого неврологічного дефіциту, типового для РС, та/або смуги олігоклонального IgG у лікворі непереконливі/не визначалися, та/або дані МРТ непереконливі/не зроблено

G37.8 «Інші уточнені демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи» — після появи першого епізоду неврологічного дефіциту, типового для РС, за наявності смуг олігоклонального IgG в лікворі та/або вогнищ, що описані нейрорадіологом як вогнища демієлінізації, до моменту встановлення діагнозу вірогідного РС

G37.9 «Демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, неуточнене» — після появи першого епізоду неврологічного дефіциту, типового для РС, та/або смуги олігоклонального IgG в лікворі непереконливі/не визначалися, та/або дані МРТ непереконливі/не зроблено до моменту встановлення діагнозу вірогідного РС

Z03.3 «Спостереження при підозрі на захворювання нервової системи» — багатовогнищеве ураження ЦНС без клінічних проявів, характерних для РС або КІС (за відсутності симптомів ураження ЦНС, характерних для іншої патології)

Тип перебігу:

— **рецидивуюче-ремітуючий РС:** активний/неактивний — характеризується рецидивами з повним або неповним зникненням симптомів;

— **вторинно-прогресуючий РС:** активний і прогресивний/активний і непрогресивний/неактивний і прогресивний/неактивний і непрогресивний, розвивається після РРРС і характеризується прогресуванням інвалідизації із загостреннями або без них з наявністю незалежного від рецидиву періоду прогресування щонайменше від шести до дванадцяти місяців;

— **первинно-прогресуючий РС:** активний і прогресивний/активний і непрогресивний/неактивний і прогресивний/неактивний і непрогресивний — прогресування інвалідизації від самого початку захворювання, можуть виникати ізольовані загострення.

Активність захворювання

— **Неактивний**

— **Активний** перебіг РС можна діагностувати у наївних до лікування пацієнтів або в осіб, які отримували лікування, якщо у будь-який час після 6-го місяця від початку ХМТ спостерігалися:

- принаймні один клінічно чіткий об'єктивний рецидив, або

- клінічний рецидив (який неможливо чітко об'єктивізувати клінічно/додатково діагностично) та ≥ 1 нове типове для РС вогнище на МРТ, або

- ≥ 1 нове типове для РС вогнище, що виявляється на МРТ принаймні двічі протягом двох (приблизно) років, або

- у певний період часу на МРТ можна виявити значне збільшення вогнищ в T2-режимі.

— **Високоактивний** перебіг РС у наївних до терапії пацієнтів можна діагностувати, якщо:

- є загострення, яке призвело до серйозного неврологічного дефіциту, що впливає на якість повсякденного життя після того, як терапія загострення була вичерпана, та/або

- є незадовільне відновлення після перших двох епізодів загострення (збільшення на 1 бал або більше за EDSS, зафіксоване через 3 місяці після закінчення курсу лікування рецидиву), та/або

- при високій частоті загострень: ≥ 3 протягом перших двох (приблизно) років, або

- ≥ 2 протягом першого (приблизно) року після початку захворювання, та/або

- EDSS $\geq 3,0$ у першій (приблизно) рік хвороби, та/або

- ураження пірамідних шляхів (наявність парезу або паралічу) на першому році хвороби, та/або

- якщо на момент діагностики є такі дані МРТ: ≥ 2 ураження з накопиченням контрастної речовини і високий ступінь ураження T2 з особливим акцентом на спінальних або інфратенторіальних ураженнях.

Додаток 5

Композитна функціональна шкала розсіяного склерозу (MSFC). Інструкції

Оцінка стану пацієнта складається із 3 частин:

1. Визначення часу, необхідного пацієнту для того, щоб пройти 7,5 метра.

2. Тест з 9 отворами та стрижнями (тест «9 НРТ»).

3. Тест на зіставлення зображень та цифр (тест SDMT).

Оцінка стану пацієнта виконується приблизно протягом близько 15 хвилин у наступному порядку:

1. Визначення часу, необхідного пацієнту для того, щоб пройти 7,5 метра (обстеження № 1) (максимальний час між двома обстеженнями — 5 хвилин).

2. Визначення часу, необхідного пацієнту для того, щоб пройти 7,5 метра (обстеження № 2).

3. Тест «9 НРТ» (домінантна рука, обстеження № 1) (без перерви між обстеженнями).

4. Тест «9 НРТ» (домінантна рука, обстеження № 2) (без перерви між обстеженнями).

5. Тест «9 НРТ» (недомінантна рука, обстеження № 1) (без перерви між обстеженнями).

6. Тест «9 НРТ» (недомінантна рука, обстеження № 2).

7. Тест SDMT (пробне проходження — 10 елементів на аркуші; тест виконується, доки пацієнт не зрозуміє його структуру).

8. Тест SDMT (письмове виконання тесту впродовж 90 секунд з використанням повної анкети).

П.І.Б. пацієнта:	Дата:
-------------------------	--------------

ХОДЬБА НА ВІДСТАНЬ 7,5 МЕТРА (З ХРОНОМЕТРАЖЕМ)

Чи використовував пацієнт ортез гомілковостопного суглоба?

Так Ні

Чи використовував пацієнт пристосування для ходьби?

Так Ні

Пристосування, які використовувалися (відзначте один з варіантів):

— Пристосування для ходьби (під одну руку):

Палиця Милиця

— Пристосування для ходьби (під обидві руки):

Палиця Милиця Ходунок

Обстеження № 1

Час, за який пацієнт пройшов 7,5 метра _____ секунд(-и)
Після завершення обстеження вкажіть фактори, які вплинули на виконання завдання:
Якщо пацієнт не зміг виконати завдання, вкажіть причину, поставивши відмітку у відповідній клітинці:
Коментарі:
<input type="checkbox"/> Пацієнт не зміг виконати завдання через обмеження фізичної активності:
Інше:

Обстеження № 2

Час, за який пацієнт пройшов 7,5 метра _____ секунд(-и)

Після завершення обстеження вкажіть фактори, які вплинули на виконання завдання:

Якщо пацієнт не зміг виконати завдання, вкажіть причину, поставивши відмітку у відповідній клітинці:

Коментарі:

Пацієнт не зміг виконати завдання через обмеження фізичної активності:

Інше:

Чи знадобилося пацієнту більше ніж дві спроби для успішного виконання завдань?

Так Ні

Якщо так, вкажіть причину, через яку знадобилося більше ніж дві спроби: _____

ТЕСТ З 9 ОТВОРАМИ ТА КІЛОЧКАМИ

ДОМІНАНТНА РУКА (поставте відмітку у відповідній клітинці) Права Ліва

Домінантна рука
Обстеження № 1

Недомінантна рука
Обстеження № 1

					секунд(-и)
--	--	--	--	--	------------

Після завершення обстеження вкажіть фактори, які вплинули на виконання завдання:

Якщо пацієнт не зміг виконати завдання, вкажіть причину, поставивши відмітку у відповідній клітинці:

Пацієнт не зміг виконати завдання через обмеження фізичної активності

Коментарі: _____
Інше _____

Обстеження № 2

					секунд(-и)
--	--	--	--	--	------------

Після завершення обстеження вкажіть фактори, які вплинули на виконання завдання:

Якщо пацієнт не зміг виконати завдання, вкажіть причину, поставивши відмітку у відповідній клітинці:

Пацієнт не зміг виконати завдання через обмеження фізичної активності

Коментарі: _____
Інше _____

					секунд(-и)
--	--	--	--	--	------------

Після завершення обстеження вкажіть фактори, які вплинули на виконання завдання:

Якщо пацієнт не зміг виконати завдання, вкажіть причину, поставивши відмітку у відповідній клітинці:

Пацієнт не зміг виконати завдання через обмеження фізичної активності

Коментарі: _____
Інше _____

Обстеження № 2

					секунд(-и)
--	--	--	--	--	------------

Після завершення обстеження вкажіть фактори, які вплинули на виконання завдання:

Якщо пацієнт не зміг виконати завдання, вкажіть причину, поставивши відмітку у відповідній клітинці:

Пацієнт не зміг виконати завдання через обмеження фізичної активності

Коментарі: _____
Інше _____

Чи знадобилося пацієнту більше ніж дві спроби для виконання двох завдань?

Так Ні

Якщо так, вкажіть причину, через яку знадобилося більше ніж дві спроби:

Чи знадобилося пацієнту більше ніж дві спроби для виконання двох завдань?

Так Ні

Якщо так, вкажіть причину, через яку знадобилося більше ніж дві спроби:

ПРОТОКОЛ ТЕСТУ НА ЗІСТАВЛЕННЯ ЗОБРАЖЕНЬ ТА ЦИФР (ТЕСТ SDMT)

Symbol-Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1973)														
KEY														
C	-	T	Г	H	>	+)	÷						
1	2	3	4	5	6	7	8	9						
C	H	-	C	T	>	-	Г	C	>	-	C	>	C	-
Г	>	C	-	H	>	T	Г	C	-	>	÷	Г	T)
Г	H	+)	C	T	+	Г)	H	-	÷	T	Г	+
-	Г	H	C	>	Г	C	H	>	+	÷)	T	>	Г
÷	H)	T	>	+	Г	H	-	T	+	÷	-)	C
>	÷	+	-	T	>	Г	÷	C	+	-	H	>)	Г
-)	+	÷	T	+)	H	C	÷	-	C	Г	T	>
H	-	C	>	Г	-	C	>	÷	+	T	H	Г)	÷

Чи пройшов пацієнт тест на зіставлення зображень та цифр? _____

Виконання тесту зайняло 90 секунд? _____

Кількість правильних відповідей: _____

Загальна кількість відповідей: _____

Підпис спеціаліста, який здійснював оцінку: _____

Інструкція із застосування письмової версії тесту SDMT

Тестову форму видають екзаменованому (екзаменованим), і екзаменатор зачитує вголос такі інструкції (екзаменатор зачитує тільки слова, надруковані жирним шрифтом): **«Будь ласка, подивіться на ці квадратики вгорі сторінки. Як ви бачите, в кожному квадратику у верхньому рядку є невеликий знак. Тепер подивіться на квадратики в рядку прямо під знаками. У кожному з цих квадратиків під знаками є цифри. Усі знаки у верхньому рядку різні, і під кожним знаком стоять різні цифри в нижньому рядку. Тепер подивіться на наступний рядок квадратиків (екзаменатор вказує на рядок квадратиків) прямо під верхніми двома рядками. Зверніть увагу, що в квадратах вгорі є знаки, а квадратики внизу порожні. Ви повинні заповнити кожен порожній квадратик цифрою, яка повинна там бути згідно з ключем до завдання у верхній частині сторінки. Наприклад, якщо ви подивитесь на перший знак, а потім подивитесь вгору на ключ до завдання, то побачите, що в першому порожньому квадратику треба поставити цифру 1. Отже, напишіть цифру 1 в першому квадратику. Отже, яку цифру вам слід поставити в другому квадратику? (Цифра 5) Правильно. Отже, напишіть цифру 5 в другому квадратику. Яку цифру треба поставити у третьому квадратику? (Цифра 2) Два, правильно. У цьому полягає завдання. Ви повинні заповнити кожен порожній квадратик цифрою, яка повинна там бути згідно з ключем до завдання. А тепер, щоб**

попрактикуватися, заповніть решту квадратиків, поки не дійдете до подвійної лінії. Коли ви дійдете до подвійної лінії, зупиніться».

Екзаменатор повинен переконатися, що кожен екзаменований розуміє завдання. Екзаменатор повинен негайно вказати на будь-які помилки, допущені в перших 10 тренувальних відповідях, і екзаменований має виправити ці помилки. Якщо екзаменований не зрозумів характер завдання, інструкції потрібно повторити з подальшими прикладами, поки характер завдання не стане чітко зрозумілим.

Потім екзаменатор дає такі інструкції: **«Тепер, коли я скажу «Почали!», записуйте цифри так, як ви це щойно робили; виконуйте завдання якнайшвидше, поки я не скажу «Стоп!» Коли ви дійдете до кінця першого рядка, не зупиняючись, швидко переходьте до наступного рядка і так далі. Якщо зробите помилку, не стирайте її, а просто напишіть правильну відповідь поверх помилки. Я повторюю, НЕ СТИРАЙТЕ, тому що ви втратите час. Просто напишіть правильну відповідь поверх помилки. Не пропускайте жодного квадратика і працюйте якомога швидше. Готові? Почали!»**

Рівно через 90 секунд після початку екзаменатор говорить: **«Стоп!»**

При застосуванні тесту в групі осіб слід переконатися, що кожен екзаменований розуміє завдання і що всі почали відразу після команди «Почали!» і зупинилися негайно після команди «Стоп!».

Інструкція із застосування усної версії тесту SDMT

Усна версія тесту SDMT може бути застосована тільки індивідуально, оскільки вона потребує, щоб екзаменатор записував відповіді екзаменованого. Якщо екзаменованому не давали письмову версію тесту і усна версія є єдиною застосовуваною формою (як і в тих випадках, коли екзаменований не може писати), то екзаменований заповнює перші 10 квадратиків, щоб попрактикуватися, так само, як у письмовій версії.

Тестову форму розміщують перед екзаменованим, і екзаменатор зачитує йому вголос інструкції, такі ж, як і для письмової версії, але екзаменованого просять вимовляти відповіді вголос, а не писати їх.

Якщо екзаменований не зрозумів характеру завдання, інструкції потрібно повторити з подальшими при-

кладами, поки характер завдання не стане чітко зрозумілим.

Якщо усна версія тесту SDMT є повторним тестуванням, яке проводиться через короткий час після застосування письмової версії, екзаменованому не дозволяється знову попрактикуватися.

«Тепер ми знову зробимо те ж, але цього разу замість того, щоб писати цифри, ви будете називати їх мені, а я буду записувати. Коли я скажу «Почали!», починайте з першого квадратика в першому рядку і продовжуйте далі якнайшвидше, називаючи цифри вголос, щоб я міг (могла) записати їх. Готові? Почали!»

Рівно через 90 секунд після початку екзаменатор говорить: **«Стоп!»**

Необхідні дії до початку, під час та після лікування окремими препаратами ХМТ

 Quality handbook of the disease-related Competence Network Multiple Sclerosis
 (Qualitätshandbuch des Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose — KKNMS;
<https://ms-qualitaetshandbuch.de>
Алемтузумаб

								Під час терапії				
До початку терапії								Під час курсів лікування		Після курсів лікування		
								1-й курс: 5 днів 2-й + можли- во наступ- ний: 3 дні		Понад 48 місяців після останньої інфузії		
Попереднє лікування								1-3-й день	4-5-й день	Що- міся- чно	Що- квар- тально	Що- річно
Раніше не ліковані пацієнти; глатираме- руацетат, бета-інтерферони, диметил- фумарат	Терифлуномід	Фінголімод, озанімод	Азаїопрін, метотрексат, циклоспорин А, циклофосфамід, мітоксантрон	Кладрибін	Окрелізумаб, ритуксимаб*, офатумумаб	Лікарські засоби, що вивчаються в рамках клінічних досліджень	Лікування загострень відповідно до рекомендацій (включаючи будь-яку необхідну терапію, наприклад плазмаферез)					
Період очікування	Не- має ¹	≥ 4 тижні ^{1,2}	≥ 4 тижні ¹	≥ 3 міс. ¹	≥ 6 міс. ¹	≥ 6-12 міс. ¹	Немає даних ¹					
Метилпреднізолон 1 г в/в перед інфузією алемтузумабу								+				
Алемтузумаб 12 мг в/в понад 4 години								+	+			
Пероральні H1+H2-блокатори								(+)	+			
Жарознижувальні засоби								+	+			
Ацикловір 200 мг 2 рази/добу протягом 1 місяця								+	+			
Документація віталь- них параметрів								(+)	(+)			
Спостереження після інфузії (2 год)								+	+			
Клінічний огляд та анамнез	+	+	+	+	+	+	+				+	
Лабораторні дослідження												
Загальний аналіз крові (включаючи тромбоцити ³) та диференціальний аналіз	+	+	+	+	+	+	+				+	
Субпопуляції лімфо- цитів ⁵					+	+	+					

Закінчення таблиці

АЛТ, АСТ, ГГТ, білірубін	+	+	+	+	+	+	+						
ТТГ ⁶	+	+	+	+	+	+	+					+	
Креатинін + ШКФ	+	+	+	+	+	+	+				+		
С-реактивний білок	+	+	+	+	+	+	+				+		
Загальний аналіз сечі	+	+	+	+	+	+	+				+		
Тест на вагітність	+	+	+	+	+	+	+						
Виявлення інфекцій													
Серологічне тестування на антитіла до гепатиту В і С	+	+	+	+	+	+	+						
Серологічний аналіз на ВІЛ ⁷ , ПЛР за необхідності	+	+	+	+	+	+	+						
Тест на туберкульоз	+	+	+	+	+	+	+						
Серологічний аналіз на сифіліс	+	+	+	+	+	+	+						
Серологічний аналіз на VZV	+	+	+	+	+	+	+						
Статус антитіл до вірусу JC													
Функціональна діагностика та візуалізація, інше													
МРТ головного мозку	+	+	+	+	+	+	+						+
Консультація гінеколога (скринінг на ВПЛ)													+
Дієта за 2 тижні до серії інфузій і до 2–3 місяців після ⁸	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
Прискорена елімінація			+										
Навчання пацієнтів та отримання письмової згоди	+	+	+	+	+	+	+						

Зазначені мінімальні періоди очікування стосуються переключення пацієнтів з активністю захворювання або очікуваною високою активністю захворювання.

^{*}Ритуксимаб не зареєстрований для медичного застосування при розсіяному склерозі.

¹Або до зменшення специфічних ефектів терапії.

²Один місяць за умови прискореної елімінації з холестираміном.

³Якщо кількість тромбоцитів низька — ретельний моніторинг кількості тромбоцитів та консультація гематолога.

⁴Регулярний аналіз крові протягом принаймні 5 років після припинення терапії кладрибіном.

⁵CD4+ Т-клітини, CD8+ Т-клітини, CD19+ В-клітини.

⁶При відхиленні ТТГ від норми — визначення Т3, Т4, АТПО та консультація ендокринолога.

⁷Потрібна окрема письмова інформована згода пацієнта.

⁸Рекомендовано уникати вживання сирого м'яса, сирої риби та непастеризованих молочних продуктів.

Кладрибін

	До початку терапії							Під час терапії			
	Попереднє лікування							Перед кожним курсом лікування	Кожні 2–3 місяці	Перед 3-м курсом лікування (53-й тиждень)	Щорічно
	Раніше неліковані пацієнти; платирамеру ацетат, бета-інтерферони, диметилфумарат	Терифлунолід	Фінголімод, озанімод	Азаціопрін, метотрексат, циклоспорин А, циклофосфамід, мітоксантрон	Алемтузумаб	Окрелізумаб, ритуксимаб*, офатумумаб	Лікарські засоби, що вивчаються в рамках клінічних досліджень	Однотимчасне застосування імуно-терапевтичних та хіміотерапевтичних лікарських засобів з кладрибіном суворо протипоказано. Лікування загострень відповідно до рекомендацій (включаючи будь-яку необхідну терапію, наприклад плазмаферез)			
Період очікування	Немає ¹	≥ 4 тижні ^{1,2}	≥ 4 тижні ¹	≥ 3 міс. ^{1,3}	≥ 6–12 міс. ¹	≥ 6–12 міс. ¹	≥ 5 періодів напіввиведення з плазми ¹				
Клінічний огляд	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	
Лабораторні дослідження											
Загальний аналіз крові та диференціальний аналіз	+	+	+	+ ⁴	+ ⁵	+	+	+	+	+	
Субпопуляції лімфоцитів ⁶					(+)	(+)		(+)			
АЛТ, АСТ, ГГТ, білірубін	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Креатинін	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
С-реактивний білок	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
ШОЕ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Загальний аналіз сечі	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Тест на вагітність	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Виявлення інфекцій											
Серологічне тестування на антигена до гепатиту В і С	+	+	+	+	+	+	+			(+)	
Серологічний аналіз на ВІЛ ⁸	+	+	+	+	+	+	+			(+)	
Тест на туберкульоз ⁹	+	+	+	+	+	+	+			+	
Серологічний аналіз на VZV ¹⁰	+	+	+	+	+	+	+			(+)	
Статус антигену до вірусу JC											
Функціональна діагностика та візуалізація, інше											
МРТ головного мозку	+	+	+	+	+	+	+				(+)
Прискорена елімінація		+									
Навчання пацієнтів та отримання письмової згоди	+	+	+	+	+	+	+				

Зазначені мінімальні періоди очікування стосуються переключення пацієнтів з активністю захворювання або очікуваною високою активністю захворювання.

*Ритуксимаб не зареєстрований для медичного застосування при розсіяному склерозі.

¹Або до зменшення специфічних ефектів терапії.

²Один місяць за умови прискореної елімінації з холестираміном.

³При переведенні з мітоксантрону — ехокардіографія перед початком терапії кладрибіном.

⁴При переведенні з мітоксантрону — лабораторне виявлення ознак розвитку гострого мієлоїдного лейкозу.

⁵Обов'язковий контроль тромбоцитів до 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

⁶CD4+ Т-клітини, CD8+ Т-клітини, CD19+ В-клітини.

⁷Обов'язковий моніторинг креатиніну та мікроскопія осаду сечі протягом 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

⁸Потрібна окрема письмова інформована згода пацієнта.

⁹При позитивному результаті дослідження — уточнення реактивації туберкульозу за допомогою рентгенографії грудної клітки тощо.

¹⁰Серонегативні до VZV пацієнти мають бути вакциновані проти VZV.

Диметилфумарат

	До початку терапії						Під час терапії		
	Попереднє лікування						Кожні 6–8 тижнів	Кожні півроку	Щорічно
	Раніше не ліковані пацієнти; глатирамеру ацетат, бета-інтерферони	Терифлуномід	Фінголімод, озанімод	Азагіопрін, метотрексат, циклоспорин А, циклофосамід, мігосантрон, мофетилу мікофенолат	Кладрибін	Окрелізумаб, ритуксимаб [*] , офатумумаб, алемтузумаб	Однчасне застосування імуно-терапевтичних лікарських засобів з диметилфумаратом поза межами клінічних досліджень протипоказано. Лікування загострень відповідно до рекомендацій (включаючи будь-яку необхідну терапію, наприклад плазмаферез) відбувається на фоні продовження прийому диметилфумарату. Показання для заміни терапії (наприклад, на терапію високо-активного РС, як-от фінголімод) слід ретельно вивчити у разі рецидивів		
Період очікування	Немає ¹	≥ 4 тижні ^{1,2}	≥ 4 тижні ¹	≥ 3 міс. ¹	≥ 6 міс. ¹	≥ 6–12 міс. ¹			
Клінічний огляд та анамнез	+	+	+	+	+	+		+	
Лабораторні дослідження									
Загальний аналіз крові та диференціальний аналіз	+	+	+	+	+ ³	+ ⁴	+ ⁵		
Субпопуляції лімфоцитів ⁶					+	(+)			
АЛТ, АСТ, ГГТ	+	+	+	+	+	+			
Креатинін	+	+	+	+	+	+			
Електроліти (К, Na, Cl)	+	+	+	+	+	+			
Протеїнурія	+	+	+	+	+	+			
С-реактивний білок	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)			
Загальний аналіз сечі	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)			
Тест на вагітність	+	+	+	+	+	+			
Виявлення інфекцій									
Серологічне тестування на антитіла до гепатиту В і С	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)			
Серологічний аналіз на ВІЛ8	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)			
Тест на туберкульоз ⁹	+	+	+	+	+	+			
Функціональна діагностика та візуалізація, інше									
МРТ головного мозку	+	+	+	+	+	+			(+)
Прискорена елімінація		(+)							
Навчання пацієнтів та отримання письмової згоди	+	+	+	+	+	+			

Зазначені мінімальні періоди очікування стосуються переключення пацієнтів з активністю захворювання або очікуваною високою активністю захворювання.

***Ритуксимаб не зареєстрований для медичного застосування при розсіяному склерозі.**

¹Або до зменшення специфічних ефектів терапії.

²Один місяць за умови прискореної елімінації з холестираміном.

³Регулярний аналіз крові протягом принаймні 5 років після припинення терапії кладрибіном.

⁴Обов'язковий контроль тромбоцитів до 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

⁵Через рік кожні 3–6 місяців.

⁶CD4+ Т-клітини, CD8+ Т-клітини, CD19+ В-клітини.

⁷Обов'язковий моніторинг креатиніну протягом 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

⁸Потрібна окрема письмова інформована згода пацієнта.

⁹Якщо в анамнезі є підозра на туберкульоз або підвищений індивідуальний ризик. При позитивному результаті дослідження — уточнення реактивації туберкульозу за допомогою рентгенографії грудної клітки тощо.

Фінголімод

	До початку терапії						Під час терапії				
	Попереднє лікування						Через 2 тижні	Через 4 тижні	Кожні 3 місяці	Кожні пів року	Щорічно
	Раніше неліковані пацієнти; глатирамеру ацетат, бета-інтерферони, диметилфумарат	Озанімод, інші S1P-модулятори	Терифлуномід	Азагіопрін, метотрексат, мітоксантрон	Кладрибін	Окрелізумаб, ритуксимаб*, офатумумаб, алемтузумаб	Одночасне застосування імунотерапевтичних лікарських засобів з фінголімодом суворо протипоказано. Лікування загострень відповідно до рекомендацій (включаючи будь-яку необхідну терапію, наприклад плазмаферез) відбувається на фоні продовження прийому фінголімоду				
Період очікування	Немає ¹	4–6 тижнів ¹	≥ 4 тижні ^{1, 2}	≥ 3 міс. ¹	≥ 6 міс. ¹	≥ 6–12 міс. ¹					
Клінічний огляд та анамнез	+	+	+	+	+	+			+		
Лабораторні дослідження											
Загальний аналіз крові та диференціальний аналіз	+	+	+	+	+ ³	+ ⁴	+	+	+	+	
Субпопуляції лімфоцитів ⁵					+	+					
ШОЕ	+	+	+	+	+	+					
АЛТ, АСТ, ГГТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Креатинін						+ ⁶					
Тест на вагітність	+	+	+	+	+	+					
Виявлення інфекцій											
Серологічне тестування на антитіла до гепатиту В і С	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)					
Серологічний аналіз на ВІЛ ⁷	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)					
Тест на туберкульоз ⁸	+	+	+	+	+	+					
Серологічний аналіз на VZV	+	+	+	+	+	+					
Функціональна діагностика та візуалізація, інше											
Дерматологічне обстеження	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)					(+)
Офтальмологічне обстеження	+ ⁹	+ ⁹	+ ⁹	+ ⁹	+ ⁹	+ ⁹			+		
Контроль артеріального тиску	+ ¹⁰	+ ¹⁰	+ ¹⁰	+ ¹⁰	+ ¹⁰	+ ¹⁰			(+)	(+)	
Доступна ЕКГ (< 1 тижня)	+	+	+	+	+	+					
Безперервна реєстрація ЕКГ протягом 6 годин після прийому першої дози	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)					
МРТ головного мозку	+	+	+	+	+	+					(+)
Прискорена елімінація			+								
Навчання пацієнтів та отримання письмової згоди	+	+	+	+	+	+					

Зазначені мінімальні періоди очікування стосуються переключення пацієнтів з активністю захворювання або очікуваною високою активністю захворювання.

*Ритуксимаб не зареєстрований для медичного застосування при розсіяному склерозі.

¹Або до зменшення специфічних ефектів терапії.

²Один місяць за умови прискореної елімінації з холестираміном.

³Регулярний аналіз крові протягом принаймні 5 років після припинення терапії кладрибіном.

⁴Обов'язковий контроль тромбоцитів до 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

⁵CD4+ Т-клітини, CD8+ Т-клітини, CD19+ В-клітини.

⁶Обов'язковий моніторинг креатиніну протягом 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

⁷Потрібна окрема письмова інформована згода пацієнта.

⁸Якщо в анамнезі є підозра на туберкульоз або підвищений індивідуальний ризик. При позитивному результаті дослідження – уточнення реактивації туберкульозу за допомогою рентгенографії грудної клітки тощо.

⁹У пацієнтів з підвищеним ризиком макулярного набряку (пацієнти з цукровим діабетом або з увеїтом).

¹⁰До та протягом 6 годин після застосування першої дози фінголімоду.

Глатирамеру ацетат

	До початку терапії							Під час терапії	
	Попереднє лікування							Кожні 3 місяці	Щорічно
	Раніше не ліковані пацієнти; бета-інтерферони, диметилфумарат	Терифлуномід	Фінголімод, озанімод	Азагіопрін, метотрексат, циклоспорин А, мітоксантрон	Кладрибін	Окрелізумаб, ритуксимаб*, офатумумаб, алемтузумаб	Лікарські засоби, що вивчаються в рамках клінічних досліджень	Одночасне застосування імунотерапевтичних лікарських засобів з глатирамеру ацетатом суворо протипоказано. Лікування загострень відповідно до рекомендацій (включаючи будь-яку необхідну терапію, наприклад плазмаферез)	
Період очікування	Немає ¹	≥ 4 тиж-ні ^{1,2}	≥ 4 тижні ¹	≥ 3 міс. ^{1,3}	≥ 6 міс. ¹	≥ 6–12 міс. ¹	Немає даних ¹		
Клінічний огляд	+	+	+	+	+	+	+	+	
Лабораторні дослідження									
Загальний аналіз крові та диференціальний аналіз	+	+	+	+	+ ³	+ ⁴	+	(+) ⁵	
Субпопуляції лімфоцитів ⁶					+	(+)			
АЛТ, АСТ, ГГТ, білірубін	+	+	+	+	+	+	+	(+) ⁵	
Креатинін	+	+	+	+	+	+ ⁷	+	(+) ⁵	
ШКФ	+	+	+	+	+	+	+	(+) ⁵	
Загальний аналіз сечі	+	+	+	+	+	+	+		
Тест на вагітність	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		
Функціональна діагностика та візуалізація, інше									
МРТ головного мозку	+	+	+	+	+	+	+		(+)
Прискорена елімінація		(+)							
Навчання пацієнтів та отримання письмової згоди	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		

Зазначені мінімальні періоди очікування стосуються переключення пацієнтів з активністю захворювання або очікуваною високою активністю захворювання.

***Ритуксимаб не зареєстрований для медичного застосування при розсіяному склерозі.**

¹Або до зменшення специфічних ефектів терапії.

²Один місяць за умови прискореної елімінації з холестираміном.

³Регулярний аналіз крові протягом принаймні 5 років після припинення терапії кладрибіном.

⁴Обов'язковий контроль тромбоцитів до 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

⁵Через рік кожні 6–12 місяців.

⁶CD4+ Т-клітини, CD8+ Т-клітини, CD19+ В-клітини.

⁷Обов'язковий моніторинг креатиніну протягом 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

Бета-інтерферони

	До початку терапії							Під час терапії		
	Попереднє лікування							Через місяць	Кожні 3 місяці	Щорічно
	Раніше неліковані пацієнти; глатирамеру ацетат, диметилфумарат	Терифлуномід	Фінголімод, озанімод	Азатиоприн, метотрексат, циклоспорин А, мітоксантрон	Кладрибін	Окрелізумаб, ритуксимаб*, офатумумаб, алемтузумаб	Лікарські засоби, що вивчаються в рамках клінічних досліджень	Однчасне застосування імунотерапевтичних лікарських засобів з бета-інтерфероном суворо протипоказано. Лікування загострень відповідно до рекомендацій (включаючи будь-яку необхідну терапію, наприклад плазмаферез)		
Період очікування	Немає ¹	≥ 4 тижні ^{1,2}	≥ 4 тижні ¹	≥ 3 міс. ^{1,3}	≥ 6 міс. ¹	≥ 6–12 міс. ¹	Немає даних ¹			
Клінічний огляд	+	+	+	+	+	+	+		+	
Лабораторні дослідження										
Загальний аналіз крові та диференціальний аналіз	+	+	+	+	+ ³	+ ⁴	+	(+)	(+) ⁵	
Субпопуляції лімфоцитів ⁶					+	(+)				
АЛТ, АСТ, ГГТ, білірубін	+	+	+	+	+	+	+	(+)	(+) ⁵	
Креатинін	+	+	+	+	+	+ ⁷	+	(+)	(+) ⁵	
ШКФ	+	+	+	+	+	+	+	(+)	(+) ⁵	
Загальний аналіз сечі	+	+	+	+	+	+	+			
Тест на вагітність	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)			
Функціональна діагностика та візуалізація, інше										
МРТ головного мозку	+	+	+	+	+	+	+			(+)
Прискорена елімінація		(+)								
Навчання пацієнтів та отримання письмової згоди	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)			

Зазначені мінімальні періоди очікування стосуються переключення пацієнтів з активністю захворювання або очікуваною високою активністю захворювання.

*Ритуксимаб не зареєстрований для медичного застосування при розсіяному склерозі.

¹Або до зменшення специфічних ефектів терапії.

²Один місяць за умови прискореної елімінації з холестираміном.

³Регулярний аналіз крові протягом принаймні 5 років після припинення терапії кладрибіном.

⁴Обов'язковий контроль тромбоцитів до 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

⁵Через рік кожні 6–12 місяців.

⁶CD4+ Т-клітини, CD8+ Т-клітини, CD19+ В-клітини.

⁷Обов'язковий моніторинг креатиніну протягом 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

Окрелізумаб

	До початку терапії								Під час терапії							
	Попереднє лікування								Перед кожної інфузією	Під час інфузії	Після інфузії	Через 1 міс.	Кожні 3 міс.	Кожні 6 міс.	Щорічно	
	Раніше не ліковані пацієнти; глатирамеру ацетат, бета-інтерферони, диметилфумарат	Терифлунолід	Фінголімод, осанімод	Азапіоприн, метотрексат, циклоспорин А, циклофосфамід, мітоксантрон	Кладрибін	Ритуксимаб*, офатумумаб	Алемтузумаб	Лікарські засоби, що вивчаються в рамках клінічних досліджень	Одночасне застосування імунотерапевтичних та хіміотерапевтичних лікарських засобів з окрелізумабом суворо протипоказано. Лікування загострень відповідно до рекомендацій (включаючи будь-яку необхідну терапію, наприклад плазмаферез)							
Період очікування	Немає ¹	≥ 4 тижні ^{1,2}	≥ 4 тижні ¹	≥ 3 міс. ^{1,3}	≥ 6 міс. ¹	≥ 6 міс. ¹	≥ 6–12 міс. ¹	≥ 5 періодів напіввиведення з плазми ¹								
Метилпреднізолон 100 мг внутрішньовенно									+							
H1+H2-блокада (наприклад, диметинден і ранітидин)									+	+						
Жарознижувальні засоби									(+)	(+)						
Документація вітальних параметрів кожні 30 хв									(+)	(+)						
Спостереження після інфузії (≥ 1 год)											+					
Засоби та навчений персонал для лікування невідкладних станів									+	+	+					
Доступ до інтенсивної терапії при лікуванні в домашніх умовах									+	+	+					
Клінічний огляд	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+ ⁴			
Лабораторні дослідження																
Загальний аналіз крові та диференціальний аналіз	+	+	+	+ ⁵	+ ⁶	+	+ ⁷	+	+					+		
IgG сироватки крові	+	+	+	+	+	+	+	+	+						+ ⁸	
Субпопуляції лімфоцитів ⁹	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)					(+)		
C-реактивний білок	+	+	+	+	+	+	+	+	+							
Загальний аналіз сечі	+	+	+	+	+	+	+	+	+							
Тест на вагітність	+	+	+	+	+	+	+	+	+							
Виявлення інфекцій																
Серологічне тестування на антитіла до гепатиту В і С	+	+	+	+	+	+	+	+								

Закінчення таблиці

АЛТ, АСТ, ГГТ, білірубін	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)								
Креатинін, загальний білок, протеїнурія, кліренс креатиніну/ШКФ	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)								
Субпопуляції лімфоцитів ⁵	(+)	(+)	(+)	+	(+)				(+)				(+)
IgG сироватки крові	+	+	+	+	+								+
IgM сироватки крові	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)								(+)
С-реактивний білок	+	+	+	+	+								
Загальний аналіз сечі	+	+	+	+	+								
Тест на вагітність (плюс постійна контрацепція)	+	+	+	+	+								
Виявлення інфекцій													
Серологічне тестування на анти-тіла до гепатиту В і С ⁶	+	+	+	+	+								
Серологічний аналіз на ВІЛ ⁷	+	+	+	+	+								
Тест на туберкульоз ⁸	+	+	+	+	+								
Серологічний аналіз на VZV	+	+	+	+	+								
Статус вакцинації													
Вакцинація та ревакцинація, рекомендована Постійною комісією з вакцинації (STIKO) ⁹	+	+	+	+	+								
Вакцинація проти VZV ¹⁰	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)								
Функціональна діагностика та візуалізація													
Ехокардіографія				+ ¹¹									
МРТ головного мозку ¹²	+	+	+	+	+								(+)
МРТ спинного мозку	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)								
Прискорена елімінація			+										
Навчання пацієнтів та отримання письмової згоди	+	+	+	+	+								

Зазначені мінімальні періоди очікування стосуються переключення пацієнтів з активністю захворювання або очікуваною високою активністю захворювання.

***Ритуксимаб не зареєстрований для медичного застосування при розсіяному склерозі.**

¹Або до зменшення специфічних ефектів терапії.

²Один місяць за умови прискореної елімінації терифлуноміду із застосуванням холестираміну.

³Регулярний аналіз крові протягом принаймні 5 років після припинення терапії кладрибіном.

⁴Обов'язковий контроль тромбоцитів до 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

⁵Імунограма з кількісним визначенням CD19+ В-клітин, а також CD4+ і CD8+ Т-клітин, В-клітин і NK-клітин має бути задокументована перед першим введенням як базове значення, через 3 місяці після першого введення і в подальшому — щорічно.

⁶Принаймні тести на поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) і на ядерні антитіла гепатиту В (HBc-Ab).

⁷Потрібна окрема письмова інформована згода пацієнта.

⁸Якщо в анамнезі є підозра на туберкульоз або підвищений індивідуальний ризик. При позитивному результаті дослідження — уточнення реактивації туберкульозу за допомогою рентгенографії грудної клітки тощо.

⁹Вакцинація живими або живими ослабленими вакцинами повинна бути завершена щонайменше за 4 тижні до початку лікування. Щеплення живими вакцинами або живими ослабленими вакцинами проти-показане під час лікування офатумумабом і може проводитися лише після повного відновлення В-клітин.

¹⁰У серонегативних до VZV пацієнтів слід обирати живу вакцину, а у серопозитивних до VZV пацієнтів — інактивовану вакцину (щеплення має бути завершено щонайменше за 4 тижні до першого введення офатумумабу).

¹¹Тільки у разі попереднього лікування мітоксантроном.

¹²За необхідності можна використовувати контрастну речовину.

Терифлуномід

	До початку терапії						Під час терапії				
	Попереднє лікування						Щомісяця	Кожні 2 місяці	Кожні 3 місяці	Кожні пів року	Щорічно
	Раніше не ліковані пацієнти; глати-рамеру ацетат, бета-інтерферони, диметилфумарат	Фінголімод, озанімод	Азатиоприн, меготрєксат, мітоксантрон	Кладрибін	Окрелізумаб, ритуксимаб*, офатумумаб, алемтузумаб	Лікарські засоби, що вивчаються в рамках клінічних досліджень	Одночасне застосування імунотерапевтичних лікарських засобів з терифлуномідом суворо протипоказано. Лікування загострень відповідно до рекомендацій (включаючи будь-яку необхідну терапію, наприклад плазмаферез) відбувається на фоні продовження прийому терифлуноміду				
Період очікування	Немає ¹	≥ 4 тижні ¹	≥ 3 міс. ¹	≥ 6 міс. ¹	≥ 6–12 міс. ¹	≥ 2–6 міс. ¹					
Клінічний огляд та анамнез	+	+	+	+	+	+	Ц	+ ²	+ ³		
Лабораторні дослідження											
Загальний аналіз крові та диференціальний аналіз	+	+	+	+ ⁴	+ ⁵	+		+ ⁶	+ ⁷		
Субпопуляції лімфоцитів ⁸			(+)	+	(+)						
АЛТ, АСТ, ГГТ, білірубін	+	+	+	+	+	+	+ ^{6,9}	+ ^{7,9}			
Загальний білок, креатинін	(+)	(+)	(+)	(+)	+ ¹⁰	(+)					
Ліпаза, амілаза	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)					
Тест на вагітність	+	+	+	+	+	+					
Виявлення інфекцій											
Серологічне тестування на антитіла до гепатиту В і С	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)					
Серологічний аналіз на ВІЛ ¹¹	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)					
Тест на туберкульоз ¹²	+	+	+	+	+	+					
Функціональна діагностика та візуалізація, інше											
Контроль артеріального тиску	+	+	+	+	+	+				+	
МРТ головного мозку	+	+	+	+	+	+					(+)
Навчання пацієнтів та отримання письмової згоди	+	+	+	+	+	+					

Зазначені мінімальні періоди очікування стосуються переключення пацієнтів з активністю захворювання або очікуваною високою активністю захворювання.

***Ритуксимаб не зареєстрований для медичного застосування при розсіяному склерозі.**

¹Або до зменшення специфічних ефектів терапії.

²У перший рік.

³Після першого року.

⁴Регулярний аналіз крові протягом принаймні 5 років після припинення терапії кладрибіном.

⁵Обов'язковий моніторинг тромбоцитів до 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

⁶У перші 6 місяців.

⁷Після 6-го місяця.

⁸CD4+ Т-клітини, CD8+ Т-клітини, CD19+ В-клітини.

⁹Початково слід визначати АЛТ та ГГТ, надалі — лише АЛТ.

¹⁰Обов'язковий моніторинг креатиніну протягом 4 років після останньої інфузії алемтузумабу.

¹¹Потрібна окрема письмова інформована згода пацієнта.

¹²Якщо в анамнезі є підозра на туберкульоз або підвищений індивідуальний ризик. При позитивному результаті дослідження — уточнення реактивації туберкульозу за допомогою рентгенографії грудної клітки тощо.

Стандартизований контрольний список для запитань щодо симптомів РС

Симптом	Так/Ні	Терапія	Коментар
Обмеження рухливості/парези			
Спастичність/нічні спазми			
Атаксія/тремор			
Порушення дрібної моторики			
Порушення рівноваги			
Втома			
Порушення сну			
Феномен Утхоффа			
Когнітивні розлади			
Депресія			
Порушення випорожнення сечового міхура			
Імперативні позиви до сечовипускання/нетримання			
Дисфункція кишечника			
Статева дисфункція			
Інші вегетативні розлади			
Порушення чутливості			
Біль/парестезії			
Порушення зору			
Окорухові розлади			
Дизартрія			
Дисфагія			
Епілептичні напади			
Інші пароксизми			
Різне			

Список літератури

1. *Діагностика та терапія розсіяного склерозу, розладів спектру оптиконевромієліту та захворювань, пов'язаних з антитілами до мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну. Німецьке товариство неврології — 2023 (Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assozierte Erkrankungen. https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050l_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assozierte-Erkrankungen_2023-04_01.pdf).*

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29 березня 2002 року № 117 «Про впровадження випуску Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я».

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982.

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09 квітня 2013 року № 286 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при органічних ураженнях головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями».

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 червня 2023 року № 1002 «Про затвердження п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

Отримано/Received 10.10.2024

Рецензовано/Revised 20.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 01.12.2024 ■

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; <https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>
- Natalia Voloshyna, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of autoimmune and degenerative disease of nervous system and multiple sclerosis, Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: proapril@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0003-0896-1164>
- Viktorija Gryb, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: gmne@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6111-7921>
- Oksana Gulenko, Head of the Department of Standardization of Medical Care, State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: gulenko@dec.gov.ua
- Oleksandr Kalbus, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 1798_010@email.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0796-4825>
- Tetiana Kobys, Head of the Department of Demyelinating Diseases of the Nervous System, KNP "Kyiv City Clinical Hospital 4" of the executive body of the Kyiv City Council of the Kyiv City State Administration, Kyiv, Ukraine; e-mail: tkobys@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4338-9397>
- Oksana Kopchak, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation, Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.kopchak@kmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2666-0616>
- Dmytro Mankovskiy, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mds.anest7777@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7633-2648>
- Gennadiy Moskovko, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: mosk6565@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8349-8865>
- Tetiana Muratova, MD, DSc, PhD, Professor, Center for Reconstruction and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: muratova.od@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8090-7363>
- Olena Mialovytska, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: salyuk@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5382-0032>
- Oksana Nazar, Head of the Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: kaf.childneuro@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3496-1611>
- Vadym Pashkovskiy, Head of the Neurology Department 1, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: vadim.pashkovsky@gmail.com
- Olga Protsiuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine and Outpatient Polyclinic Care, Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5038-3375>
- Larysa Sokolova, MD, DSc, PhD, Professor of Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: larysa.i.sokolova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3898-3757>
- Tetiana Slobodin, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Neurology 1, Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tslobodin@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4329-4590>
- Svitlana Shkrobot, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: edinakg140@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5115-0207>
- Olga Shulga, DSc, Professor, Head of the Neurology Department, Volyn Regional Clinical Hospital of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine; e-mail: shulgaolga@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4513-9028>

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, N.P. Voloshyna², V.A. Hryb³, O.I. Gulenko⁴, O.I. Kalbus⁵, T.O. Kobys⁶, O.O. Kopchak⁷, D.S. Mankovskiy⁸, G.S. Moskovko⁹, T.M. Muratova¹⁰, O.A. Mialovytska¹¹, O.V. Nazar¹², V.I. Pashkovskiy¹³, O.V. Protsiuk¹², L.I. Sokolova⁸, T.M. Slobodin¹², S.I. Shkrobot¹⁴, O.D. Shulga¹⁵

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

⁴State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

⁶MNPE "Kyiv City Clinical Hospital 4" of the Executive Body of the Kyiv City Council of the Kyiv City State Administration, Kyiv, Ukraine

⁷Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

⁸Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁹Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

¹⁰Center for Reconstruction and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

¹¹Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

¹²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

¹³Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

¹⁴I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

¹⁵Volyn Regional Clinical Hospital of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

Multiple sclerosis: peculiarities of providing high-quality medical care to patients in the realities of Ukraine

Abstract. Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune inflammatory disease of the central nervous system, which is one of the most common causes of progressive disability among young people. This disease significantly affects the quality of life of patients and their families and is also accompanied by significant economic costs. Early diagnosis and early initiation of treatment of patients with MS help prevent the development of exacerbations, disability, premature death and improve quality of life. Today, awareness of MS has increased, more effective methods of diagnosis and therapy of patients with MS have become available.

This has led to a reduction in the diagnostic delay between the detection of symptoms and making a reliable diagnosis, as well as to the postponement of severe disability. Multidisciplinary cooperation of specialists at all levels of medical care and close cooperation between the doctor and the patient is essential for optimal clinical management. The article systematizes current knowledge on the main approaches to the diagnosis and treatment of patients with MS in Ukraine.

Keywords: multiple sclerosis; diagnosis; treatment; disease-modifying therapy

UDC 616-001.32-001.45-007.286-06:616.833-009.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.8.2024.1131>B. V. Zadorozhna¹, A. I. Bohdan²¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine²Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine

Neuropathic postamputation residual limb pain after combat trauma: an evidence-based review of diagnosis and injection therapy

Abstract. Background. The devastating nature of the russian-Ukrainian war has led to a dramatic increase in the incidence of limb amputations. The purpose was to analyze the available medical literature concerning neuropathic postamputation residual limb pain and injection therapy. **Materials and methods.** A comprehensive literature search of electronic databases MEDLINE/PubMed, Embase, and Scopus was conducted to identify primary studies. The evidence-based review was reported in accordance with the critical evaluation of published articles, PRISMA, and OCEBM. A total of 64 publications were included in the final quantitative analyses. **Results.** The estimated prevalence of residual limb pain after combat traumatic amputations is higher (61 %) than due to general diseases or civilian injuries (22–27 %). Recent Ukrainian data (63.6 %) correspond to this pooled combat-related residual limb pain prevalence. Pro-inflammatory mediators and symptomatic neuromas are determined to make significant contribution to the peripheral mechanisms of postamputation neuropathic pain. Given the distinct nature of combat trauma, further research of military populations is needed. Ultrasound-guided alcohol injections and radiofrequency ablation of neuromas have comparable efficacy profiles in the treatment for neuropathic residual limb pain. **Conclusions.** A standardized approach to the terminology and diagnosis of postamputation pain is essential for producing high-quality research. The injection therapy of symptomatic terminal neuromas is promising; however, given the insufficient number of high-quality studies including homogeneous groups of patients after amputations, further analysis of the pharmacological agent effectiveness is required.

Keywords: postamputation pain; neuropathic residual limb pain; stump pain; injection therapy; symptomatic neuroma; combat trauma

Introduction

The devastating nature of the full-scale russian-Ukrainian war has led to a dramatic increase in the incidence of limb amputations. Combat trauma, characterized by primary bacterial contamination, often results in massive tissue damage and limb loss [1]. Postamputation pain is one of the burdensome consequences of amputation for the patient. The prevalence is high — more than 60 % of individuals who have undergone amputation surgery experience residual limb pain [2]. Given the young age and pre-injury health status of military personnel, neuropathic pain after amputations, which is often refractory to standard treatment, impedes re-

turn to daily activities and carries additional traumatization of mental health [3].

The absence of established clinical guidelines for post-amputation pain management in Ukraine, similar to many European countries [4], suggests an active search for effective therapeutic strategies.

Distinguishing neuropathic residual limb pain (NRLP) from other postamputation pain types [5] is important. Symptomatic terminal neuromas, which are its most common cause [6], are determined as one of the main reasons for prosthesis rejection, prosthesis correction, and revision surgery [4].

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

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

Для кореспонденції: Богдан Анастасія Іванівна, невролог, старший лейтенант медичної служби, відділення неврології, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, вул. Личаківська, 26, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nasfuror@gmail.com; тел.: +380 (93) 290-28-14

For correspondence: Anastasiya Bohdan, MD, Neurologist, First Lieutenant of the Medical Service, Neurology Department, Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lychakivska st., 26, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nasfuror@gmail.com; phone: +380 (93) 290-28-14

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

Clinical trials using systemic medications for the neuropathic pain treatment, such as gabapentinoids [7], ketamine [8], and some antiepileptic drugs [3], have demonstrated poor long-term effect on postamputation pain reduction so far. Amputation stump surgeries are associated with high direct and indirect cost expenses [4], additional surgical traumatization. This prompted us to analyze the effectiveness of symptomatic neuroma injection therapy. Verification of the optimal and selective injection treatment for immediate cause of residual limb pain is extremely relevant and necessary for mass combat casualties management.

Materials and methods

The evidence-based review was reported in accordance with the critical evaluation of published articles and PRISMA standards using comparative analysis [9, 10]. The search strategy included the use of the PICO structure, especially to review treatment methods: P — military, veterans or general population, I — injections, C — no comparison, O — neuropathic postamputation pain, residual limb pain, neuropathic pain or neuroma. A comprehensive literature search of electronic databases MEDLINE/PubMed, Embase, and Scopus was conducted to identify primary studies without publication date restrictions.

Observational, randomized, non-randomized, cohort, cross-sectional studies, clinical cases, clinical series, systematic reviews and meta-analyses were investigated with an emphasis on comparing the characteristics of traumatic amputations in combat and civilian settings, the minimally invasive treatment effectiveness. The study included only articles published in English and Ukrainian. Studies evaluating solely phantom pain or somatic post-amputation pain, neuroma-in-continuity, other neuropathic pain above the amputation level, non-limb amputations, duplicates, short reports and editorial comments were excluded. Due to the lack of high-quality studies on this topic, in particular concerning combat trauma, heterogeneous tools for assessing neuropathic stump pain, involving patients with various amputation etiologies, an evidence-based literature review was performed, rather than a systematic review.

The search revealed 224 articles that met the inclusion criteria. A total of 64 publications were included in the final quantitative analyses after applying exclusion criteria and detailed revision. The level of evidence (LoE) of injection therapy studies was determined according to the Oxford Center for Evidence Based Methodology [11].

Results

The definition of neuropathic residual limb pain

During the large-scale wars of recent decades, the terminology of postamputation pain has changed along with understanding of its mechanisms. The most recent approach to the postamputation pain and definitions of its types is shown in Table 1.

To date, postamputation pain is distinguished into residual limb pain, which is divided into neuropathic and somatic phenotypes, phantom pain, and phantom sensations.

Neuropathic residual limb pain is stump pain, the central pathogenetic link of which is symptomatic neuromas, and is a common debilitating complication of amputation surgery [13, 14].

Table 1. Current concepts and terminology of postamputation pain types

Residual limb pain	Spontaneous (continuous or paroxysmal) or evoked pain perceived as originating in the residual limb. The term also includes stump pain and pain unrelated to amputation
Stump pain	Spontaneous (continuous or paroxysmal) or evoked pain perceived as originating in the amputation stump. Causes: terminal neuroma, muscles, bone stump
Phantom limb pain	Spontaneous (continuous or paroxysmal) or evoked pain perceived as originating in the missing part of the limb
Phantom sensation	Any sensations in the missing part of the limb

Note: modified from Edwards et al., 2014 [12]

Neuropathic pain is defined as “pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system” according to the International Association for the Study of Pain [15]. Buchheit et al. proposed the Duke-PAPA diagnostic algorithm specifically for postamputation pain and used it to group injured military veterans after combat conflicts into diagnostic subgroups in the VIPER research [5]. This algorithm takes into account the main causes of neuropathic pain after traumatic amputations (Table 2).

Table 2. Etiological classification of residual limb pain

Residual limb pain			
Somatic phenotype	Neuropathic phenotype		
	Symptomatic neuroma	Complex regional pain syndrome	Mosaic neuralgia

Note: modified from Buchheit et al., 2016 [5].

This study revealed that the distribution of pain etiology among patients with postamputation residual limb pain was as follows: symptomatic neuroma — 50 %, somatic pain, which is equivalent to nociceptive pain, — 41 %, and complex regional pain syndrome — 20 %. Notably, all individuals of the latter group were diagnosed with sensitized neuromas as well. Patients who had clear signs of neuropathic pain, but could not be classified as having either painful neuromas or complex regional syndrome were diagnosed with mosaic neuralgia.

The relationship between phantom and neuropathic stump pain

Neuropathic residual limb pain and phantom pain are closely related. Some studies revealed that from 60 to 95 % of patients with neuropathic stump pain also experience phantom pain [16–18]. Buchheit et al. were the first to highlight

the higher frequency of this combination in patients with combat trauma-related amputations [5]. This observation can be explained by the common peripheral trigger of post-amputation pain — terminal neuromas. A significant reduction in the phantom pain intensity after peripheral nerve block with lidocaine [19] also confirms the strong contribution of symptomatic neuromas in the pathogenesis of this postamputation pain type and prompts studying advanced local therapeutic strategies for the comprehensive treatment of amputees.

Epidemiological features of neuropathic residual limb pain after combat trauma

Meta-analysis by Evans et al., including 20 clinical studies from 1985 to 2020 and a total of 1347 patients with various amputation etiologies, reported that the average residual limb pain prevalence after 1 week, 1 month, 3 months, 6 months, 1 year, and 2 years after amputation was 50, 11, 23, 27, 22, and 24 %, respectively [6]. Moreover, 14.2 % of individuals still suffer from persistent and severe stump pain even 7 years after the initial amputation surgery [17].

When analyzing exclusively military service members with postamputation residual limb pain, an increased frequency of clinically significant pain was demonstrated — 60 % of 14,000 patients [2]. They were injured in several major military conflicts: OIF/OEF (2001–2015), the Iran-Iraq War (1980–1988), the Vietnam War (1955–1975), Falklands War (1982) and two World Wars (1914–1918 and 1939–1945) [2].

According to our latest research, the neuropathic residual limb pain prevalence following combat-related amputations amid war in Ukraine is 63.6 % (41.1 % — neuropathic stump pain, 22.5 % — combination of painful neuroma and somatic pain) [20].

Pathophysiology

Despite the high incidence of neuropathic postamputation pain, the exact mechanisms underlying its formation are still not fully understood.

Several mechanisms, including both the peripheral and the central nervous system, have been identified to contribute to neuropathic pain pathophysiology, [21] but this does not explain why it is observed in selective patients, despite the same etiology [21, 22].

Changes in the somatosensory system along the neural axis (deafferentation, peripheral and central sensitization) after nerve transection contribute to the development and maintenance of pain perception. In addition, many literature data suggest that the cortical reorganization in the exact brain area, which represents the amputated limb, plays an important role in the neurobiology of phantom limb pain as well as neuropathic stump pain [23–25].

Maladaptive alterations in primary afferent neurons, processes of which form a neuroma, disrupt the transmission of signals from the affected peripheral nerves to their targets — second order neurons. These changes consist in the molecular rearrangement of sodium-ion channels and protein receptors on the dendrites and axons surfaces followed by hyperexcitability and ectopic impulsing of terminal

neuroma, as well as posterior root ganglia [26, 27]. In turn, altered afferent signals are amplified by various central sensitization mechanisms [28].

Freeman et al. indicated a moderate correlation between the degree of peripheral nerve damage during surgery or trauma and the severity of chronic neuropathic pain [29].

Factors of postamputation neuropathic pain formation

The neuropathic residual limb pain severity depends on the etiology of the amputation and is more severe after the upper limb amputation than the lower ones. The strongest pain is observed among patients who had sustained amputation surgery due to cancer and trauma, while patients with vascular pathology report less severe pain [6]. Stump pain and phantom pain can occur independently or simultaneously in the early postoperative or posttraumatic period. However, neuropathic residual limb pain is usually more intense than phantom one [30].

At least two studies have revealed that the more proximal amputation level correlates with higher neuropathic stump pain rate [25, 31]. The presence of preamputation chronic pain is also a positive predictor of postamputation residual limb pain [25]. It is hypothesized that alterations of the sensory cortex excitability and the suppression of inhibitory mechanisms at both spinal and supraspinal levels, arising from prolonged pathological stimuli prior to surgery, underlie central sensitization and persistent neuropathic pain following amputation [32]. Some metabolic factors reduce the likelihood of symptomatic terminal neuromas formation, such as elevated blood sugar [31, 33], creatinine, and hypothyroidism [31].

Movement sensation in the missing limb and positive response to previous treatment appeared to be a protective factor for both phantom limb and neuropathic residual limb pain [25].

Diagnosis of neuropathic residual limb pain

Neuropathic stump pain is described by patients as burning, pressing, shooting, throbbing, stabbing, similar to an electric shock sensation that is evoked by light touch or exposure to cold. Patients may also notice non-painful sensations like numbness or tingling [34]. Neurological examination reveals areas of sensitivity disorders, such as hyperalgesia, hypoesthesia, and allodynia in the nerve dermatomes, which are combined complaints indicating the neuropathic pain nature [35]. Several validated screening tools (questionnaires) assist to more accurately identify patients with neuropathic residual limb pain [15]. These include the LANSS and S-LANSS [36], the neuropathic pain questionnaire [37], the painDETECT [38], Douleur Neuropathique en 4 questions [39], and a few others.

In addition to history and neurological examination, Tinel's test is most often referred to as the diagnostic sign of symptomatic neuromas [35]. It is considered positive when light tapping in the area of the suspected neuroma causes paresthesia or pain reproduction in the area of exact nerve innervation. However, the absence of this sign does not exclude symptomatic terminal neuroma, due to its possible deep location [35].

To establish the definite diagnosis, the neurological examination must be supported by objective evidence of the nerve damage [15]. This can be achieved by surgical verification of nerve damage or visualization of the neuroma [29].

Most authors suggest that ultrasound is the first-line examination for neuroma detection and evaluation. Ultrasound of the amputation stump also provides information about the terminal neuroma involvement in scar tissue [40, 41], signs of inflammation and abscesses [30, 42]. Moreover, the sonographic Tinel's test can be performed to strengthen the evidence for the etiology of neuropathic postamputation pain [41, 43, 44]. On ultrasound imaging, neuromas can have a different appearance: mostly hypoechoic echotexture, "a fusiform mass with a radiating network of small neural structures or a cylindrical mass resembling a normal but swollen nerve" [35].

Magnetic resonance imaging (MRI) of the amputation stump can reveal terminal neuromas, inflammatory changes, seromas, accumulation of exudate, tumors or heterotopic ossification [30]. Computed tomography is considered less effective in neural structures imaging than MRI due to lower soft tissue resolution [35], but should be considered in patients with metal projectiles. Some authors suggest that MRI may be additionally useful in cases of uncertain diagnosis [45].

An elevated blood level of pro-inflammatory mediators, such as C-reactive protein, TNF- α , TNF- β , IL-8, SAA, Tie2, ICAM-1, is observed among patients with postamputation stump pain [22, 46]. Moreover, the pain severity correlates with their concentration in the blood and is negatively associated with IL-13, IL-2, Eotaxin-3 rate [46]. Recent research of neuroimmune component of neuropathic pain demonstrate that C-reactive protein is increased in the dorsal root ganglia in chronic constriction injury of sciatic nerve animal model and induces pain by activating Fc γ RI-related neuronal signaling [47]. Outcomes of the study that included 11 amputees demonstrated no association between skin biopsy levels of the pain biomarkers (IbA1, CGRP, substance P), and postamputation pain intensity [48]. However, patients with different amputation etiologies participated in this study, which probably affected the final results.

Treatment

Treatment for postamputation pain is usually started with systemic medications. Gabapentin and pregabalin are considered as first-line drugs to inhibit central sensitization by affecting calcium channels and reducing excess neurotransmitter release [49]. However, studies have shown that current antineuropathic drugs fail to provide satisfactory outcomes in postamputation pain treatment, and increasing their dosage causes adverse effects in patients [50].

Given the ineffectiveness of medication therapy, previous research paid attention to the percutaneous use of pharmacological agents for postamputation pain [51], or the non-selective administration of drugs intraosseously and epidurally, which was common in Ukraine [52].

With the evolution of the pathogenetic research of neuropathic residual limb pain, the focus of treatment strategies has shifted to more selective techniques, such as chemical

neurolysis, cryoneurolysis, and radiofrequency ablation (RA) of terminal neuromas (Table 3). Alcohol injections have a number of advantages compared to surgery like the absence of systemic side effects, relatively long-term efficacy, and the possible use on an outpatient basis [53, 54]. Steroid injections have been studied as a fairly successful method for reducing postamputation pain with a low complication rate in several randomized trials, especially in the earlier period after amputation (16.8 ± 14.3 months), but their long-term effect is controversial [55–57]. TNF blocker perineural injections have been reported to be effective in reducing stump and phantom pain in 5 of 6 patients at three-month follow-up [58], but this technique has not yet been studied in large, randomized trials. Thus, the above characteristics create an active search area for prolonging the analgesic effect.

The main mechanism of pain reduction used in radiofrequency ablation is the neuroma exposure to temperature above 80 °C [54, 63], in pulse radiofrequency ablation — about 42 °C [62]. In order to achieve the required coverage of the neuroma, the ablation probe is inserted at several angles from different accesses, applying high temperature for several minutes from each access, which may create conditions for an unpredictable destructive effect on healthy tissues. Nitrous oxide cooled to –70 °C is often used for cryoneurolysis [61]. An important disadvantage of thermal neurolysis is the need for expensive equipment and technical support.

Discussion

Nowadays, disparate clinical perception of clinical conditions, such as postamputation pain, neuropathic pain after amputation, terminal neuromas, is still a challenge in medical practice, which is gradually being solved by revising previous classifications and publication of new meta-analyses. The latest development of the ICD-11 presents a refined pain classification and provides tools to consider the specific etiology of postamputation stump pain. Chronic pain after amputation (MG30.21) in the category "Chronic postsurgical or posttraumatic pain" (MG30.2) is defined as pain that occurs or worsens after surgery and persists longer than the healing period, more than 3 months. However, the category description states that postamputation pain can often be neuropathic, but not always [64]. Since neuropathic residual limb pain stands at the overlap of the concepts and mechanisms of postsurgical pain, chronic peripheral neuropathic pain, and chronic pain after peripheral nerve injury, it is necessary to specialize the cause of neuropathic postamputation stump pain in order to separate it from the somatic phenotype. If postamputation pain definitely falls under the diagnostic criteria for neuropathic pain and its cause is identified, specific codes should be added to the underlying disease. Thus, we recommend adding the code NE85.3, responding to the category "Neuroma of amputation stump", MG30.04 — complex regional pain syndrome. The phantom limb syndrome code (8E43.00) is in another disease category. The ICD-11 hierarchical coding system allows to add such postcoordination entities to the diagnosis as the pain severity (mild — XS5D, moderate — XS9Q, and severe — XS2E) and the association with psychosocial factors.

In 2019, the American Pain Society combined both concepts of postsurgical pain and painful posttraumatic neuropathy into one category, persistent posttraumatic neuropathic pain [29]. The basic diagnostic criteria include the history of nerve injury or its surgical transection, pain duration for more than 3 months, neuroanatomical localization of positive and negative neurological symptoms limited to the innervated dermatome [29, 65].

The research outcomes reveal evidence of both common and different factors contributing to the manifestation of various postamputation pain types. Both neuropathic postamputation residual limb pain and phantom limb pain are variants of neuropathic pain, where different processes are en-

gaged to a different extent. The main emphasis for phantom pain is on central sensitization and reorganization, whereas peripheral changes predominate for neuropathic stump pain, in particular terminal neuroma formation, hyperalgesia, and allodynia [24, 25]. Recent studies that demonstrate the successful treatment of phantom pain with intraforaminal posterior root ganglia block [26] and perineural lidocaine injections have questioned the underestimated role of peripheral factors for this pain type as well [19]. Thus, the complexity of these pathophysiological mechanisms causes challenges in the assessment and classification of postamputation pain.

Moderate and severe residual limb pain or phantom pain, as opposed to actual limb loss, are the most important factors

Table 3. Efficacy of current injection therapy in the treatment for neuropathic postamputation residual limb pain

Injection method	Authors, publication date	Number of participants	Follow-up period, months	Main outcome	Level of evidence, comments
Alcohol	Lim et al., 2012 [53]	2	3	Pain reduction: case 1 — from 10 to 3, case 2 — from 8.5 to 4	LoE 5. Small sample size
Lidocaine-alcohol	Bohdan et al., 2024 [20]	32	6	DVPRS score reduced from 8.4 ± 3.6 to 2.3 ± 1.0 . Pain recurrence rate is 8.7 ± 3.3 %, which is lower than for simple neuroma rejection	LoE 3. Etiology of amputation — combat trauma
Alcohol + RA	Zhang et al., 2017 [54]	13	6	54 % of patients had a successful outcome after 1–3 alcohol injections, 46 % — after 2 RA (NRS score)	LoE 4. Amputation etiology is not reported
Steroid	Kesikburun et al., 2014 [57]	14	6	50 % of patients had successful outcome — VAS score reduced from 7.6 to 3.5	LoE 4. Lower limb amputation
Lidocaine-steroid/botulinum anatoxin A	Wu et al., 2012 [56]	14	6	NRLP decreased by 4.4 (1.5) points after botulinum anatoxin; by 2.8 (1.0) points after depo-medrol (VAS score)	LoE 3. Amputation etiology is not reported. Lower limb
Cryoablation	Neumann et al., 2008 [59]	10	12	7 patients had pain recurrence (three-step pain scale)	LoE 4
	Von Falck et al., 2022 [60]	7	27	VAS score reduced from 8.3 (5–10) to 3 (0–7)	LoE 4. Amputation etiology is not reported
	Ilfeld et al., 2023 [61]	No data	4	NRS score decreased by 0.5 (–0.5; 3.0) in phantom pain. No difference with placebo group	LoE 2. Different etiology, including military. Lower limb
Pulsed RA	Kim et al., 2014 [62]	1	6	VAS score reduced from 8–9 to 2–3 (4–5 with prosthesis)	LoE 5. Clinical case. Amputation etiology is not reported
RA + steroid	Pu et al., 2020 [63]	18	12	82.4 % of patients had NRLP decreased from 8.6 ± 1.0 to 2.2 ± 2.1 (NRS score)	LoE 3. Different etiology of amputation
Etanercept	Dahl et al., 2008 [58]	6	3	5 patients had NRS score reduction from 4.2 to 2 (from 7.5 to 3.5 with prosthesis)	LoE 4. Traumatic amputation, 4 — combat trauma

Notes: DVPRS — Defense and Veterans Pain Rating Scale; NRS — numeric rating scale; VAS — visual analog scale.

that impair patients' ability to perform daily activities and deal with simple tasks, and this factor strongly and negatively correlates with duration of prosthetic rehabilitation and social adaptation [17, 32, 63].

Traditionally, the mechanism of military injuries differs from that of civilian trauma. While blunt trauma is mostly encountered in the civilian setting, those casualties injured in military conflicts most often sustain complex blast or high-velocity penetrating injuries [66] followed by amputations. Gunshot wounds are characterized by a zone of a wound channel, a zone of contusion with primary traumatic tissue necrosis, and a molecular concussion zone [67].

When assessing the prevalence of residual limb pain due to amputation surgeries in civilian setting, we see that after 6 months it stabilizes at the level of about 20 % [6]; however, in combat trauma-related amputations, its prevalence is 60 % with an insignificant dependence on the postsurgical period (13 weeks — 50 years) [2]. This difference can be explained by a combination of surgical neural transection during amputation and the direct effect of the above gunshot wound factors, taking into account that the zone of molecular tissue concussion cannot be predicted during surgery in the early period of injury.

The main strategies to improve the treatment for neuropathic residual limb pain, relevant for war and mass combat casualties in Ukraine, are the simplification of the therapeutic procedure, the mitigation of the destructive pharmacological and thermal effect on the adjacent healthy tissues, the prolongation of the pain-free outcome, rational reduction of the treatment costs and consideration of combat trauma pathophysiology.

When analyzing injection therapy articles comparatively, only three included military patients, and one of them studied a homogeneous group of subjects after combat trauma. Given the low quality of research, it is impossible to identify the most effective method for participants with heterogeneous amputation etiologies and different amputation levels.

According to Table 3, ultrasound-guided radiofrequency ablation and alcohol injections of neuromas have comparable efficacy profiles in the treatment for neuropathic residual limb pain, which is in line with studies by other authors [54]. Cryoablation has shown inconsistent results in treating both residual limb pain [59, 60] and phantom pain [61] following amputation.

Conclusions

The estimated prevalence of chronic residual limb pain after combat traumatic amputations is higher (61 %) than due to general diseases or civilian injuries (22–27 %). Recent Ukrainian data (63.6 %) correspond to this pooled combat-related residual limb pain prevalence. Pro-inflammatory mediators and symptomatic neuromas are determined to make significant contribution to the peripheral mechanisms of postamputation neuropathic pain. Given the distinct nature of combat trauma, further research of the military population is needed. The injection therapy of symptomatic terminal neuromas is promising; however, considering the insufficient number of high-quality studies including homogeneous groups of patients after amputations, further analysis of the pharmacological agent effectiveness is required.

Disclosures. The authors have no direct (employment, stock ownership, grants, patents), or indirect conflicts of interest (honoraria, consultancies to sponsoring organizations, mutual fund ownership, paid expert testimony). This manuscript is not meant for or intended to push any other agenda other than reporting the research data.

References

- Krishtafor D, Krishtafor A, Halushchak A, Mynka V, Seleznova U, Grabova G. Antibacterial therapy for combat gunshot trauma: eight years after (retrospective observational study). *Emergency Medicine*. 2023 Sep. 11;19(4):241-8. doi: 10.22141/2224-0586.19.4.2023.1591.
- Kumar A, Soliman N, Gan Z, Cullinan P, Vollert J, Rice ASC, Kemp H. A systematic review of the prevalence of postamputation and chronic neuropathic pain associated with combat injury in military personnel. *Pain*. 2024 Apr;165(4):727-740. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003094.
- Buchheit T, Hsia HJ, Cooter M, et al. The Impact of Surgical Amputation and Valproic Acid on Pain and Functional Trajectory: Results from the Veterans Integrated Pain Evaluation Research (VIPER) Randomized, Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Pain Med*. 2019;20(10):2004-2017. doi: 10.1093/pm/pnz06.
- Azzopardi EA, Stewart P, Boyce DE, Murison M, Sadideen H, Tretti CM. Management interventions for amputation stump neuromas: evidence-based review and cost-benefit analysis. *Laser Therapy*. 2023;30(2). doi: 10.4081/ljt.2023.318.
- Buchheit T, Van de Ven T, Hsia HL, McDuffie M, MacLeod DB, et al. Pain Phenotypes and Associated Clinical Risk Factors Following Traumatic Amputation: Results from Veterans Integrated Pain Evaluation Research (VIPER). *Pain Med*. 2016 Jan;17(1):149-61. doi: 10.1111/pme.12848.
- Evans AG, Chaker SC, Curran GE, et al. Postamputation Residual Limb Pain Severity and Prevalence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Surg (Oakv)*. 2022;30(3):254-268. doi: 10.1177/22925503211019646.
- Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on post-amputation pain. *Anesthesiology*. 2006;105(5):1008-1015. doi: 10.1097/0000542-200611000-00023.
- Hayes C, Armstrong-Brown A, Burstal R. Perioperative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent postamputation pain: a randomized, controlled trial. *Anaesthesia Intensive Care*. 2004;32(3):330-338. doi: 10.1177/0310057X0403200305.
- Umesh G, Karippacheril JG, Magazine R. Critical appraisal of published literature. *Indian J Anaesth*. 2016 Sep;60(9):670-673. doi: 10.4103/0019-5049.190624.
- Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160.
- Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A. "The Oxford Levels of Evidence 2". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2011. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocbm-levels-of-evidence>.
- Edwards DS, Mayhew ER, Rice ASC. "Doomed to go in company with miserable pain": surgical recognition and treatment of amputation-related pain on the Western Front during World War I. *Lancet*. 2014;384:1715-1719. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61643-3.

13. Raasveld FV, Liu WC, Mayrhofer-Schmid M, et al. *Neuroma Analysis in Humans: Standardizing Sample Collection and Documentation*. *J Surg Res*. 2024;298:185-192. doi: 10.1016/j.jss.2024.03.019.
14. Santosa KB, Oliver JD, Cederna PS, Kung TA. *Regenerative Peripheral Nerve Interfaces for Prevention and Management of Neuromas*. *Clin Plast Surg*. 2020 Apr;47(2):311-321. doi: 10.1016/j.cps.2020.01.004.
15. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. *Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice*. *Pain*. 2016;157(8):1599-1606. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000492.
16. Desmond DM, Maclachlan M. *Prevalence and characteristics of phantom limb pain and residual limb pain in the long term after upper limb amputation*. *Int J Rehabil Res*. 2010;33:279-82. doi: 10.1097/MRR.0b013e328336388d.
17. Nikolajsen L. *Postamputation pain: studies on mechanisms*. *Dan Med J*. 2012 Oct;59(10):B4527.
18. Hanyu-Deutmeyer AA, Cascella M, Varacallo M. *Phantom Limb Pain*. In: *StatPearls. Treasure Island (FL); 2019*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448188/>.
19. Buch NS, Ahlburg P, Haroutounian S, Andersen NT, Finnerup NB, Nikolajsen L. *The role of afferent input in post-amputation pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study*. *Pain*. 2019;160:1622-33. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001536.
20. Bohdan I, Bohdan A, Plakhtyr Z. *Management of different types of postamputation residual limb pain amid full scale war*. *International Neurological Journal*. 2024;20(4):207-210. doi: 10.22141/2224-0713.20.4.2024.1083.
21. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. *Neuropathic pain*. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2.
22. Mustonen L, Aho T, Harno H, Sipilä R, Meretoja T, Kalso E. *What makes surgical nerve injury painful? A 4-year to 9-year follow-up of patients with intercostobrachial nerve resection in women treated for breast cancer*. *Pain*. 2019;160(1):246-256. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001398.
23. Jutzeler CR, Curt A, Kramer JL. *Relationship between chronic pain and brain reorganization after deafferentation: A systematic review of functional MRI findings*. *Neuroimage Clin*. 2015 Oct 3;9:599-606. doi: 10.1016/j.nicl.2015.09.018.
24. Cohen SP, Mao J. *Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications*. *BMJ*. 2014 Feb 5;348:f7656. doi: 10.1136/bmj.f7656.
25. Münger M, Pinto CB, Pacheco-Barrios K, et al. *Protective and Risk Factors for Phantom Limb Pain and Residual Limb Pain Severity*. *Pain Pract*. 2020;20(6):578-587. doi: 10.1111/papr.12881.
26. Koplovitch P, Devor M. *Dilute lidocaine suppresses ectopic neuropathic discharge in dorsal root ganglia without blocking axonal propagation: a new approach to selective pain control*. *Pain*. 2018 Jul;159(7):1244-1256. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001205.
27. Yatziv SL, Devor M. *Suppression of neuropathic pain by selective silencing of dorsal root ganglion ectopia using nonblocking concentrations of lidocaine*. *Pain*. 2019 Sep;160(9):2105-2114. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001602.
28. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. *Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms*. *Curr Pain Headache Rep*. 2017 Jun;21(6):28. doi: 10.1007/s11916-017-0629-5.
29. Freeman R, Edwards R, Baron R, et al. *AAPT Diagnostic Criteria for Peripheral Neuropathic Pain: Focal and Segmental Disorders*. *J Pain*. 2019;20(4):369-393. doi: 10.1016/j.jpain.2018.10.002.
30. Stover G, Prahlow N. *Residual limb pain: An evidence-based review*. *NeuroRehabilitation*. 2020;47(3):315-325. doi: 10.3233/NRE-208005.
31. Lans J, Groot OQ, Hazewinkel MHJ, et al. *Factors Related to Neuropathic Pain following Lower Extremity Amputation*. *Plast Reconstr Surg*. 2022;150(2):446-455. doi: 10.1097/PRS.00000000000009334.
32. Noguchi S, Saito J, Nakai K, Kitayama M, Hirota K. *Factors affecting phantom limb pain in patients undergoing amputation: retrospective study*. *J Anesth*. 2019 Apr;33(2):216-220. doi: 10.1007/s00540-018-2599-0.
33. Chang BL, Mondshine J, Fleury CM, Attinger CE, Kleiber GM. *Incidence and Nerve Distribution of Symptomatic Neuromas and Phantom Limb Pain after Below-Knee Amputation*. *Plast Reconstr Surg*. 2022;149(4):976-985. doi: 10.1097/PRS.00000000000008953.
34. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, et al. *Using screening tools to identify neuropathic pain*. *Pain*. 2007 Feb;127(3):199-203. doi: 10.1016/j.pain.2006.10.034.
35. Arnold DMJ, Wilkens SC, Coert JH, Chen NC, Ducic I, Eberlin KR. *Diagnostic Criteria for Symptomatic Neuroma*. *Ann Plast Surg*. 2019 Apr;82(4):420-427. doi: 10.1097/SAP.0000000000001796.
36. Bennett M. *The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs*. *Pain*. 2001;92:147-57. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00482-6.
37. Krause SJ, Backonja MM. *Development of a neuropathic pain questionnaire*. *Clin J Pain*. 2003;19:306-14. doi: 10.1097/00002508-200309000-00004.
38. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. *painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain*. *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488.
39. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, et al. *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)*. *Pain*. 2005 Mar;114(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
40. Prokhorenko GA, Bohdan IS, Malyskyj VY, Martyniuk OI, Bohdan AI, Plakhtyr ZO, Stasyshyn NY. *Surgical treatment of post-amputation residual limb pain after gunshot wounds and combat trauma*. *Kharkiv Surgical School*. 2024;1:73-76. doi: 10.37699/2308-7005.1.2024.14.
41. O'Reilly MAR, O'Reilly PMR, Sheahan JN, Sullivan J, O'Reilly HM, O'Reilly MJ. *Neuromas as the cause of pain in the residual limbs of amputees. An ultrasound study*. *Clin Radiol*. 2016 Oct;71(10):1068.e1-1068.e6. doi: 10.1016/j.crad.2016.05.022.
42. Aydemir K, Demir Y, Güzelküçük Ü, Tezel K, Yılmaz B. *Ultrasound findings of young and traumatic amputees with lower extremity residual limb pain in Turkey*. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017 Aug;96(8):572-577. doi: 10.1097/PHM.0000000000000687.
43. Toia F, Gagliardo A, D'Arpa S, Gagliardo C, Gagliardo G, Cordova A. *Preoperative evaluation of peripheral nerve injuries: What is the place for ultrasound?* *J Neurosurg*. 2016 Sep;125(3):603-14. doi: 10.3171/2015.6.JNS151001.
44. Hannaford A, Vucic S, Kiernan MC, Simon NG. *Spotlight on Ultrasonography in the Diagnosis of Peripheral Nerve Disease: The*

Evidence to Date. *Int J Gen Med.* 2021 Aug 16;14:4579-4604. doi: 10.2147/IJGM.S295851.

45. Brogan DM, Kakar S. Management of neuromas of the upper extremity. *Hand Clin.* 2013 Aug;29(3):409-20. doi: 10.1016/j.hcl.2013.04.007.

46. Chamessian A, Van de Ven T, Buchheit T, et al. Differential expression of systemic inflammatory mediators in amputees with chronic residual limb pain. *Pain.* 2017;158(1):68-74. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000728.

47. Liu F, Zhang L, Su S, Fang Y, Yin XS, et al. Neuronal C-Reactive Protein/FcγRI Positive Feedback Proinflammatory Signaling Contributes to Nerve Injury Induced Neuropathic Pain. *Adv Sci (Weinh).* 2023 Apr;10(10):e2205397. doi: 10.1002/adv.202205397.

48. Buch NS, Nikolajsen L, Karlsson P. Possible inflammatory pain biomarkers in postamputation pain. *Scand J Pain.* 2019 Jul 26;19(3):623-627. doi: 10.1515/sjpain-2019-0042.

49. Alles SRA, Cain SM, Snutch TP. Pregabalin as a Pain Therapeutic: Beyond Calcium Channels. *Front Cell Neurosci.* 2020 Apr 15;14:83. doi: 10.3389/fncel.2020.00083.

50. Yang H, Dong Y, Wang Z, Lai J, Yao C, et al. Traumatic neuromas of peripheral nerves: Diagnosis, management and future perspectives. *Front Neurol.* 2023 Jan 11;13:1039529. doi: 10.3389/fneur.2022.1039529.

51. Chandra US, Jagaveerabhadra RN, inventor; Trinity Laboratories, Inc., assignee. Esters of capsaicin for treating pain. United States patent US 8765807 B2. 2014 Jul 1. 5 p. Available from: <https://patents.google.com/patent/US8765807B2>.

52. Shevchuk V, Bezsmertnyi Y, Jiang Y, Bezsmertna H, Sedheda Y, Bondarenko D. Influence of post-amputation pain syndrome on blood circulation in the bone residual limb. *PJS.* 2023;13(2):85-92. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.370.

53. Lim KB, Kim YS, Kim JA. Sonographically guided alcohol injection in painful stump neuroma. *Ann Rehabil Med.* 2012;36:404-8. doi: 10.5535/arm.2012.36.3.404.

54. Zhang X, Xu Y, Zhou J, Pu S, Lv Y, Chen Y, Du D. Ultrasound-guided alcohol neurolysis and radiofrequency ablation of painful stump neuroma: effective treatments for post-amputation pain. *J Pain Res.* 2017 Feb 3;10:295-302. doi: 10.2147/JPR.S127157.

55. Samaila E, Colò G, Rava A, Negri S, Valentini R, Felli L, et al. Effectiveness of corticosteroid injections in Civinini-Morton's syndrome: a systematic review. *Foot Ankle Surg.* 2021;27:357-65. doi: 10.1016/j.fas.2020.05.001.

56. Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report. *Clin J Pain.* 2012 Feb;28(2):108-12. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182264fe9.

57. Kesikburun S, Yaşar E, Dede I, Göktepe S, Tan AK. Ultrasound-guided steroid injection in the treatment of stump neuroma: pilot study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2014;27:275-9. doi: 10.3233/BMR-130444.

58. Dahl E, Cohen SP. Perineural injection of etanercept as a treatment for postamputation pain. *Clin J Pain.* 2008 Feb;24(2):172-5. doi: 10.1097/AJP.0b013e31815b32c8.

59. Neumann V, O'Connor RJ, Bush D. Cryoprobe treatment: an alternative to phenol injections for painful neuromas after amputation. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Dec;191(6):W313. doi: 10.2214/AJR.08.1371.

60. Von Falck C, Orgel M, Wacker F, Aschoff HH, Krettek C, Ringe KI. Icing the Pain-Ultrasound-Guided Cryoablation of Symptomatic Post-Amputation Stump Neuroma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022 Feb;45(2):223-227. doi: 10.1007/s00270-021-02998-9.

61. Ilfeld BM, Smith CR, Turan A, Mariano ER, Miller ME, et al.; PAINfRE Investigators. Ultrasound-guided Percutaneous Cryoneurolysis to Treat Chronic Postamputation Phantom Limb Pain: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2023 Jan 1;138(1):82-97. doi: 10.1097/ALN.0000000000004429.

62. Kim YK, Jung I, Lee CH, Kim SH, Kim JS, Yoo BW. Pulsed radiofrequency ablation under ultrasound guidance for huge neuroma. *Korean J Pain.* 2014 Jul;27(3):290-3. doi: 10.3344/kjp.2014.27.3.290.

63. Pu S, Wu J, Han Q, Zhang X, Lv Y, et al. Ultrasonography-Guided Radiofrequency Ablation for Painful Stump Neuromas to Relieve Postamputation Pain: A Pilot Study. *J Pain Res.* 2020 Dec 18;13:3437-3445. doi: 10.2147/JPR.S283986.

64. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO) 2019/2021. Available from: <https://icd.who.int/browse11>.

65. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.

66. Lammers DT, Marenco CW, Morte KR, Bingham JR, Martin MJ, Eckert MJ. All trauma is not created equal: Redefining severe trauma for combat injuries. *Am J Surg.* 2020 May;219(5):869-873. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.03.020.

67. Ivanova G, Dudchenko M, Kravtsov M, Ivashchenko D, Shevchuk M, Zezekalo Y, Prykhidko R. Optimal approaches for local treatment of gunshot wounds to facilitate early wound healing. *Acta Probl Modern Med.* 2023;23(4):110-114. doi: 10.31718/2077-1096.23.4.110.

Received 13.09.2024

Revised 20.10.2024

Accepted 10.11.2024 ■

Information about authors

Bozhena Zadorozhna, MD, DSc, PhD, Neurologist, Professor of Family Medicine Department, FPEO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine, e-mail: bozhenazadorozhna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6717-5233>

Anastasiya Bohdan, MD, Neurologist, First Lieutenant of the Medical Service, Neurology Department, Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine; e-mail: nasfuror@gmail.com; phone: +380 (93) 290-28-14; <https://orcid.org/0000-0001-9433-7875>

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

Information about funding. No funding.

Authors' contribution. B. Zadorozhna — conceptualization, review and final editing; A. Bohdan — data gathering, results of study, original draft.

Задорожна Б.В.¹, Богдан А.І.²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

²Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

Нейропатичний постампутаційний біль кукси після бойової травми: доказовий огляд діагностики та ін'єкційних методів лікування

Резюме. *Актуальність.* Нищівний характер російсько-української війни призвів до значного зростання частки ампутацій кінцівок. *Мета:* проаналізувати доступну медичну літературу щодо нейропатичного постампутаційного болю кукси та ін'єкційних методів лікування. *Матеріали та методи.* Пошук первинної літератури проведений за допомогою електронних баз MEDLINE/Pubmed, Embase, Scopus. Доказовий огляд виконаний згідно з критичною оцінкою опублікованих статей, стандартів PRISMA та OCEBM. У фінальний аналіз увійшло 64 публікації. *Результати.* Визначено, що поширеність болю в куксі після бойових травматичних ампутацій вища (61 %), ніж внаслідок загальних захворювань або цивільних травм (22–27 %). Останні українські дані (63,6 %) відповідають цій сукупній поширеності. Прозапальні медіатори та симптомні неврони мають значний вплив на периферичні

механізми постампутаційного нейропатичного болю. З огляду на специфіку бойової травми необхідні подальші дослідження серед військовослужбовців. Ін'єкції спирту під ультразвуковим контролем та радіочастотна абляція невром мають порівнянні профілі ефективності в лікуванні нейропатичного постампутаційного болю кукси. *Висновки.* Уніфікований підхід до термінології та діагностики постампутаційного болю створює підґрунтя для високодоказових досліджень. Ін'єкційна терапія симптомних термінальних невром є перспективною, однак з огляду на недостатню кількість високоякісних досліджень серед гомогенних груп пацієнтів після ампутацій необхідний подальший аналіз ефективності різних фармакологічних агентів. **Ключові слова:** постампутаційний біль; нейропатичний біль кукси; біль кукси; ін'єкційна терапія; симптомна неврома; бойова травма

УДК 619:611.81:611.13/.14

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.8.2024.1132>

Сіделковський О.Л., Ігнатищев М.Р.

Клініка сучасної неврології «Аксімед», м. Київ, Україна

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

Клініко-морфологічні особливості артеріального кровопостачання спинного мозку

Резюме. Відомо, що гострі й хронічні порушення спінального кровообігу в клінічній практиці майже завжди супроводжуються значними ризиками розвитку ускладнень і грубими залишковими явищами, які суттєво впливають на якість життя пацієнта у віддаленому періоді. Порушення спінального кровообігу — це гострі або хронічні розлади, які, як правило, обумовлені патологією судин, що забезпечують кровопостачання спинного мозку. Артеріальне кровопостачання спинного мозку здійснюється з декількох джерел. До спинного мозку віддають гілки такі артерії, як: хребтова артерія, висхідна шийна артерія, глибока шийна артерія, задні міжреброві артерії, поперекові й середина крижова артерії, клубово-поперекова артерія та бічні крижові артерії. У багатьох випадках значну роль у забезпеченні кровопостачання спинного мозку відіграє артерія Адамкевича, що виявляється в понад 80 % осіб. Ця артерія починається від спинномозкової гілки (r. spinalis) спинної гілки (r. dorsalis) задніх міжребрових, або підребрової, або поперекових артерій (усі ці артерії починаються від низхідної аорти). Артерія Адамкевича самостійно і через передню спинномозкову артерію (після того як з'єднається з нею) постачає кров'ю нижню частину спинного мозку. Порушення кровообігу в артерії Адамкевича може призвести до тяжких (часто необоротних) неврологічних наслідків, у тому числі до синдрому ішемії спинного мозку, подібного до синдрому передньої спинномозкової артерії, або до спінального інсульту. Окрім зазначених джерел артеріального кровопостачання спинного мозку, описують також і деякі непостійні додаткові артеріальні судини, однією з найбільш важливих серед яких є артерія Демпрож-Готтерона. Вона починається від внутрішньої клубової артерії або однієї з її гілок (як правило, з одного боку), заходить у хребтовий канал разом з корінцями n'ятого поперекового або першого крижового нерва і постачає кров'ю мозковий конус.

Ключові слова: спинний мозок; кровопостачання спинного мозку; порушення спінального кровообігу; спінальний інсульт; хронічна мієлоішемія; артерія Адамкевича; артерія Демпрож-Готтерона; *conus medullaris*; синдром Броун-Секара

Відомо, що з гострими й хронічними порушеннями спінального кровообігу в клінічній практиці майже завжди пов'язаний значний ризик розвитку ускладнень і грубих залишкових явищ, які суттєво впливають на якість життя пацієнта у віддаленому періоді.

Порушення спінального кровообігу — це гострі або хронічні розлади, які, як правило, обумовлені патологією судин, що забезпечують кровопостачання спинного мозку.

Класифікують порушення спінального кровообігу за характером і локалізацією уражень судин спинного мозку, темпом розвитку патологічного процесу, місцем розміщення вогнища в структурах спинного мозку, а також за етіопатогенетичними факторами, які призвели до розвитку цієї патології.

Гострі розлади спінального кровообігу можуть проявлятися у вигляді мінущих порушень та ішемічного й геморагічного спінальних інсультів.

Серед минутих розладів спінального кровообігу виділяють синдром раптового падіння (drop attacks), синдром Унтерхарншейдта, мієлогенну переміжну кульгавість і каудогенну переміжну кульгавість.

До ішемічного спінального інсульту відносять синдром ішемії вентральної половини спинного мозку, синдром ішемії дорсальної частини поперечника спинного мозку, синдром верхньої додаткової радикуло-медулярної артерії, синдром нижньої додаткової радикуло-медулярної артерії, ішемічний синдром Брун-Секара.

Залежно від локалізації вогнища крововиливу геморагічний спінальний інсульт класифікують на гематомієлію, гематоракіс, епідуральну гематому.

Хронічні мієлоішемії диференціюють відповідно до стадії захворювання. Виділяють компенсовані, субкомпенсовані й декомпенсовані форми патології.

Враховуючи доволі складну морфологічну організацію системи артеріального кровопостачання спинного мозку, яка має винятково важливе клінічне значення, нижче приводимо її основні особливості.

Артеріальне кровопостачання спинного мозку здійснюється з декількох джерел (рис. 1).

До спинного мозку віддають гілки такі артерії, як: хребтова артерія (відходить від підключичної артерії), висхідна шийна артерія (від щито-шийного стовбура з підключичної артерії), глибока шийна артерія (від реброво-шийного стовбура з підключичної артерії), за-

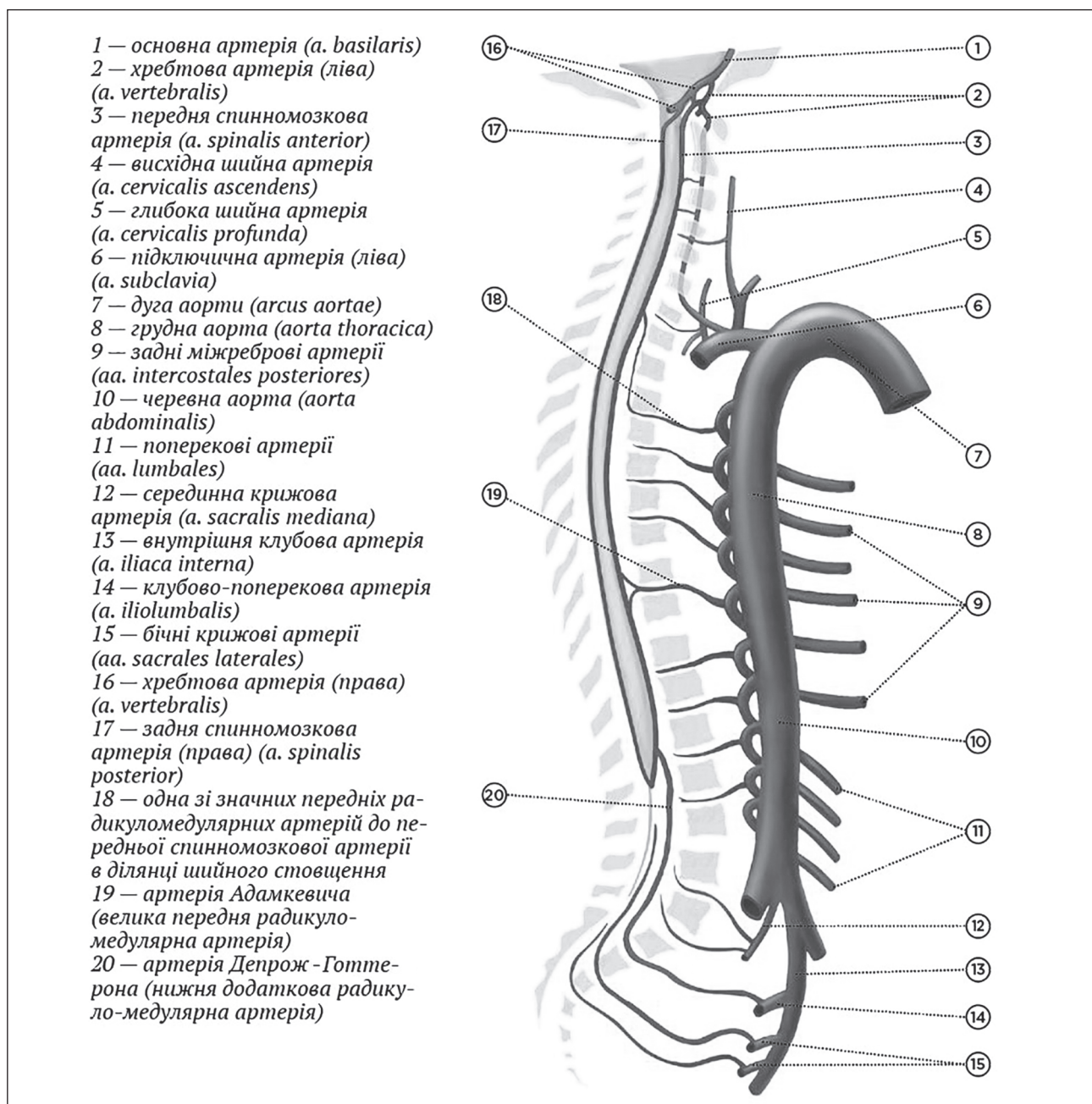


Рисунок 1. Джерела артеріального кровопостачання спинного мозку

дні міжреброві артерії (більшість із них відходить від грудної аорти), поперекові й серединна крижова артерії (від черевної аорти), клубово-поперекова артерія й бічні крижові артерії (від внутрішньої клубової артерії). Гілки до спинного мозку йдуть від цих артерій з обох боків, крім гілок від серединної крижової артерії (вона є непарною).

Від хребтової артерії до спинного мозку відходять:

— передня спинномозкова артерія (іде по передній поверхні спинного мозку);

— дві задні спинномозкові артерії (ідуть по межі між бічною та задньою поверхнями спинного мозку);

— спинномозкові гілки, які походять від шийної частини хребтової артерії.

Передня спинномозкова артерія є самостійною артеріальною судиною тільки в межах порожнини черепа, тобто ближче до свого місця відходження. Чим далі донизу від черепа, тим більше вона перетворюється на артеріальний анастомотичний тракт, у який кров надходить не тільки згори від внутрішньочерепних частин правої і лівої хребтових артерій, але і від артерій, розташованих нижче, — спинномозкових гілок шийних відділів цих же хребтових артерій, парних глибокої і висхідної артерій шиї із системи підключичної артерії, сегментних гілок грудної і черевної аорти (задніх міжребрових, підребрової і поперекових артерій), клубово-поперекової і бічних крижових артерій з внутрішньої клубової артерії та непарної серединної крижової артерії від черевної аорти.

Від передньої спинномозкової артерії (приблизно постачає передні 4/5 поперечника спинного мозку) під прямим кутом відходить велика кількість центральних артерій, які живлять передні роги, основи задніх рогів, проміжні стовпи (ці стовпи на рівні грудних і верхніх двох-трьох поперекових сегментів утворюють бічні роги), передні канатики й більшу частину бічних канатиків спинного мозку.

Задні спинномозкові артерії живлять ділянку задніх рогів, задні й бічні канатики спинного мозку.

У багатьох випадках значну роль у забезпеченні кровопостачання спинного мозку відіграє так звана артерія Адамкевича. Артерія Адамкевича (її також часто називають артерією поперекового стовщення або великою передньою радикуло-медулярною артерією) починається від спинномозкової гілки (г. spinalis) спинної гілки (г. dorsalis) задніх міжребрових, або підребрової, або поперекових артерій (усі ці артерії починаються від низхідної аорти).

Якщо артерія Адамкевича походить з однієї із задніх міжребрових артерій, то за анатомічною номенклатурою її називають передньою корінцевою артерією (а. radicularis anterior). У такому випадку артерія Адамкевича — це найбільша з передніх корінцевих артерій, що походять із задніх міжребрових артерій.

Артерія Адамкевича виявляється в понад 80 % осіб. Зазвичай вона є одиночною. Ця артерія найчастіше виникає на рівні нижніх грудних або верхніх поперекових хребців. Як правило, артерія Адамкевича походить

з однієї з нижніх задніх міжребрових артерій або з підребрової артерії, рідше — з верхньої першої або другої поперекової артерії. Майже завжди вона відходить з лівого боку.

Від місця свого початку артерія Адамкевича проходить через міжхребцевий отвір і входить у хребтовий канал поруч зі спинномозковим нервом. Потім вона йде разом із переднім корінцем цього нерва до вентральної (передньої) поверхні спинного мозку. Тут вона розгалужується частіше на дві гілки, одна з яких піднімається вгору до передньої спинномозкової артерії та з'єднується з нею, а друга спускається вниз до мозкового конуса.

Артерія Адамкевича самостійно і через передню спинномозкову артерію (після того як з'єднається з нею) постачає кров'ю нижню частину спинного мозку.

Порушення кровообігу в артерії Адамкевича може призвести до тяжких (часто необоротних) неврологічних наслідків, у тому числі до синдрому ішемії спинного мозку, подібного до синдрому передньої спинномозкової артерії, або до спінального інсульту.

Слід підкреслити, що, окрім зазначених джерел артеріального кровопостачання спинного мозку, описують також і деякі непостійні додаткові артеріальні судини, однією з найбільш важливих серед яких є артерія Демпрож-Готтерона (додаткова нижня радикуло-медулярна артерія). Вона починається від внутрішньої клубової артерії або однієї з її гілок (як правило, з одного боку), заходить у хребтовий канал разом з корінцями п'ятого поперекового або першого крижового нерва і постачає кров'ю мозковий конус.

Отже, вищенаведена інформація демонструє чітку кореляцію між морфологічними особливостями артеріального кровопостачання спинного мозку і багатовекторними клінічними синдромокомплексами. Немає сумніву, що зіставлення даних, отриманих при огляді пацієнта з ознаками ураження спинного мозку судинного генезу, з базовими анатомічними знаннями допоможе спеціалісту сформувати коректний клінічний діагноз і запропонувати хворому ефективне етіопатогенетично обґрунтоване лікування.

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

Список літератури

1. Головацький А.С., Черкасов В.Г., Сапін М.Р. та ін. *Анатомія людини: підручник: у 3 т. Т. 3. 3-тє вид., доопрац.* Вінниця: Нова Книга, 2015. 376 с.: іл.
2. Григорова І.А. та ін. *Неврологія: підручник / за ред. І.А. Григорової, Л.І. Соколової. 3-тє вид., переробл. та доповн.* К.: Медицина, 2020. 640 с.
3. Сиделковский А.Л. *Неврология: атлас-справочник.* К.: Паблш Про, 2020. 856 с.
4. Шкробот С.І., Салій З.В., Бударна О.Ю. та ін. *Топічна діагностика патології нервової системи. Алгоритм діагностичного пошуку: навчальний посібник / за ред. проф. С.І. Шкробот.* Тернопіль: ТДМУ, 2018. 156 с.

5. Міжнародна анатомічна термінологія (латинські, українські, російські та англійські еквіваленти) : навчальний посібник / укладачі : В.Г. Черкасов, І.І. Бобрик, Ю.Й. Гумінський, О.І. Ковальчук ; за ред. В.Г. Черкасова. Вінниця : Нова Книга, 2010. 391 с.

6. Соколова Л.І., Черенько Т.М., Ілляш Т.І. та ін. Методи обстеження неврологічного хворого : навчальний посібник. 2-ге видання. К. : Медицина, 2020. 144 с.

7. McMinn RMH, Hutchings RT, Pegington J, Abrahams P. *A Colour Atlas of Human Anatomy*. 3rd ed. Mosby-Wolfe, 1993. P. 359.

8. Barr ML, Kiernan YA. *The Human Nervous System*. 5th edit. Philadelphia : JB Lippincott, 1988. 433 p.

9. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects* / Eds CJ Siegel, BW Agranoff, RW Allbers. New York : Raven Press, 1994.

10. Carpenter MB. *Core Text of Neuroanatomy*. 4th edit. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991.

Отримано/Received 06.09.2024

Рецензовано/Revised 17.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 16.11.2024 ■

Information about authors

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

M. Ignatishv, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

O.L. Sidelkovskiy, M.R. Ignatishv

Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Kyiv, Ukraine

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Clinical and morphological features of the arterial blood supply to the spinal cord

Abstract. It is known that acute and chronic disorders of spinal blood circulation in clinical practice are almost always accompanied by significant risks of complications and gross residual phenomena that significantly affect the patient's quality of life in the long term. Spinal blood circulation disorders are acute or chronic disorders caused by pathology of the vessels that provide blood supply to the spinal cord. Arterial blood supply to the spinal cord is provided from several sources. The spinal cord is supplied by branches of the following arteries: vertebral artery, ascending cervical artery, deep cervical artery, posterior intercostal arteries, lumbar and median sacral arteries, iliolumbar artery and lateral sacral arteries. In many cases, the Adamkiewicz artery, which is found in over 80 % of people, plays a significant role in ensuring blood supply to the spinal cord. This artery arises from the spinal branch (r. spinalis) of the dorsal branch (r.dorsalis) of the posterior intercostal, or subcostal, or lumbar arteries (all of these arteries arise from the descending aorta). The

Adamkiewicz artery, independently and through the anterior spinal artery (after merging with it), supplies blood to the lower part of the spinal cord. Circulatory disorders in the Adamkiewicz artery can lead to severe (often irreversible) neurological consequences, including spinal cord ischemia syndrome, similar to anterior spinal artery syndrome, or spinal stroke. In addition to the above sources of blood supply to the spinal cord, some non-permanent additional arteries are also described, one of the most important of which is the Desproges-Gotteron artery. It arises from the internal iliac artery or one of its branches (usually on one side), enters the spinal canal along with the roots of the fifth lumbar or first sacral nerve and supplies blood to the conus medullaris.

Keywords: spinal cord; spinal cord blood supply; spinal circulatory disorders; spinal stroke; chronic myeloischemia; Adamkiewicz artery; Desproges-Gotteron artery; conus medullaris; Brown-Séquard syndrome



**ТИРАЖ
ОБМЕЖЕНИЙ**

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!
Більше 200 унікальних
ілюстрацій.



AKSIMED.UA
(044) 390-0055



О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

**ТОПІЧНА
ДІАГНОСТИКА**
ЗАХВОРЮВАНЬ
НЕРВОВОЇ
СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСИМЕД"

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА “АКСІМЕД”



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

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

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОКОНТРОЛЬ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я