



ISSN 1998-4235 (Print), ISSN 2522-1183 (Online)

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ  
Bogomolets National Medical University

# Український неврологічний журнал

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване медичне видання

**Ukrainian neurological journal**

Peer-Reviewed Scientific and Practical Specialized Medical Journal

Паранеопластичні  
неврологічні синдроми

COVID-19 і розсіяний склероз

Ішемічний інсульт  
та синдром обструктивного апное  
у ві сні



[www.ukrneuroj.com.ua](http://www.ukrneuroj.com.ua)

[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

№ 1 // 2024

**ВІТ-А-ПОЛ**  
ВИДАВНИЧА ГРУПА

*Повертає  
радість  
рухів!*



Комбінація  
нейротропних активних  
вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>



Ефективний  
при болісних спазмах  
м'язів



Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.  
Неовітам - Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/11551/01/01 з 16.01.2021.  
Тізалуд - Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7594/01/01, UA/7594/01/02 з 25.10.2017.



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ  
Bogomolets National Medical University

# Український неврологічний журнал

№ 1 (70)  
2024

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване медичне видання

Ukrainian neurological journal  
Peer-Reviewed Scientific and Practical Specialized Medical Journal

Заснований у червні 2006 року  
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України з медичних наук. Категорія «Б»  
Наказ МОН України від 17.03.2020 р. № 409

Журнал зареєстровано в міжнародних  
наукометричних системах та спеціалізованих каталогах  
Index Copernicus, Google Scholar, CrossRef, Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory,  
Journal Factor, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,  
«Україніка наукова» Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського  
Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Київ  
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»  
2024

# Український Неврологічний Журнал

Головний редактор

В. С. МЕЛЬНИК

Голова редакційної ради

Л. І. СОКОЛОВА

## Редакційна рада

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

## Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

V. Caso (Італія)

О. М. Дзюба (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

І. М. Карабань (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. В. Кузнєцов (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

## Засновники

Національний медичний університет

імені О. О. Богомольця

Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ

імені О. О. Богомольця, Київ

Протокол № 9 від 28.03.2024 р.

## Видавець

Товариство з обмеженою

відповідальністю «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 4757 від 5.08.2014 р.

## Дизайн та верстка

А. В. Корженівська

## Відповідальний секретар

О. М. Берник

## Літературний редактор

О. Г. Молдованова

## Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова,

19а, оф. 3

## Телефони редакції

(44) 298-00-60, 298-00-61

Е-mail: vitapol3@gmail.com

## Друк

ТОВ «ПРО ФОРМАТ»

02166, Київ, вул. Кубанської України,

45-Б, оф. 16 (код ЄДРПОУ 41438677)

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5942 від 11.01.2018 р.

Ум. друк. арк. 6,97

Замовлення № 124N

Наклад — 500 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір офсетний, безкислотний ☺

Друк офсетний

Підписано до друку 29.03.2024 р.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Передрук опублікованих статей можливий на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 ☺ ☹ ☹ ☹

Знаком  позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком  друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

## ОГЛЯДИ

### 5 Сучасний стан проблеми паранеопластичних неврологічних синдромів

О.О. КОПЧАК, К.О. ГРИНЕВИЧ, Г.К. ЧЕРВИЦЬ

*The current state of the paraneoplastic neurological syndromes problem*

*O.O. KOPCHAK, K.O. HRYNEVYCH, G.K. CHERVYTS*

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 12 Клініко-діагностичні особливості повторних легких черепно-мозкових травм

О.М. МУРАВСЬКА, О.І. ТРОЯН

*Clinical and diagnostic features of repeated mild traumatic brain injuries*

*O.M. MURAVSKA, O.I. TROJAN*

### 18 Церебральна оксиметрія у хворих з ішемічним інсультом та супутнім синдромом обструктивного апное уві сні

О.Ю. БІЛАС, І.І. ТІТОВ

*Cerebral oxymetry in patients with ischemic stroke and concomitant obstructive sleep apnea syndrome*

*O.Yu. BILAS, I.I. TITOV*

### 24 Вплив ковідної інфекції на перебіг розсіяного склерозу

Т.А. ДОВБОНОС, Л.І. СОКОЛОВА

*The influence of COVID infection on the course of multiple sclerosis*

*T.A. DOVBONOS, L.I. SOKOLOVA*

### 30 Клініка та лікування інтрамедулярних епендимом

О.І. ТРОЯН, О.М. МУРАВСЬКА

*Clinic and treatment of intramedullary ependymomas*

*O.I. TROJAN, O.M. MURAVSKA*

### 36 Використання тромболітичної терапії для лікування мозкового інсульту за ішемічним типом у межах стандартного терапевтичного вікна

Ю. ЦУЙ, Г.М. ЛІТОВАЛЬЦЕВА, М.О. ОБЕРТЮК, В.Р. ЛУЦІВ, О.М. ХМЕЛЬ

*Use of thrombolytic therapy for treatment of stroke with ischemic type within the standard therapeutic window*

*Y. CUI, G.M. LITOVALTSEVA, M.O. OBERTYUK, V.R. LUTSIV, O.M. KHMEL*

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

### 40 Influence of partial resection on survival in glioblastoma: a case report

D. CHAULAGAIN, V. SMOLANKA, A. SMOLANKA, T. HAVRYLIV

*Вплив часткової резекції на виживання при гліобластомі:  
звіт про випадок*

*Д. ЧАУЛАГАЙН, В. СМОЛАНКА, А. СМОЛАНКА, Т. ГАВРИЛІВ*

### 44 Клінічний випадок тяжкого перебігу коронавірусної хвороби-2019 у пацієнта з розсіяним склерозом, що первинно прогресує

О.А. ГОЛУБОВСЬКА, О.В. БЕЗРОДНА,  
В.С. МЕЛЬНИК, С.М. ШОЛОМОН

*A clinical case of a severe course of the COVID-19  
in a patient with primary progressive multiple sclerosis*

*О.А. GOLUBOVSKA, О.В. BEZRODNA,  
V.S. MELNYK, S.M. SHOLOMON*

### 50 Гостре інфекційне вірусне захворювання (вірус чікунгунья): клінічний випадок

О. МИХАЙЛОВ, Н. ПОНОМАРЕНКО

*Acute infectious viral disease (chikungunya virus):  
clinical case*

*О. MIKHAYLOV, N. PONOMARENKO*

## ОСОБИСТОСТІ

### 55 Життєвий шлях професора Івана Федоровича Криворучка

Підготували Н.С. ТУРЧИНА, С.А. ГРИШИН

*The life of Professor Ivan Fedorovich Kryvoruchko  
Prepared by N.S. TURCHYNA, S.A. GRISHIN*

## ДО УВАГИ АВТОРІВ

### 59 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



О.О. КОПЧАК<sup>1</sup>, К.О. ГРИНЕВИЧ<sup>2</sup>, Г.К. ЧЕРВИЦЬ<sup>2</sup><sup>1</sup>ПВНЗ «Київський медичний університет»<sup>2</sup>ДУ «Центр інноваційних медичних технологій  
НАН України», Київ

## Сучасний стан проблеми паранеопластичних неврологічних синдромів

Паранеопластичні синдроми (ПС) становлять собою імуніопосередковані прояви віддаленого онкологічного процесу, що є реакцією автоантитіл проти антигенів, які експресуються пухлиною. Ці синдроми поділяються на неврологічні, ендокринні, гематологічні, дерматологічні. ПС можуть бути діагностовані перед виявленням пухлини або паралельно з нею, і часто маскуються під неврологічні або психічні розлади. У огляді розглядаються оновлені діагностичні критерії 2021 року, які включають перегляд діагностичних рівнів з 2004 року, а також нові класифікації антитіл, що базуються на патогенетичних механізмах ураження нервових клітин та їхній частоті виявлення у пацієнтів. Висвітлені фенотипи паранеопластичних неврологічних синдромів (ПНС) високого, середнього та низького ризиків, з особливим акцентом на клінічні особливості фенотипів високого ризику. Окрему увагу приділено лімбічному енцефаліту, його клінічним ознакам, специфічним антитілам, інструментальним та лабораторним дослідженням та асоційованим онкологічним захворюванням. Також розглядаються енцефаломієліт, підгостра дегенерація мозочка з деталізацією патологічних змін, ключових антитіл та неоплазії, наголошено на необхідності диференційної діагностики та імуносупресивного лікування. Надаються узагальнення щодо опсоклонус-міоклонус синдрому, його клінічних проявів та причин, а також міастенічного синдрому Ламберта—Ітона, зокрема підкреслено його асоціацію з дрібноклітинним раком легень, висвітлено особливості діагностики, диференційної діагностики з міастенією та лікування. Виходячи з оновлених діагностичних критеріїв, аналіз даних надасть клініцистам орієнтири для визначення специфічних фенотипів ПНС та асоційованих з ними антитіл, що є ключовими для удосконалення процесів діагностики та вибору ефективної стратегії лікування.

**Ключові слова:** паранеопластичні синдроми, діагностичні критерії, лімбічний енцефаліт, підгостра дегенерація мозочка, енцефаломієліт, опсоклонус-міоклонус.

Паранеопластичні синдроми (ПС) — це імуніопосередковані вияви віддаленого онкологічного процесу, які є реакцією автоантитіл на антигени, що експресуються пухлиною [18]. Ці синдроми частіше виникають у хворих на рак, не спричинені метастазами, прямою інфільтрацією пухлини й такими відомими непрямими механізмами, як токсичність, ектопічна секреція гормонів або індуквані коагулопатії [22]. Виділяють неврологічні, ендокринні, гематологічні, дерматологічні ПС [11]. Для паранеопластичних неврологічних синдромів (ПНС) характерно, що неврологічний розлад зазвичай з'являється до виявлення раку. Пухлина може бути виявлена через кілька місяців

або навіть кілька років після появи неврологічного синдрому [11].

За даними епідеміологічних досліджень, рівень захворюваності на ПНС становить від 0,4 до 1,0 на 100 тис. населення [35]. До найпоширеніших ПНС належать лімбічний енцефаліт (31%), підгостра дегенерація мозочка (28%) та енцефаломієліт (20%) [35]. Найчастіше виявляють такі антитіла, як анти-Yo (30%), анти-Hu (26%) і анти-Ma2 (22%). Серед асоційованих пухлин переважають рак легень (17%), рак молочної залози (16%), лімфома (12%) [35].

Відповідно до розташування антигенів автоантитіла поділяють на антитіла до внутрішньоклітинного антигену й антитіла до антигенів на поверхні мембран нейронів [15]. Перша група антитіл не бере безпосередньої участі в ураженні клітин,

Стаття надійшла до редакції 27 лютого 2024 р.

а є біомаркерами опосередкованого цитотоксичного Т-клітинного пошкодження нейронів [10], пов'язаного із ПНС-асоційованими пухлинами та неврологічними синдромами [10]. Друга група антитіл спрямована безпосередньо проти елементів поверхні клітини та може спричиняти її загибель через порушення білкового апарату рецепторів, перехресне зв'язування та інтерналізацію рецепторів або індукованої комплектом цитотоксичності [5]. Паранеопластичні автоантитіла вказують на наявність пухлини у пацієнта з більшою точністю, ніж наявність ПНС. За наявності в одного пацієнта більше одного автоантитіла пошук рекомендують починати з тих типів пухлин, які зазвичай асоціюються з певними антитілами [10].

Перші діагностичні критерії ПНС були визначені групою міжнародних експертів у 2004 р. [15]. Було запропоновано два діагностичні рівні для визначення неврологічного синдрому як паранеопластичного: «точний» і «можливий». Для кожного рівня визначені поєднання критеріїв — наявність «класичного» синдрому, раку й онконейрональних антитіл [15]. За 15 років схарактеризовано нові інтранейрональні білки, які є мішенями для антитіл, відкрито нові антинейрональні антитіла, переглянуто дані щодо адекватності встановлення діагнозу ПНС лише на підставі наявності онконейрональних антитіл [18]. Згідно з даними за 2021 р., ПНС визначають як неврологічні розлади, які можуть уражати будь-яку частину нервової системи, часто мають стереотипні клінічні вияви, виникають за наявності раку і мають імуноопосередкований патогенез, який підтримується частою (але не обов'язковою) наявністю специфічних антинейрональних антитіл [18]. Із 2021 р. «класичні синдроми» визначають як «фенотипи високого ризику» (енцефаломієліт, лімбічний енцефаліт, мозочковий синдром, що швидко прогресує (підгостра дегенерація мозочка), опсоклонус-міоклонус, підгостра сенсорна нейронопатія, псевдонепрохідність шлунково-кишкового тракту (ентеральна нейропатія), міастенічний синдром Ламберта—Ітона) [18]. За наявності таких фенотипів рак є важливим тригером, тому виявлення їх у пацієнтів має спонукати до пошуку онкологічного захворювання [18].

Фенотипи середнього (проміжного) ризику — це неврологічні синдроми, які можуть виникати як за наявності раку, так і без нього [18]. Розглядати ці синдроми як ПНС пропонують за наявності швидкого прогресування процесу (< 3 міс) або запальних змін на магнітно-резонансних томограмах чи в спинномозковій рідині (СМР). Найпоширенішими фенотипами середнього ризику є енцефаліти (відмінні від лімбічного енцефаліту): анти-NMDAR-енцефаліт, стовбуровий енцефаліт, синдром Морвана (підвищена збудливість периферичних нервових волокон у поєднанні з енцефалопатією, що виявляється галюцинаціями та порушеннями сну), ізольована мієлопатія, синдром скутої людини

(stiff-person syndrome), паранеопластичні полірадикулонейропатії [18].

У контексті ПНС можна розглядати три групи антитіл відповідно до частоти асоціації з раком незалежно від їхнього можливого патогенного ефекту [18]. Перша група — антитіла, які трапляються дуже часто (> 70 %) у пацієнтів із раком [18]. За критеріями 2004 р. такі антитіла називали онконейрональними, що вказувало на безпосереднє ураження нейронів специфічними антитілами [15]. Із 2021 р. цей термін замінили на «антитіла високого ризику», оскільки більшість із них націлені на внутрішньоклітинні антигени та є біомаркерами ПНС [18]. Антитіла другої групи пов'язані з раком у 30—70 % випадків [18]. Третя група антитіл має значно менший (< 30 % випадків) зв'язок із раком або він взагалі відсутній [18]. Пухлини, які частіше асоціюються з ПНС, незалежно від статусу антитіл, — це дрібноклітинний рак легень (ДРЛ), рак молочної залози, рак яєчників та лімфоми [12, 16, 19]. Скринінг раку слід негайно проводити при підозрі на ПНС і враховувати фенотип і тип антитіл, а також імовірність наявності в пацієнта більше однієї пухлини. Якщо ідентифікована пухлина є нетиповою для типу підозрюваного фенотипу або антитіла, то слід розглянути додаткові дослідження на наявність іншої пухлини [18]. Якщо результат первинного скринінгу пухлини негативний, його слід повторювати кожних 4—6 міс протягом 2 років у пацієнтів із фенотипами й антитілами високого ризику. Такий самий алгоритм дій у пацієнтів, які мають фенотипи високого ризику, антитіла середнього ризику та демографічні чинники ризику (старший вік і тютюнокуріння) [18]. Для пацієнтів з антитілами третьої групи достатньо комплексного онкологічного скринінгу на момент первинної діагностики [18]. Відповідно до нових критеріїв 2021 р. виділяють такі рівні діагностичної достовірності ПНС: точний, ймовірний, можливий [18]. Для оцінки діагностичного рівня достовірності за шкалою оцінюють наявність або відсутність і тип фенотипу, антитіл та раку (таблиця).

Згідно із зазначеними критеріями діагноз точного ПНС ( $\geq 8$  балів) передбачає наявність фенотипу високого або середнього ризику разом із антитілами високого або середнього ризику й наявність раку (див. таблицю). Наявність раку є обов'язковою умовою для встановлення діагнозу точного ПНС. Якщо рак є незвичним для типу виявлених антитіл, то діагноз точного ПНС потребує демонстрації експресії антигену пухлиною. Наприклад, жінка з мозочковою атаксією (синдром високого ризику — 3 бали), РСА-1 (антитіла високого ризику — 3 бали) і аденокарциномою яєчника (рак, що відповідає фенотипу й антитілам — 4 бали) матиме оцінку 10 балів і таким чином відповідатиме точному діагностичному рівню (потрібна оцінка  $\geq 8$  балів) [14].

Загальними клінічними ознаками ПНС є підгострий початок (6—12 тиж) та швидке прогресування



Т а б л и ц я

**Система оцінки діагностичних рівнів достовірності ПНС (адаповано з [18])**

Рівень достовірності	Бали
<i>Клінічний</i>	
• Фенотип високого ризику	3
• Фенотип середнього (проміжного) ризику	2
• Визначений фенотип епідеміологічно не асоціюється з раком	0
<i>Лабораторний</i>	
• Антитіла високого ризику (> 70 %)	3
• Антитіла середнього (проміжного) ризику (30—70 %)	2
• Антитіла низького ризику (< 30 %) або відсутні	0
<i>Рак</i>	
• Виявлений; відповідає виявленому фенотипу та (якщо виявлені) антитілам, або не відповідає фенотипу, але виявлені антитіла	4
• Невиявлений (або не відповідає фенотипу), подальше спостереження < 2 років	1
• Невиявлений, подальше спостереження > 2 років	0
<i>Діагностичний</i>	
• Точний (8—10 балів)	
• Імовірний (6—7 балів)	
• Можливий (4—5 балів)	
• Непаранеопластичний синдром (0—3 бали)	

[14]. Хоча паранеопластичні неврологічні розлади часто передують виявленню раку, більшість випадків виникають за наявного діагнозу раку [35].

Лімбічний енцефаліт (ЛЕ) вважають паранеопластичним фенотипом високого ризику [18]. Лімбічна система складається з гіпоталамуса, гіпокампу, мигдалини, поясної звивини та лімбічної кори. Ці структури беруть участь у забезпеченні таких функцій, як пам'ять, формування емоцій, мотивація, поведінкові реакції, нюх, сон, регуляція вегетативних функцій організму. Пацієнти з лімбічним енцефалітом мають підгострий початок і швидке прогресування (протягом близько 3 міс), дефіцит робочої пам'яті, що може прогресувати до деменції, судом, порушення сну або психіатричні симптоми. Клінічно може нагадувати синдром Верніке—Корсакова або герпетичний енцефаліт [17]. Відмітною МР-ознакою цього синдрому є двобічне посилення сигналу T2 у медіальних скроневих частках із залученням гіпокампу та мигдалини [17]. У СМР можна виявити неспецифічний плеоцитоз. На електроенцефалограмі можлива неспецифічна активність у скроневих частках (повільні хвилі, судомна активність або їхнє поєднання). До асоційованих з лімбічним енцефалітом антитіл належать ANNA1 (анти-Hu), Ma2, CRMP5 (анти-CV2), mGluR5,

ANNA2 (анти-Ri), PCA2, KLHL11, рецептор GABA<sub>B</sub>, AMPAR, LGI1, CASPR2, ANNA3 [17]. Паранеопластичний лімбічний енцефаліт найчастіше виникає у зв'язку з антитілами ANNA-1 ті CRMP-5-IgG. Дрібноклітинний рак легень є найчастішим новоутворенням, асоційованим із цим фенотипом [17]. Зокрема, нейропсихіатрична дисфункція, розлади сну й судоми, а також серопозитивність антитіл до mGluR5 можуть вказувати на наявність лімфоми Ходжкіна. Цей синдром має назву «синдром Офелії». Уперше описаний Я. Карром у його 15-річної доньки у 1982 р. [8]. Рання діагностика, лікування основної пухлини та ранній початок імуносупресивної терапії асоціюються зі сприятливими результатами [17].

Іншим представником фенотипу високого ризику є енцефаломієліт — мультифокальний неврологічний розлад із симптомами, що стосуються як спинного мозку, так і кори головного мозку, але можуть також охоплювати симптоми ураження периферичних нервів, нервових корінців або дорзальних гангліїв [15]. Паранеопластичний енцефаломієліт зазвичай пов'язаний із дрібноклітинним раком легень і антитілами ANNA1, ANNA2, амфіфізином і CRMP5 (CV2) [20]. До інших видів раку, часто асоційованих із таким фенотипом, належать аденокарцинома або тератома яєчників [13]. При проведенні діагностичних досліджень характерним є неспецифічний плеоцитоз ліквору та запальні T2- або T1-вогнища в білій речовині головного та спинного мозку, що накопичують контраст [13]. Це рефрактерний синдром із відносно поганим довгостроковим прогнозом, але певну ефективність продемонстрували такі препарати, як циклофосфамід, ритуксимаб, стероїди [20].

Мозочкова дегенерація є одним із найпоширеніших паранеопластичних виявів раку. Частіше трапляється при таких пухлинах, як дрібноклітинний рак легень, гінекологічні пухлини, пухлини молочної залози, лімфома Ходжкіна [29]. Пацієнти спочатку можуть мати невиразні симптоми, такі як нестійка хода, ністагм і труднощі з точними рухами рук. Ці симптоми зазвичай прогресують до атаксії кінцівок та тулуба, з'являється скандована мова. Симптоми швидко прогресують (за кілька тижнів або місяців) і стабілізуються через приблизно 6 міс від початку захворювання [18]. Поява мозочкових симптомів може передувати діагностиці злоякісної пухлини за кілька місяців або років [1]. На початку розвитку симптомів у більшості пацієнтів на магнітно-резонансних томограмах відсутня патологія, хоча у деяких спостерігається минуще дифузне збільшення півкуль мозочка або кірково-менінгальне посилення. Через деякий час у міру прогресування можна спостерігати атрофію мозочка [9]. На ранній стадії прогресування цього синдрому за допомогою позитронної емісійної томографії можна виявити гіперметаболізм у мозочку, тоді як на пізній стадії спостерігатиметься гіпометаболізм [9].

При аналізі СМР часто можна виявити помірний плеоцитоз, підвищення рівня білка та/або олігоклональні смуги. Ці результати не є ані чутливими, ані специфічними [2]. Характерною ознакою паранеопластичної дегенерації мозочка при гістологічному дослідженні є значна втрата клітин Пуркіньє, спричинена імунотоксичною реакцією антитіл проти злоякісної пухлини [2]. Для паранеопластичної дегенерації мозочка характерні такі антинейрональні антитіла: анти-Yo (PCA-1), анти-Hu, анти-Ri, анти-Tr, анти-VGCC, анти-Ma, анти-CRMP5 (анти-CV2) і анти-mGluR. Анти-Yo-антитіла, також відомі як антитіла до клітин Пуркіньє/цитоплазматичні антитіла типу 1, виявляють найчастіше, зазвичай вони пов'язані зі злоякісними пухлинами молочної залози та гінекологічними новоутвореннями [2]. Відповідно до сучасних уявлень, анти-Hu-антитіла частіше трапляються при дрібноклітинному раку легень, раку передміхурової залози та семіномному раку яєчка, анти-Ri характерні для раку молочної залози, яєчників та дрібноклітинного раку легень, анти-Tr і анти-mGluR1, імовірно, вказують на лімфому Ходжкіна, анти-VGCC типові для дрібноклітинного раку легень і лімфом, анти-CRMP5 (анти-CV2) — для дрібноклітинного раку легень і тимоми [2]. Для того щоб установити точний діагноз ПНС, пацієнт із підгострою дегенерацією мозочка повинен мати виразні мозочкові симптоми, що розвинулись менше, ніж за 12 тиж, за відсутності патології на магнітно-резонансній томограмі головного мозку, а також помірну інвалідність (від 3 балів за модифікованою шкалою Ренкіна). Додатково до встановленого діагнозу раку протягом 5 років після появи симптомів мають бути клінічні ознаки як статичної, так і динамічної атаксії [15]. Підгостру дегенерацію мозочка слід диференціювати від демієлінізуювальних захворювань (розсіяний склероз, аутоімунні розлади, такі як дегенерація мозочка, асоційована з декарбоксилазою глутамінової кислоти, саркоїдоз, системний червоний вовчак і хвороба Бехчета), хвороби Крейтцфельда—Якоба, мультифокальної лейкоенцефалопатії, що прогресує, метаболічних розладів (дефіцит вітаміну B<sub>12</sub>, енцефалопатія Верніке, пов'язана з алкоголем, целіакія) [2]. Важливе значення має вчасне встановлення діагнозу. Пізнє розпізнавання та лікування паранеопластичної дегенерації мозочка можуть призвести до тяжкої інвалідності, оскільки пошкодження мозочка є незворотним, коли хвороба досягла стану стабілізації симптомів [2]. Лікування паранеопластичної дегенерації мозочка залежить переважно від раннього виявлення та лікування основного злоякісного новоутворення. Також є дані про проведення імунотерапії системними кортикостероїдами, внутрішньовенними імуноглобулінами, плазмаферезом, циклофосфамідом, такролімусом і ритуксимабом із різним ступенем відповіді на лікування [21]. Уведення внутрішньовенного імуноглобуліну показало хорошу відповідь

у пацієнтів, які отримували лікування протягом одного місяця після появи симптомів [36]. Пацієнти, які отримували лікування протягом 1—3 міс, часто мали стабільний перебіг захворювання, ті, хто отримував лікування пізніше 3 міс від появи симптомів, зазвичай мали негативний результат [36]. Застосування імуносупресивних препаратів суттєво не змінювало неврологічного дефіциту [21]. Немає рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, присвячених лікуванню ПДМ, що, імовірно, пояснюється дуже малою поширеністю захворювання.

Інший високоризиковий ПНС — опсоклонус-міоклонус синдром (ОМС) суб'єктивно характеризується генералізованим тремором і осцилопцією, об'єктивно — аритмічними різноспрямованими саккадичними рухами очей із горизонтальними, вертикальними та торсійними компонентами (опсоклонус), що супроводжуються міоклонусом кінцівок і тулуба [14]. Іншими клінічними ознаками можуть бути мозочкова атаксія, енцефалопатія та порушення сну [23]. Хоча схема і точний патофізіологічний механізм опсоклонуса не відомі, результати досліджень свідчать про те, що відбувається розгальмування фастигального ядра мозочка [39], а в механізмі ураження клітин основну роль відіграють антитіла до поверхні клітини й гуморальний імунітет [6]. У дітей цей синдром пов'язаний із наявністю нейробластоми у близько 50 % випадків [33]. У дорослих ОМС найчастіше асоціюється з дрібноклітинним раком легень, молочної залози та яєчників [31]. Хоча майже всі паранеопластичні антитіла високого ризику були зареєстровані в поодиноких випадках цього синдрому, більшість пацієнтів (як дітей, так і дорослих) мали негативні результати тестів на антитіла [10]. У невеликій підгрупі дорослих, переважно з раком молочної залози та яєчників, зафіксовані антитіла анти-Ri, а також паранеопластична дисфункція стовбура мозку й мозочка [28]. У дорослих паранеопластичний опсоклонус-міоклонус мало реагує на імунотерапію. Кортикостероїди або внутрішньовенний імуноглобулін можуть прискорити поліпшення в пацієнтів з ідіопатичним опсоклонусом, але не в пацієнтів із паранеопластичним ОМС [4].

Паранеопластичний міастенічний синдром Ламберта—Ітона (ПМСЛІ) — нервово-м'язове аутоімунне захворювання, спричинене антитілами, націленими на пресинаптичні потенціал-залежні кальцієві канали/VGCC (багатосубодиничні канали, які забезпечують трансмембранний потік кальцію у відповідь на потенціал дії) [27]. *In vitro* ці антитіла можуть індукувати перекресну реакцію та інтерналізацію своєї мішені, що запобігає потоку кальцію, який необхідний для вивільнення ацетилхоліну [30]. У близько 60 % пацієнтів із ПМСЛІ етіологія паранеопластична. Доведено, що пухлинні клітини при дрібноклітинному раку легень експресують функціональні VGCC на своїх поверхневих мембранах, а антитіла у пацієнтів із

ПМСЛІ можуть пригнічувати функцію цих каналів [26]. Паранеопластичний міастенічний синдром Ламберта—Ітона частіше трапляється у чоловіків похилого віку [34]. Клініка цього синдрому може починатися гостро або підгостро. Зазвичай спочатку з'являються виразна слабкість і втома, арефлексія та вегетативні розлади. Першими вражаються проксимальні відділи нижніх кінцівок, далі слабкість поширюється проксимально-дистально та каудально-краніально [38]. У близько половини пацієнтів із ПМСЛІ залучаються черепні нерви, при цьому найчастіше уражається окоорохова група, виявами є птоз і диплопія. Також можуть виникати дизартрія та дисфагія [7]. Від 80 до 96 % пацієнтів мають ураження вегетативної нервової системи, що виявляється ортостатичною гіпотензією, запорами, імпотенцією та сухістю слизових оболонок, особливо ксеростомією [32]. Для встановлення діагнозу використовують дані клінічних обстежень, електронейроміографію і тест на антитіла до VGCC. Для проведення диференціальної діагностики ПМСЛІ з міастенією застосовують електронейроміографію з повторною високочастотною стимуляцією. При міастенії амплітуда після стимуляції зменшується, тоді як при ПМСЛІ може зростати, а також клінічно спостерігатиметься підвищення сили та сухожилкових рефлексів [24]. Паранеопластичний міастенічний синдром Ламберта—Ітона є одним із небагатьох ПНС, який добре реагує на імуносупресію. Продемонстровано ефективність застосування плазмаферезу або внутрішньовенного введення імуноглобулінів [37].

Для більшості ПНС єдиним ефективним лікуванням є видалення основної пухлини, яка продукує антигени [3]. З огляду на різноманітність імунологічних реакцій у патогенезі ПНС дані щодо імуносупресивної терапії є суперечливими. Імунотерапія можлива як ефективний метод лікування в тих

випадках, коли неврологічні симптоми є наслідком прямого ураження клітин антинейрональними антитілами до поверхневих антигенів. Однак немає протоколів імуносупресивної терапії [14].

Отже, у багатьох випадках ПНС є складними щодо діагностики, оскільки їхні клінічні вияви можуть бути неспецифічними та їх легко сплутати з іншими неврологічними або імунологічними захворюваннями. Це ускладнює процес вчасного виявлення онкологічного захворювання, що зменшує шанси на успішний результат терапії та погіршує прогноз для пацієнта.

З огляду на зростання частоти ракових захворювань та їхній великий вплив на загальну морбідність і смертність розуміння та своєчасна ідентифікація ПНС є актуальною проблемою в сучасній медицині. Дослідження в цьому напрямі сприятиме поліпшенню розуміння механізмів розвитку ПНС і розробці ефективніших методів їхньої діагностики та лікування.

## Висновки

Найпоширенішими фенотипами ПНС є лімбічний енцефаліт і підгостра дегенерація мозочка.

У 2021 р. переглянуто діагностичні критерії ПНС та враховано особливості імунних механізмів ураження нервових клітин, введено такі нові діагностичні рівні, як точний, імовірний, можливий.

Нові критерії дають змогу більш точно та швидко виявляти ПНС, що дає можливість вчасно почати лікування та поліпшити прогноз для пацієнтів.

Фенотипи високого ризику характеризуються підгострим початком і швидким прогресуванням. При інструментальних дослідженнях можливе виявлення неспецифічних змін.

Для більшості ПНС єдиним ефективним лікуванням є видалення основної пухлини, яка продукує антигени.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концептуалізація, рецензування та редагування — О. К.;*

*пошук та аналіз матеріалів, написання статті — К. Г.;*

*пошук та аналіз матеріалів, редагування — Г. Ч.*

## Література

1. Abdulaziz ATA, Yu XQ, Zhang L, Jiang XY, Zhou D, Li JM. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with cerebellar hypermetabolism: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24):e10717. doi: 10.1097/MD.00000000000010717.
2. Aly R, Emmady PD. Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560638/>
3. Bartels F, Wandrey MM, Aigner A, et al. Association Between Neuronal Autoantibodies and Cognitive Impairment in Patients With Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2021;7(9):1302-1310. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2049.
4. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus–myoclonus. *Brain*. 2001;124(Pt 2):437-443. doi: 10.1093/brain/124.2.437.
5. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1622-1638. doi: 10.1093/brain/aws082.
6. Blaes F, Fuhlhuber V, Korfei M, et al. Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. *Ann Neurol*. 2005;58(2):313-317. doi: 10.1002/ana.20539.
7. Burns TM, Russell JA, LaChance DH, Jones HR. Oculobulbar involvement is typical with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol*. 2003;53(2):270-273. doi: 10.1002/ana.10477.
8. Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet (London England)*. 1982;1(8276):844-845. doi: 10.1016/S0140-6736(82)91887-6.
9. Choi KD, Kim JS, Park SH, Kim YK, Kim SE, Smitt PS. Cer-

- ebellar hypermetabolism in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4): 525-528. doi: 10.1136/jnnp.2005.075325.
10. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *The Lancet Neurology*. 2008;7(4):327-340. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70060-7.
  11. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1543-1554. doi: 10.1056/NEJMra023009.
  12. Ducray F, Demarquay G, Graus F, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNSEuroNetwork experience. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):731-735. doi: 10.1111/ene.12368.
  13. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol*. 2017;81(2): 298-309. doi: 10.1002/ana.24881.
  14. Gilligan M, McGuigan C, McKeon A. Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23(3):67-82. doi: 10.1007/s11910-023-01250-w.
  15. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1135-1140. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447.
  16. Graus F, Escudero D, Oleaga L, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2018;25(8):1011-1016. doi: 10.1111/ene.13661.
  17. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
  18. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014 11.
  19. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(Pt 7):1481-1494. doi: 10.1093/brain/123.7.1481.
  20. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(4):412-416. doi: 10.1136/jnnp.2007.138016.
  21. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):479-482. doi: 10.1136/jnnp.68.4.479.
  22. Khan Y, Khan W, Thalambedu N, Ashfaq AA, Ullah W. Optic Neuritis: A Rare Paraneoplastic Phenomenon of Hodgkin's Lymphoma. *Cureus*. 2019;11(7):e5181. doi: 10.7759/cureus.5181.
  23. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Neurol*. 2012;69(12):1598-1607. doi: 10.1001/archneurol.2012.1173.
  24. Lambert EH, Elmqvist D. Quantal components of end-plate potentials in the myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 1971;183:183-199. doi: 10.1111/j.1749-6632.1971.tb30750.x.
  25. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*. 2011;77(18):1698-1701. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182364a44.
  26. Lang B, Vincent A, Murray NM, Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: immunoglobulin G inhibition of Ca<sup>2+</sup> flux in tumor cells correlates with disease severity. *Ann Neurol*. 1989;25(3):265-271. doi: 10.1002/ana.410250310.
  27. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1467-1474. doi: 10.1056/NEJM199506013322203.
  28. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol*. 1991;29(3):241-251. doi: 10.1002/ana.410290303.
  29. Madhavan AA, Carr CM, Morris PP, et al. Imaging Review of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *AJNR. Am J Neuroradiol*. 2020;41(12):2176-2187. doi: 10.3174/ajnr.A6815.
  30. Motomura M, Johnston I, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(1):85-87. doi: 10.1136/jnnp.58.1.85.
  31. Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. *J Neurol*. 2019;266(6):1541-1548. doi: 10.1007/s00415-018-9138-7.
  32. O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. *Neurology*. 1998;50(1):88-93. doi: 10.1212/wnl.50.1.88.
  33. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, Clinical, and Immunologic Features of 389 Children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: A Cross-sectional Study. *Front Neurol*. 2017;8:468. doi: 10.3389/fneur.2017.00468.
  34. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):902-8. doi: 10.1200/jco.2010.32.0440.
  35. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol*. 2020;267(1):26-35. doi: 10.1007/s00415-019-09544-1.
  36. Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S, Stevens GH. Response to intravenous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of the literature. *J Neurooncol*. 2003;63(2):187-190. doi: 10.1023/a:1023931501503.
  37. Wildner G. Tumors, tumor therapies, autoimmunity and the eye. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102892. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102892.
  38. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(4):359-363. doi: 10.1016/s0303-8467(02)00054-9.
  39. Wong AM, Musallam S, Tomlinson RD, Shannon P, Sharpe JA. Opsoclonus in three dimensions: oculographic, neuropathologic and modelling correlates. *J Neurol Sci*. 2001;189(1-2):71-81. doi: 10.1016/s0022-510x(01)00564-0.

O.O. KOPCHAK<sup>1</sup>, K.O. HRYNEVYCH<sup>2</sup>, G.K. CHERVYTS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kyiv Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>SI «Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

## The current state of the paraneoplastic neurological syndromes problem

Paraneoplastic syndromes (PS) are immune-mediated manifestations of a distant oncological process, which is a reaction of autoantibodies against antigens expressed by the tumor. These syndromes are divided into neurological, endocrine, hematological, and dermatological. PS can be diagnosed before or in parallel with tumor detection and often masquerade as neurological or psychiatric disorders. The review discusses the updated 2021 diagnostic criteria, which include revisions to diagnostic levels since 2004, as well as new classifications of antibodies based on the pathogenetic mechanisms of nerve cell damage and their frequency of detection in patients. The phenotypes of high-, medium-, and low-risk paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are highlighted, with a special emphasis on the clinical features of high-risk phenotypes. Particular attention is paid to limbic encephalitis, its clinical signs, specific antibodies, instrumental and laboratory studies, and associated oncological diseases. Encephalomyelitis and subacute cerebellar degeneration are also discussed, detailing pathological changes, key antibodies and neoplasia, emphasizing the need for differential diagnosis and immunosuppressive treatment. General features about opsoclonus myoclonus syndrome, its clinical manifestations and causes, as well as Lambert—Eaton myasthenic syndrome are provided, in particular, its association with small cell lung cancer is emphasized, and the features of diagnosis, differential diagnosis with myasthenia gravis and treatment are highlighted. Based on the updated diagnostic criteria, the data analysis will provide clinicians with guidelines for identifying specific phenotypes of PNS and associated antibodies, which are key to improving diagnostic processes and selecting an effective treatment strategy.

**Keywords:** paraneoplastic syndromes, diagnostic criteria, limbic encephalitis, subacute cerebellar degeneration, encephalomyelitis, opsoclonus-myoclonus.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Копчак ОО, Гриневич КО, Червиць ГК. Сучасний стан проблеми паранеопластичних неврологічних синдромів. Український неврологічний журнал. 2024;1:5-11. doi: 10.30978/UNJ2024-1-5.

Копчак ОО, Hrynevych КО, Chervyts GK. (The current state of the paraneoplastic neurological syndromes problem). Ukrainian Neurological Journal. 2024;1:5-11. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-5>. Ukrainian.





О.М. МУРАВСЬКА, О.І. ТРОЯН

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Клініко-діагностичні особливості повторних легких черепно-мозкових травм

Повторна легка черепно-мозкова травма (ЧМТ) призводить до появи нових змін та підсилює наявні, зумовлені первинною травмою. Патогенетичні механізми повторної ЧМТ є результатом травмувальних впливів та їхньої кумуляції. Вони спричиняють різноманітні морфологічні та функціональні зміни з боку головного мозку.

**Мета роботи** — поліпшити діагностику патологічних змін, що відбуваються в пацієнтів унаслідок повторних легких черепно-мозкових травм.

**Матеріали та методи.** У дослідження було залучено 199 пацієнтів, які перенесли в анамнезі повторні легкі ЧМТ. Серед них переважали чоловіки — 158 (79,40 %). Пацієнтів юнацького віку за класифікацією ВООЗ (17—24 роки) було 80 (40,20 %), молодого віку (25—44 роки) — 78 (39,20 %), середнього віку (45—60 років) — 41 (20,60 %). Кількість повторних ЧМТ в одного пацієнта становила від двох до п'яти. Усіх пацієнтів обстежено у віддалений період ЧМТ. Контрольну групу утворено із 30 осіб віком від 18 до 50 років (середній вік —  $33,11 \pm 3,09$  року), які не мали в анамнезі перенесених ЧМТ. Когнітивні порушення (КП) оцінювали за допомогою нейропсихологічного дослідження з використанням короткої шкали дослідження психічного стану (MMSE), батареї тестів лобової дисфункції (FAB), тесту малювання годинника. Використовували методи нейропсихологічного аналізу, нейровізуалізаційні та нейрофізіологічні методи.

**Результати.** Повторні ЧМТ у нашому дослідженні спостерігались у вигляді струсів та забоїв головного мозку легкого ступеня. Їхня кількість в одного пацієнта становила від 1 до 5. Клінічні вияви перенесених повторних легких ЧМТ мали особливості: у клінічній картині переважали цефалгічний, церебрастенічний і лікворно-гіпертензійний синдром, когнітивні порушення, розсіяна неврологічна симптоматика, пірамідна недостатність. Лише в основній групі виявлено випадки поєднання від трьох до восьми неврологічних синдромів. Установлено зниження когнітивної функції у пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ порівняно з контрольною групою за даними нейропсихологічного тестування. При аналізі показників когнітивних викликаних потенціалів виявлено збільшення латентного періоду когнітивного комплексу Р300 у пацієнтів із повторними ЧМТ порівняно з контрольною групою, що свідчить про зниження когнітивних функцій. Частіше КП виявляли в основній групі. При застосуванні сучасних методів нейровізуалізації виявлено, що в пацієнтів із перенесеними повторними ЧМТ збільшена ширина бічних шлуночків з обох боків, III шлуночка, порожнини прозорої перегородки порівняно з контрольною групою, а також більша частота розширення порожнини прозорої перегородки і конвексимальних підпаутинних просторів. Для пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ характерним є підвищення швидкості кровотоку в екстракраніальних відділах каротидного басейну та зниження швидкості в судинах вертебробазиллярного басейну зі зміною показників судинної резистивності, у сегментах інтракраніального відділу каротидного басейну — зниження швидкості кровотоку без зміни показників судинної резистивності. Порушення венозної церебральної циркуляції (підвищення показників швидкості у внутрішній яремній вені та венах Розенталя) зафіксовано в більшості представників основної групи. За даними КЕЕГ, у пацієнтів із перенесеними повторними ЧМТ на тлі дифузних змін біоелектричної активності мозку частіше мають місце фокальні зміни в лівій півкулі мозку. Домінантний  $\alpha$ -ритм зафіксовано в 97,78 % пацієнтів основної групи. Амплітуда  $\alpha$ -ритму в пацієнтів із перенесеними повторними ЧМТ нижча порівняно з контрольною групою, а частота коливань  $\alpha$ -ритму — вища.

**Висновки.** Використання клініко-діагностичного контролю дає змогу запобігти розвитку ушкоджень і отримати об'єктивну інформацію про стан головного мозку та його структур.

**Ключові слова:** повторні легкі черепно-мозкові травми, клініка, діагностика.

Стаття надійшла до редакції 22 лютого 2024 р.



Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Зростає кількість повторних ЧМТ. На їхню частку припадає понад 20 % випадків травматичного ушкодження головного мозку [2, 7]. Повторна ЧМТ призводить до появи нових змін та підсилює наявні, зумовлені первинною травмою. Патогенетичні механізми повторної ЧМТ є результатом травмувальних впливів та їхньої кумуляції. Вони спричиняють різноманітні морфологічні та функціональні зміни з боку головного мозку [3, 4].

Часте виникнення після повторних легких ЧМТ посттравматичних порушень, які зберігаються впродовж тижнів, місяців і навіть років, можна вважати особливістю цього виду травматизму [6, 8]. Структурні й функціональні порушення нервової системи різного ступеня виразності та характеру іноді прогресують і за несприятливих умов виявляються патологічними синдромами [1, 5]. Дезінтеграція функцій мозку, спричинена травмою, виявляється й у віддалений період.

Особливістю повторних легких ЧМТ є прогресивність перебігу, що формує складніший посттравматичний дефект (когнітивні, психоорганічні та вегетативні порушення) [9, 10].

Про збереження наслідків органічного ураження головного мозку свідчить розвиток у пацієнтів із повторними легкими ЧМТ посттравматичної енцефалопатії, яка виявляється деменцією, що прогресує, паркінсонізмом та низкою інших неврологічних синдромів [11].

**Мета роботи** — поліпшити діагностику патологічних змін, що відбуваються в пацієнтів унаслідок повторних легких черепно-мозкових травм.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено в ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України» із залученням 199 пацієнтів, які перенесли в анамнезі повторні легкі ЧМТ. Серед пацієнтів переважали чоловіки — 158 (79,40 %).

За віком пацієнтів розподілили на три вікові групи за класифікацією ВООЗ: юнацький вік (17—24 роки) — 80 (40,20 %), молодий вік (25—44 роки) — 78 (39,20 %), середній вік (45—60 років) — 41 (20,60 %).

Кількість повторних ЧМТ в одного пацієнта становила від двох до п'яти.

Усіх пацієнтів обстежено у віддалений період ЧМТ.

Критерії залучення в дослідження: вік від 1 до 60 років, наявність в анамнезі перенесених повторних легких ЧМТ (струс головного мозку та забій головного мозку легкого ступеня), достатній для участі в дослідженні освітній рівень, інформована добровільна згода на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: вік молодше 17 років і понад 60 років, наявність соматичної та психічної патології, хронічних захворювань нервової системи, ознак гострого запалення, ревматичних

і автоімунних захворювань, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Клініко-неврологічне обстеження проводили за стандартною методикою. Когнітивні порушення (КП) оцінювали за допомогою нейропсихологічного дослідження з використанням короткої шкали дослідження психічного стану (MMSE), батареї тестів лобової дисфункції (FAB), тесту малювання годинника.

Структурні зміни речовини головного мозку, розміри, кількість і локалізацію вогнищ зміненої щільності, зміни лікворних шляхів досліджували методом магнітно-резонансної томографії (МРТ) за допомогою апарата «Intera» (Philips, Нідерланди) з індукцією магнітного поля 1,5 Тл без парамагнітного контрастування.

Дослідження кровотоку в судинах шиї та голови проводили за допомогою ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС) магістральних судин шиї та транскраніального дуплексного сканування (ТКДС) із використанням ультразвукової діагностичної системи «Sonoline G-50» (Siemens, Німеччина) із лінійним та фазованим датчиками (частота 5—10/2 МГц) за стандартними методиками. Доплерографічну оцінку кровотоку здійснювали шляхом діагностики гемодинаміки в екстракраніальних відділах брахіоцефальних артерій і судин основи мозку.

Запис комп'ютерної електроенцефалограми (КЕЕГ) проводили за стандартною методикою з використанням 24-канального комп'ютерного електроенцефалографічного комплексу «BrainTest» (DX-системи, Україна) з комп'ютерною обробкою за протоколом. Обробка та аналіз КЕЕГ проводили з використанням програмного забезпечення «Brain Test»: спектрального аналізу, картування потужності.

Реєстрацію когнітивних викликаних потенціалів головного мозку (Р300) виконували на 24-канальному електроенцефалографі «Brain-test» (DX-системи, Україна) із комп'ютерною обробкою даних. Аналіз когнітивних викликаних потенціалів головного мозку (Р300) проводили за такими показниками: латентний період (ЛП) компонентів N2, P3 (P300), N3 (мс), амплітуда комплексу P300 (мкВ).

Для обробки і статистичного аналізу результатів дослідження використовували статистичну програму SPSS 17.0 for Windows. Розраховували середнє арифметичне значення, стандартне відхилення, стандартну похибку середньої арифметичної величини, 95 % довірчий інтервал. Порівняння середніх значень змінних проводили з використанням t-критерію Стьюдента або U-критерію Манна—Уїтні залежно від їхньої відповідності розподілу Гауса. Нульову гіпотезу (про відсутність відмінностей між змінними) відкидали при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

В основній групі зареєстровано 17 видів скарг, найчастіше траплялися головний біль стискаль-ного та пульсуючого характеру — 110 (55,28 %)

спостережень, підвищена пітливість — 76 (38,19 %), погіршення пам'яті — 63 (31,66 %), головний біль, що розпирає, — 60 (30,15 %), емоційна лабільність — 48 (24,12 %), погіршення концентрації уваги — 43 (21,61 %), порушення сну — 40 (20,10 %), метеозалежність — 32 (16,08 %). У контрольній групі зафіксовано 8 видів скарг, серед яких переважали скарги на метеозалежність — 6 (20,00 %) спостережень, підвищену пітливість — 5 (16,67 %), головний біль стискального та пульсуючого характеру й порушення сну — по 4 (13,33 %), загальну слабкість, втомлюваність та емоційну лабільність — по 3 (10,00 %).

Залежно від скарг та неврологічної симптоматики в групі пацієнтів із повторними легкими ЧМТ виділено 11 неврологічних синдромів, серед яких переважали цефалгічний синдром — 107 (53,77 %) спостережень, вегетативна дисфункція — 105 (52,76 %), церебрастенічний — 68 (34,17 %), КП — 63 (31,66 %), лікворно-гіпертензійний синдром — 60 (30,15 %), астеноневротичний — 49 (24,62 %), дисомнічний — 41 (20,60 %). У групі контролю виявлено 6 неврологічних синдромів, серед яких домінували синдром вегетативної дисфункції — 10 (33,33 %) спостережень, астеноневротичний — 5 (16,67 %), церебрастенічний — 3 (10,00 %). У пацієнтів основної групи порівняно з контрольною статистично значущо частіше траплялися цефалгічний синдром, церебрастенічний, КП, лікворно-гіпертензійний (усі  $p < 0,01$ ), розсіяна неврологічна симптоматика ( $p < 0,05$ ), пірамідна недостатність ( $p < 0,05$ ).

Не виявлено жодного неврологічного синдрому в 12 (6,03 %) представників основної групи та 11 (36,67 %) осіб контрольної групи. Один синдром зафіксовано в 36 (18,09 %) пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ і у 14 (46,66 %) представників контрольної групи, два синдроми — відповідно у 40 (20,10 %) та 5 (16,67 %). Лише в основній групі виявлено випадки поєднання від трьох до восьми неврологічних синдромів.

У пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ, за даними MMSE, FAB і тесту малювання годинника, мало місце статистично значуще ( $p < 0,01$ ) зниження показників нейропсихологічних тестів порівняно з контрольною групою.

За шкалою MMSE у представників основної групи виявлено статистично значуще зниження за показниками концентрації уваги ( $p < 0,01$ ), пам'яті ( $p < 0,01$ ), читання, письма та копіювання ( $p < 0,05$ ). За цією шкалою виявлено легкі КП. Середні показники когнітивних функцій за шкалою MMSE були однаковими в осіб молодого віку ( $27,44 \pm 0,10$ ), юнацького ( $27,39 \pm 0,11$ ) та середнього ( $27,39 \pm 0,13$ ).

У пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ встановлено статистично значуще зниження за шкалою FAB за показниками концептуалізації, ускладненої реакції вибору, хапальних

рефлексів (усі  $p < 0,05$ ). За допомогою цієї шкали виявлено легкі КП. Середні показники когнітивних функцій мало відрізнялися в осіб молодого віку ( $16,99 \pm 0,11$ ), середнього ( $16,68 \pm 0,13$ ) та юнацького ( $15,74 \pm 0,11$ ).

При дослідженні зорово-просторових функцій за допомогою тесту малювання годинника у пацієнтів основної групи не виявлено клінічно значущих КП, відзначено незначні неточності в розташуванні стрілок годинника. Середні результати тесту малювання годинника мало відрізнялися в осіб молодого віку ( $9,24 \pm 0,09$ ), середнього ( $9,39 \pm 0,13$ ) та юнацького ( $9,47 \pm 0,08$ ).

Для групи пацієнтів з перенесеними повторними легкими ЧМТ характерним було статистично значущо ( $p < 0,01$ ) більша ширина бічних шлуночків (БШ) з обох боків, III шлуночка, порожнини прозорої перегородки (ППП) порівняно з контрольною групою. Величина індексу серединних структур (ІСС) у пацієнтів основної групи була меншою, ніж у контрольній групі. Варте уваги збільшення ширини БШ з обох боків, III шлуночка, ППП і зменшення ІСС зі збільшенням віку в пацієнті з перенесеними легкими ЧМТ.

За даними МРТ головного мозку, у представників основної групи зафіксовано зміни з боку як лікворних шляхів, так і мозкової речовини. Асиметрія БШ, арахноїдальна кіста й кіста шишкоподібної залози, вогнища (субкортикально, перивентрикулярно, в мозочку) траплялися лише в пацієнтів основної групи. Відзначено статистично значущо більшу частоту розширення ППП ( $p < 0,01$ ), конвексимальних підпавутинних просторів ( $p < 0,05$ ) у представників основної групи порівняно з контрольною групою. Нормальну МР-картину головного мозку в пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ зафіксували в 43,10 % випадків, у контрольній групі — у 86,67 %. Відсутність змін головного мозку за даними МРТ частіше виявляли у віковій групі 17—24 років. Зі збільшенням віку знижувалася частота виявлення асиметрії БШ. Вогнища в мозочку зафіксували лише у віковій групі 44—60 років.

При оцінці екстракраніальних відділів сонних артерій зареєстровано статистично значуще ( $p < 0,05$ ) збільшення товщини комплексу інтимамедіа загальної сонної артерії (ЗСА) з обох боків у пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ порівняно з контрольною групою.

Для основної групи порівняно з контрольною характерним було збільшення кількості випадків деформації ходу хребтової артерії (ХА) ( $V_2$ -сегмент), асиметрія діаметрів ХА ( $V_2$ -сегмент)  $> 25$  %. Частота деформації ходу сонних артерій у пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ збільшувалася з віком, деформація ходу ХА ( $V_2$ -сегмент) частіше траплялася в пацієнтів молодшої вікової групи.

У пацієнтів основної групи відзначено статистично значуще ( $p < 0,05$ ) підвищення максимальної

систоличної швидкості кровотоку ( $V_{ps}$ ) по ЗСА, статистично значуще ( $p < 0,01$ ) зниження  $V_{ps}$  по ХА ( $V_2$ -сегмент), підвищення  $V_{ps}$  по внутрішній сонній артерії (ВСА) і внутрішній яремній вені (ВЯВ). Кінцева діастолічна швидкість кровотоку ( $V_{ds}$ ) у пацієнтів основної групи була статистично значущо ( $p < 0,01$ ) підвищена по ВСА і ЗСА та знижена по ХА ( $V_2$ -сегмент). Індекс периферійного опору (RI) у пацієнтів основної групи був статистично значущо ( $p < 0,01$ ) знижений у ВСА, підвищений у ЗСА та знижений по ХА ( $V_2$ -сегмент). У пацієнтів основної групи встановлено статистично значуще ( $p < 0,01$ ) більший діаметр ЗСА і ВЯВ та статистично значуще ( $p < 0,01$ ) менший ВСА, а також більший діаметр ХА ( $V_2$ -сегмент). Зі збільшенням віку в представників основної групи зафіксовано зменшення  $V_{ps}$  по ВСА і зниження RI у ВСА та ХА ( $V_2$ -сегмент).

У пацієнтів групи з повторними легкими ЧМТ порівняно з контрольною групою зареєстрували такі зміни кровотоку в інтракраніальних судинах: венозні порушення, підвищення RI, ангіоспазм. Частота цих змін зменшувалася з віком.

Відзначено статистично значуще ( $p < 0,05$ ) підвищення  $V_{ps}$  по вені Розенталя, статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зниження  $V_{ps}$  по передній мозковій артерії (ПМА), а також зниження по задній мозковій артерії (ЗМА) і ХА ( $V_4$ -сегмент) у пацієнтів основної групи. Величина  $V_{ds}$  по ПМА була статистично значущо ( $p < 0,05$ ) нижчою, по ЗМА та ХА ( $V_4$ -сегмент) — низькою. У пацієнтів з перенесеними повторними легкими ЧМТ RI в ХА ( $V_4$ -сегмент) був вищим, ніж у контрольній групі.

У представників основної групи відзначено зниження  $V_{ps}$  по середній мозковій артерії (СМА), ПМА, ХА ( $V_4$ -сегмент), основній артерії (ОА). У цій групі  $V_{ds}$  по ОА знижувалася зі збільшенням віку.

За даними КЕЕГ, дифузні неепілептиформні зміни виявлені у 65 (48,15 %) пацієнтів основної групи, тоді як у контрольній групі — у 9 (30,00 %). Фокальні зміни в правій півкулі мали місце в 7 (5,19 %) пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ і жодного разу не спостерігались у представників контрольної групи. Пароксизмальна активність виявлена лише в 5 (3,70 %) пацієнтів основної групи. Явища дисфункції неспецифічних серединних структур зареєстровано у 80 (59,26 %) представників основної групи та 14 (46,67 %) контрольної групи. Ознаки епілептиформних змін виявлено лише у 7 (5,19 %) пацієнтів основної групи. Дифузні зміни на КЕЕГ зафіксовано в усіх пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ, у 4 (2,96 %) з них зміни були виразні, у 90 (66,67 %) — помірні, у 41 (30,37 %) — легкі. У пацієнтів основної групи частіше ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою виявляли фокальні зміни в лівій півкулі мозку та легкі дифузні зміни біоелектричної активності мозку.

Відзначено зростання дифузних неепілептиформних змін зі збільшенням віку пацієнтів

основної групи. Фокальні зміни у пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ домінували в лівій півкулі головного мозку. Фокальні зміни як зліва, так і справа у пацієнтів основної групи переважали у наймолодшій віковій групі. Пароксизмальна активність частіше спостерігалась в осіб юнацького віку. Дисфункція неспецифічних серединних структур знижувалась зі збільшенням віку пацієнтів основної групи. Епілептиформні зміни частіше виявляли в пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ середнього віку.

У пацієнтів основної групи серед дифузних змін біоелектричної активності головного мозку переважали помірні та легкі. Виразні й легкі дифузні зміни частіше виявляли в молодих осіб, помірні зміни — в осіб середнього віку.

Домінантний  $\alpha$ -ритм зареєстрували в 132 (97,8 %) пацієнтів із повторними легкими ЧМТ. Амплітуда  $\alpha$ -ритму в представників основної групи була нижчою порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), а частота коливань  $\alpha$ -ритму — вищою ( $p < 0,01$ ), хоча була в межах норми. Амплітуда  $\alpha$ -ритму була найнижчою у віковій групі 45—60 років, частота коливань  $\alpha$ -ритму найбільше зростала у віковій групі 25—44 років.

У 95 (70,37 %) пацієнтів основної групи  $\alpha$ -ритм був регулярним, у 21 (15,56 %) — відносно регулярним, у 16 (11,85 %) — нерегулярним. У групі пацієнтів із повторними легкими ЧМТ організований  $\alpha$ -ритм мав місце у 63 (46,67 %), дезорганізований — у 50 (37,04 %), помірно дезорганізований — у 19 (14,07 %). У 72 (53,33 %) пацієнтів основної групи зональні відмінності  $\alpha$ -ритму були збережені, у 60 (44,45 %) — згладжені. Регулярний  $\alpha$ -ритм частіше траплявся у віковій групі 17—24 років, організований — у групі 25—44 років. Зональні відмінності  $\alpha$ -ритму частіше були збережені у віковій групі 17—24 роки.

При дослідженні когнітивних викликаних потенціалів (Р300) виявлено збільшення ( $p < 0,05$ ) ЛП компонентів N2 (зліва), P3 (зліва), P3 (справа) у пацієнтів основної групи порівняно з контрольною групою.

У пацієнтів основної групи ЛП когнітивного комплексу Р300 зліва становив у середньому ( $310,87 \pm 2,87$ ) мс, що перевищувало показник контрольної на 2,82 % ( $302,10 \pm 1,82$ ) мс, справа — відповідно ( $309,65 \pm 3,09$ ) і ( $301,00 \pm 1,82$ ) мс. Для основної групи характерним було зниження амплітуди Р300 порівняно з контрольною групою: зліва — відповідно ( $7,95 \pm 0,51$ ) та ( $8,84 \pm 0,37$ ) мкВ (різниця — 8,99 %), справа — ( $7,96 \pm 0,53$ ) і ( $8,72 \pm 0,36$ ) мкВ (різниця — 8,72 %).

Величина ЛП когнітивного комплексу Р300 як зліва, так і справа в пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ збільшувалася з віком, що свідчить про залежність КП від вікового чинника, але не виявлено залежності амплітуди Р300 від віку.

У контрольній групі ЛП когнітивного комплексу Р300 був у межах норми частіше ( $p < 0,01$ ), ніж в основній групі. Відзначено збільшення ( $p < 0,01$ ) ЛП когнітивного комплексу Р300 з обох боків в основній групі. Амплітуда когнітивного комплексу Р300 частіше ( $p < 0,01$ ) була в межах норми у контрольній групі. У представників основної групи порівняно з контрольною зафіксували зниження когнітивних функцій ( $p < 0,01$ ) та об'єму оперативної пам'яті ( $p < 0,05$ ). У представників контрольної групи КП частіше ( $p < 0,01$ ) були відсутні. Рідше ЛП когнітивного комплексу Р300 у межах норми виявляли у віковій групі 44—60 років. Амплітуду когнітивного комплексу Р300 у межах норми найчастіше реєстрували у вікових групах 44—60 років та 17—24 років.

Повторні ЧМТ спричиняють порушення стабільності фізіологічних функцій організму, підсилюють клінічні вияви, призводять до прогресування неврологічних порушень. Використання клініко-діагностичного контролю дає змогу запобігти розвитку ускладнень та отримати об'єктивну інформацію про стан головного мозку та його структур.

Неврологічні, нейропсихологічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні обстеження пацієнтів, які перенесли повторні легкі ЧМТ, сприяють своєчасній діагностиці тяжкого стану при ЧМТ і проведенню відповідних профілактичних та лікувальних заходів.

## Висновки

1. Повторні ЧМТ у нашому дослідженні спостерігались у вигляді струсів та забоїв головного мозку легкого ступеня. Їхня кількість в одного пацієнта становила від 1 до 5. Клінічні вияви перенесених повторних легких ЧМТ мали особливості: в клінічній картині переважали цефалгічний, церебрастенічний і лікворно-гіпертензійний синдром, когнітивні

порушення, розсіяна неврологічна симптоматика, пірамідна недостатність.

2. Установлено зниження когнітивної функції у пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ порівняно з контрольною групою за даними нейропсихологічного тестування. При аналізі показників когнітивних викликаних потенціалів виявлено збільшення ЛП когнітивного комплексу Р300 у пацієнтів із повторними ЧМТ порівняно з контрольною групою, що свідчить про зниження когнітивних функцій. Частіше КП виявляли в основній групі.

3. При застосуванні сучасних методів нейровізуалізації виявлено, що в пацієнтів із перенесеними повторними ЧМТ збільшена ширина БШ, ІІІ шлуночка та ППП порівняно з контрольною групою, а також більша частота розширення ППП і конвексимальних підпаутинних просторів.

4. Для пацієнтів із перенесеними повторними легкими ЧМТ характерним є підвищення швидкості кровотоку в екстракраніальних відділах каротидного басейну та зниження швидкості в судинах вертебробазиліарного басейну зі зміною показників судинної резистивності, у сегментах інтракраніального відділу каротидного басейну — зниження швидкості кровотоку без зміни показників судинної резистивності. Порушення венозної церебральної циркуляції (підвищення показників швидкості у ВЯВ та венах Розенталя) зафіксовано в більшості представників основної групи.

5. За даними КЕЕГ, у пацієнтів із перенесеними повторними ЧМТ на тлі дифузних змін біоелектричної активності мозку частіше мають місце фокальні зміни в лівій півкулі мозку. Домінантний  $\alpha$ -ритм зафіксовано в 97,78 % пацієнтів основної групи. Амплітуда  $\alpha$ -ритму у пацієнтів із перенесеними повторними ЧМТ нижча порівняно з контрольною групою, а частота коливань  $\alpha$ -ритму — вища.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, клінічні дослідження, аналіз результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку — О. М., О. Т.; редактування — О. Т.*

## Література

1. Blennow K, Brody DL, Kochanek PM, et al. Traumatic brain injuries. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;17;2:16084. doi: 10.1038/nrdp.2016.84. PMID: 27853132.
2. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Med Clin North Am*. 2020;104(2):213-38. doi: 10.1016/j.mcna.2019.11.001. PMID: 32035565.
3. Chien SC, Tu PH, Liu ZH, et al. Neurological deteriorations in mild brain injuries: the strategy of evaluation and management. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(3):2173-81. doi: 10.1007/s00068-021-01753-6. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34302502.
4. Kahrman A, Bouley J, Tuncali I, et al. Repeated mild traumatic brain injury triggers pathology in asymptomatic C9ORF72 transgenic mice. *Brain*. 2023;1;146(12):5139-52. doi: 10.1093/brain/awad264. PMID: 37527465.
5. Lee SW, Werner B, Anireddy S, et al. Characteristics, outcomes, and its associated factors among patients hospitalized with mild traumatic brain injuries. *Am J Phys Med Rehabil*. 2024;1;103(1):47-52. doi: 10.1097/PHM.0000000000002298. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37549368.
6. Levin HS, Diaz-Arrastia RR. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *Lancet Neurol*. 2015;14(5):506-17. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00002-2. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25801547.
7. Lolk K, Dreier JW, Christensen J. Repeated traumatic brain injury and risk of epilepsy: a Danish nationwide cohort study. *Brain*. 2021;12;144(3):875-84. doi: 10.1093/brain/awaa448. PMID: 33439977.
8. Magnusson BM, Ahrenby E, Stålnacke BM. Symptoms and disability after mild traumatic brain injury: a five-year follow-up. *J Integr Neurosci*. 2024; 22;23(2):45. doi: 10.31083/jjin2302045. PMID: 38419456.
9. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, et al. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae. *Pituitary*. 2019;22(3):270-82. doi: 10.1007/s11102-019-00957-9. PMID: 30929221.



10. Sivak S, Nosal V, Bittsanský M, et al. Type and occurrence of serious complications in patients after mild traumatic brain injury. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(1):22-5. doi: 10.4149/bl\_2016\_005. PMID: 26810165.
11. Vanitallie TB. Traumatic brain injury (TBI) in collision sports: Possible mechanisms of transformation into chronic traumatic encephalopathy (CTE). *Metabolism*. 2019;100S:153943. doi: 10.1016/j.metabol.2019.07.007. PMID: 31610856.

O.M. MURAVSKA, O.I. TROJAN

Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Clinical and diagnostic features of repeated mild traumatic brain injuries

Repeated mild traumatic brain injury (TBI) leads to new changes and exacerbates the existing ones caused by the primary trauma. The pathogenetic mechanisms of repeated TBI are the result of traumatic effects and their cumulation. They cause various morphological and functional changes in the brain.

**Objective** — to improve the diagnosis of pathological changes in patients with repeated mild traumatic brain injury.

**Materials and methods.** The study involved 199 patients with a history of repeated mild TBI. Men predominated among them — 158 (79.40 %). There were 80 (40.20 %) patients of youthful age (17—24 years), 78 (39.20 %) of young age (25—44 years), and 41 (20.60 %) of middle-aged (45—60 years). The number of repeated TBIs per patient ranged from two to five. All patients were examined in the remote period of TBI. The control group consisted of 30 people aged 18 to 50 years (mean age —  $(33.11 \pm 3.09)$  years) who had no history of TBI. Cognitive impairment (CI) was assessed by neuropsychological examination using the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Frontal Area Battery (FAB), and the clock drawing test. Methods of neuropsychological analysis, neuroimaging and neurophysiological methods were used. Results. The data of clinical and neurological examinations and studies of cognitive functions were analyzed, structural changes of the brain and cerebrospinal tract were established on the basis of neuroimaging studies of the brain, and the peculiarities of cerebral hemodynamics in patients with mild repeated TBI were determined. The characteristics of neurophysiological changes in patients are given based on the study of the features of electroencephalographic changes and the study of cognitive evoked potentials of the brain. The immune status was evaluated in patients who had repeated mild TBI.

**Results.** Repeated TBI in our study was observed in the form of mild concussions and brain contusions. Their number in one patient ranged from 1 to 5. Clinical manifestations of repeated mild TBI had peculiarities: cephalalgic, cerebral and cerebrospinal hypertensive syndrome, cognitive impairment, diffuse neurological symptoms, and pyramidal insufficiency prevailed in the clinical picture. Only in the main group were cases of a combination of three to eight neurological syndromes detected. A decrease in cognitive function was found in patients with repeated mild TBI compared to the control group according to neuropsychological testing. The analysis of cognitive evoked potentials revealed an increase in the latent period of the cognitive complex P300 in patients with repeated TBI compared with the control group, indicating a decrease in cognitive function. More frequent CP was detected in the main group. The use of modern neuroimaging methods revealed that patients with repeated TBI had increased width of the lateral ventricles on both sides, ventricle III, and the cavity of the septum compared with the control group, as well as a higher frequency of expansion of the septum and convexity of the subarachnoid spaces. Patients with repeated mild TBI are characterised by an increase in blood flow velocity in the extracranial parts of the carotid basin and a decrease in velocity in the vessels of the vertebrobasilar basin with a change in vascular resistance, in the segments of the intracranial part of the carotid basin — a decrease in blood flow velocity without a change in vascular resistance. Disorders of venous cerebral circulation (increased velocity in the internal jugular vein and Rosenthal veins) were recorded in the majority of the main group. According to the data of the CEG, in patients with repeated TBI against the background of diffuse changes in brain bioelectrical activity, focal changes in the left hemisphere of the brain are more common. Dominant arrhythmia was recorded in 97.78 % of patients in the main group. The amplitude of arrhythmia in patients with repeated TBI is lower compared to the control group, and the frequency of arrhythmic oscillations is higher.

**Conclusions.** The use of clinical and diagnostic control allows to prevent the development of damage and obtain objective information about the state of the brain and its structures.

**Keywords:** : repeated mild traumatic brain injury, clinic, diagnosis.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Муравська ОМ, Троян ОІ. Клініко-діагностичні особливості повторних легких черепно-мозкових травм. Український неврологічний журнал. 2024;1:12-17. doi: 10.30978/UNJ2024-1-12.

Muravska OM, Trojan OI. (Clinical and diagnostic features of repeated mild traumatic brain injuries). *Ukrainian Neurological Journal*. 2024;1:12-17. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-12>. Ukrainian.



О.Ю. БІЛАС, І.І. ТІТОВ

Івано-Франківський національний  
медичний університет

## Церебральна оксиметрія у хворих з ішемічним інсультом та супутнім синдромом обструктивного апное уві сні

Мозковий інсульт — важлива медико-соціальна проблема сьогодення і найчастіша причина стійкої втрати працездатності. У хворих з ураженням головного мозку унаслідок ішемічного інсульту та супутнім синдромом обструктивного апное уві сні численні епізоди гіповентиляції та апное спричинюють значні «провали» сатурації та зміни церебральної перфузії, що негативно впливає на безпосередні й віддалені результати лікування. Церебральну оксиметрію широко використовують у клінічній практиці в різних галузях хірургії (серцево-судинній, дитячій, нейрохірургії тощо), але її можливості як методу моніторингу вторинних пошкоджень головного мозку й контролю за лікуванням у хворих з ішемічним мозковим інсультом мало вивчено.

**Мета роботи** — оцінити вплив неінвазивної CPAP-підтримки (Continuous Positive Airway Pressure — метод неінвазивної респіраторної підтримки, при якому в дихальних шляхах хворого створюється позитивний тиск) на показники церебральної оксиметрії при лікуванні хворих з ішемічним інсультом та супутнім синдромом обструктивного апное уві сні.

**Матеріали та методи.** Пацієнтам із верифікованим ішемічним інсультом легкого та середнього ступеня тяжкості проводили скринінгову діагностику для підтвердження наявності синдрому обструктивного апное уві сні (SomnoCheck micro, Weinman, Німеччина). Під нашим спостереженням перебували 60 хворих з обструктивним апное уві сні на тлі ішемічного інсульту, яких залежно від методу лікування розподілили на дві групи: контрольну ( $n = 30$ ), в якій застосовували лише традиційне лікування інсульту, та дослідну ( $n = 30$ ), в якій використовували традиційну схему терапії та респіраторну підтримку (автоCPAP) під час нічного сну апаратом ResMed Air Sense-i (Австралія). Для контролю ефективності респіраторної підтримки поряд з іншими методами об'єктивного контролю застосовували церебральну оксиметрію за допомогою апарату Masimo Root (Masimo, США). Реєстрували середні значення  $rSO_2$  на боці ураженої інсультом півкулі в такі терміни: на початку дослідження, 3-тю, 5-ту і 7-му добу лікування. Отримані дані опрацьовували статистично.

**Результати.** Вихідні середні значення  $rSO_2$  у хворих контрольної та дослідної груп були в діапазоні патологічних показників і становили ( $49,27 \pm 4,98$ ) і ( $50,60 \pm 5,40$ ) % відповідно, тобто групи на початку дослідження були порівнянними. У хворих контрольної групи статистично значущих змін показника в періоди з 1-ї до 3-ї доби, з 3-ї до 5-ї доби та з 5-ї до 7-ї доби не зареєстровано. Лише на 7-му добу спостереження зафіксували статистично значуще зростання  $rSO_2$  на 15,6 % порівняно з вихідним значенням (до  $57,03 \pm 7,01$  %). Натомість у хворих дослідної групи зміни  $rSO_2$  були статистично значущими: на 3-тню добу спостереження цей показник збільшився на 12,2 % щодо вихідного значення, на 5-ту добу — на 26,5 %, на 7-му добу — на 33,6 % (до  $67,64 \pm 3,02$  %).

**Висновки.** Стандартизована медикаментозна терапія та рання реабілітація хворих на ішемічний інсульт не впливає на перебіг і тяжкість супутнього синдрому обструктивного апное уві сні та потребує доповнення методами неінвазивної респіраторної підтримки під час нічного сну. У хворих з ішемічним інсультом на тлі автоCPAP-терапії зафіксовано позитивну динаміку щодо корекції синдрому обструктивного апное уві сні та стійку нормалізацію показників церебральної оксиметрії.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, синдром обструктивного апное уві сні, CPAP-терапія, церебральна оксиметрія,  $rSO_2$ .

Стаття надійшла до редакції 12 січня 2024 р.



Мозковий інсульт — важлива медико-соціальна проблема сьогодення і найчастіша причина стійкої втрати працездатності. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні та профілактиці інсульту в останні десятиліття, у країнах із середнім та низьким рівнем доходу захворюваність і смертність від нього залишаються високими з тенденцією до зростання в молодших вікових групах [2]. За даними О.А. Галушко, у хворих з ішемічним інсультом нерідко має місце супутній синдром обструктивного апное уві сні, який розглядається багатьма дослідниками як чинник, що призводить до розвитку інсульту, погіршує його перебіг та результати лікування, спричинюючи вторинний негативний вплив на уражений ішемією мозок [1]. Системна гіпоксемія, яка має місце при синдромі обструктивного апное уві сні, знижує доставку кисню до тканин, що призводить до низки несприятливих ефектів [7]. Колективом авторів на чолі з D.M. Moody вперше описано анатомічні передумови селективної регіонарної чутливості головного мозку до дефіциту оксигенації та перфузії, що дає підставу припустити, що вогнищеві ішемічні та гіпоксичні ураження головного мозку можуть виникати незалежно від системних значень насичення гемоглобіну крові киснем і середнього артеріального тиску, які можуть наближатися до показників норми [9]. Як зазначили у фундаментальній праці G. Hernandez-Avila та співавт., наведені дані дають змогу розглядати головний мозок у клінічній практиці не як єдину морфологічну структуру та оцінювати окремо кисневий статус його кортикального відділу, застосовуючи для цього церебральну оксиметрію [6]. Автори показали, що зниження насичення гемоглобіну киснем у корі головного мозку не пов'язано ні із системним артеріальним тиском, ні із загальним венозним насиченням киснем [6]. На думку B.L. Ganzel і співавт., це свідчить про те, що порушення оксигенації головного мозку можуть виникати незалежно від системних показників, особливо в осіб старшої вікової групи. Незважаючи на різну етіологію пошкоджень головного мозку, провідну роль у них відіграють вибіркова регіонарна гіпоксія та гіпоперфузія [4].

У хворих з ураженням головним мозком унаслідок ішемічного інсульту та супутнім синдромом обструктивного апное уві сні численні епізоди гіповентиляції та апное спричинюють значні «провали» сатурації та зміни церебральної перфузії, що негативно впливає на безпосередні й віддалені результати лікування. Клініцисти мають обмежені можливості для діагностики та моніторингу вторинної ішемії мозку за різних церебральних катастроф (черепно-мозкова травма, інсульт тощо). Стандартні методики нейромоніторингу (клінічні, комп'ютерна томографія, церебральна ангіографія, транскраніальна доплерографія) малоінформативні, а сучасніші — малодоступні. Інфрачервона церебральна оксиметрія, впроваджена в клінічну практику в

1991 р., ґрунтується на принципі детекції зміни інфрачервоного випромінювання, яке пройшло крізь паренхіму мозку та є чутливим показником змін оксигенації мозку.

Респіраторна підтримка, насамперед CPAP-терапія (Continuous Positive Airway Pressure — метод, при якому в дихальних шляхах хворого створюється позитивний тиск), запобігає загрозливим епізодам апное/гіпопное, забезпечуючи стабільні показники вентиляції, оксигенації та гемодинаміки. Вона також може запобігти вторинному негативному впливу на мозок. Церебральна оксиметрія — новітній неінвазивний високоінформативний метод роздільної міжпівкульної оцінки регіонарної оксигенації головного мозку, який дає змогу діагностувати ішемію та гіпоксію головного мозку, вчасно вжити запобіжних заходів та оцінити вплив респіраторної підтримки на перебіг ішемії та гіпоксії, щоб запобігти вторинним ураженням мозку.

Церебральну оксиметрію широко використовують у клінічній практиці в різних галузях хірургії (серцево-судинній, дитячій, нейрохірургії тощо), але її можливості як методу моніторингу вторинних пошкоджень головного мозку та контролю за лікуванням у хворих з ішемічним мозковим інсультом мало вивчено.

**Мета роботи** — оцінити вплив неінвазивної CPAP-підтримки на показники церебральної оксиметрії при лікуванні хворих з ішемічним інсультом та супутнім синдромом обструктивного апное уві сні.

### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 60 пацієнтів із верифікованим ішемічним інсультом легкого та середнього ступеня тяжкості, яких розподілили на дві групи. У контрольну ( $n = 30$ ) залучено хворих із підтвердженими виявами порушення дихання уві сні, яким показана респіраторна підтримка, але які з різних причин не бажають застосовувати неінвазивну респіраторну підтримку під час сну. Їхнє лікування та реабілітацію проводили за традиційною схемою згідно з уніфікованим клінічним протоколом (наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р.). Хворим дослідної групи ( $n = 30$ ) із виявами порушення дихання уві сні, окрім традиційної схеми лікування та реабілітації, проводили респіраторну підтримку (авто-CPAP) під час нічного та денного сну за допомогою апарата ResMed Air Sense-i (Австралія). Для контролю ефективності респіраторної підтримки поряд з іншими методами об'єктивного контролю застосовували церебральну оксиметрію за допомогою апарата Masimo Root (Masimo, США). Реєстрували середні нічні показники  $rSO_2$  на боці ураженої інсультом півкулі в такі терміни: на початку дослідження, 3-тю, 5-ту і 7-му добу лікування.

Відповідність вибірки нормальному закону розподілу оцінювали за допомогою критерію Колмогорова—Смирнова. Оцінку статистичної значущості

Т а б л и ц я 1

Результати перевірки отриманих даних на нормальність розподілу ( $p = 0,99$ )

Показник	Термін дослідження	Група			
		Контрольна		Дослідна	
		Значення критерію Колмогорова—Смирнова			
		d	d*	d	d*
Середній rSO <sub>2</sub> , %	На початку дослідження	0,109		0,151	
	3-тя доба	0,127	0,298	0,135	0,298
	5-та доба	0,145		0,105	
	7-ма доба	0,125		0,148	
Висновок	d < d*, нормальний розподіл				

Примітка. \*Критичне значення критерію Колмогорова—Смирнова.

відмінностей між нормально розподіленими величинами (Гауссівський розподіл) проводили за критерієм Стюдента. Дані наведено як середня арифметична величина (M) і середнє квадратичне відхилення (SD). За рівень значущості відмінностей прийнято  $p < 0,05$ . Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою ліцензійної програми Statistica 12 (StatSoft Inc., США).

### Результати та обговорення

Проведено перевірку отриманих даних на відповідність нормальному закону розподілу. З імовірністю  $p \geq 0,99$  (імовірність похибки I роду  $\alpha \leq 0,01$ ), що результати дослідження всіх вибіркового сукупностей підпорядковуються нормальному закону розподілу (табл. 1), а стан пацієнтів обох груп на початковому етапі не відрізнявся за середніми арифметичними показниками контрольованих значень, тобто учасники дослідження до початку застосування респіраторної підтримки перебували в однакових умовах.

Вихідні середні значення показника церебральної оксиметрії неураженої інсультом півкулі у хворих контрольної та дослідної груп становили  $(68,57 \pm 5,74)$  і  $(69,13 \pm 6,27)$  % відповідно, що відповідає діапазону фізіологічних значень (60—80 %) [8] та в динаміці статистично значущо не змінювалися. Дещо інші значення норми (55—75 %) вказують інші дослідники, які в своїх роботах використовували інші моделі церебральних оксиметрів [3, 10].

Установлено, що вихідні середні значення показника церебральної оксиметрії ураженої інсультом півкулі у хворих контрольної та дослідної груп були в діапазоні патологічних значень і становили  $(49,27 \pm 4,98)$  і  $(50,60 \pm 5,40)$  % відповідно, тобто групи на початку дослідження були порівнянними. Знижені порівняно з показниками норми значення rSO<sub>2</sub> у хворих обох груп спостереження свідчать про гіпоксично-ішемічні явища в зоні дослідження головного мозку. Подібні зміни спостерігали S.L. Collette та співавт. [3].

У хворих контрольної групи статистично значущих змін показника в періоді з 1-ї до 3-ї доби, з

3-ї до 5-ї доби та з 5-ї до 7-ї доби не зареєстровано, оскільки у них зберігалось диспное, спричинене синдромом обструктивного апное уві сні (табл. 2). Лише на 7-му добу спостереження зафіксували статистично значуще зростання rSO<sub>2</sub> на 15,6 % порівняно з початковими значеннями (до  $(57,03 \pm 7,01)$  %), яке, на нашу думку, є наслідком активізації хворого під час реабілітації та сприятливого перебігу інсульту.

Натомість зміни rSO<sub>2</sub> у хворих, яким на тлі традиційного лікування інсульту проводили CPAP-підтримку в нічний час, були статистично значущими: на 3-тю добу спостереження показник збільшився на 12,2 % щодо вихідного значення, на 5-ту добу — на 26,5 %, на 7-му добу — на 33,6 %. Результати статистичної перевірки гіпотез засвідчили, що з імовірністю  $p \geq 0,95$  (імовірність похибки I роду  $\alpha \leq 0,05$ ) застосування CPAP-терапії у пацієнтів з розладами дихання позитивно вплинуло на показник rSO<sub>2</sub> у періоди з 1-ї до 3-ї доби, з 3-ї до 5-ї доби, з 5-ї до 7-ї доби та з 1-ї до 7-ї доби ( $|t| > t^*$ , центри розподілу зміщені, див. табл. 2).

При порівнянні значень церебральної оксиметрії в групах в одні й ті самі терміни встановлено, що застосування респіраторної підтримки у хворих у нічний час сприяло прогресивному і статистично значущому поліпшенню церебральної оксигенації, починаючи з 3-ї доби лікування (табл. 3), тоді як у хворих контрольної групи досліджуваній показник лише на 7-му добу спостереження незначно зріс, що свідчить про ефективність респіраторної підтримки та її позитивний вплив на церебральну оксигенацію.

Установлена тенденція до нормалізації rSO<sub>2</sub> (рисунок) підтверджує факт усунення під впливом CPAP гіпоксично-ішемічного впливу синдрому обструктивного апное уві сні на головний мозок у хворих з ішемічним інсультом, що сприяє поліпшенню результатів нейрореабілітації.

Таким чином, встановлено суттєве зниження показника церебральної оксигенації у хворих у гострий період ішемічного інсульту на тлі

Таблиця 2  
Результати статистичної перевірки гіпотез ( $p = 0,95$ )

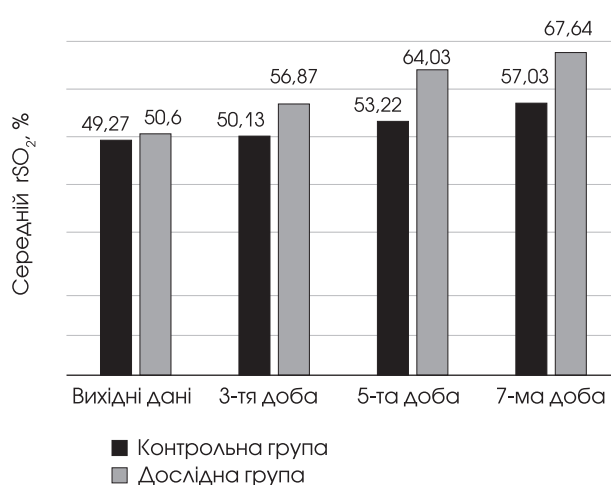
Показник	Група	Критерії**, висновки	Період, доба			
			1—3	3—5	5—7	1—7
Контрольна		f	1,766	1,494	1,329	1,985
		f*	1,861			
	Висновок	f < f*, дисперсії сукупностей рівні			f > f*, дисперсії сукупностей не рівні	
	t	-0,574	-1,626	-1,946	-4,949	
	t*	2,002				
	Висновок	t  < t*, центри розподілу не зміщені			t  > t*, центри розподілу зміщені	
Середній rSO <sub>2</sub> , %		f	1,002	1,818	1,755	3,197
		f*	1,861			
	Висновок	f < f*, дисперсії сукупностей рівні			f > f*, дисперсії сукупностей не рівні	
	t	-4,493	5,839	-3,930	-15,065	
	t*	2,002				
	Висновок	t  > t*, центри розподілу зміщені				

Примітка. f — значення критерію Фішера; t — значення критерію Стьюдента; \* критичне значення критерію.

Таблиця 3  
Динаміка показників церебральної оксиметрії (rSO<sub>2</sub>) у хворих з ішемічним інсультом та синдромом обструктивного апное уві сні (M ± SD)

Термін дослідження	Контрольна група	Дослідна група	p
На початку дослідження	49,27 ± 4,98	50,60 ± 5,40	0,32
3-тя доба	50,13 ± 6,61	56,87 ± 5,39**	< 0,0001
5-та доба	53,22 ± 8,08	64,03 ± 4,00**	< 0,0001
7-ма доба	57,03 ± 7,01#	67,64 ± 3,02**	< 0,0001

Примітка. \* Статистично значуща різниця між показниками груп; # статистично значуща різниця порівняно з вихідним показником.



Рисунки. Динаміка змін середнього rSO<sub>2</sub> у групах спостереження на етапах лікування

супутнього синдрому обструктивного апное уві сні до рівня, що спричинює вторинний негативний гіпоксичний та ішемічний вплив на ушкоджений інсультом мозок і потребує корекції. Схожий висновок зробили O. Summ та співавт., розглядаючи причини, напрями та концептуальні межі корекції розладів дихання у хворих із тяжкими ураженнями головного мозку [10]. Застосування неінвазивної респіраторної підтримки — CPAP-терапії ефективно усуває розлади дихання та забезпечує вільну прохідність дихальних шляхів, що поліпшує системну та церебральну оксигенацію і результати нейрореабілітації [5].

### Висновки

1. Церебральна оксиметрія — високоінформативний неінвазивний метод нейромоніторингу, який у режимі реального часу відображує відповідність

доставки і споживання кисню мозком у хворих з ішемічним інсультом, що дає змогу запобігти вторинним пошкодженням мозку й оцінити ефективність низки лікувальних заходів, насамперед респіраторної підтримки та оксигенотерапії.

2. Показник церебральної оксигенації неураженої інсультом півкулі був у межах фізіологічних значень (близько 70 %), тоді як у хворих з ішемічним

інсультом та супутнім синдромом обструктивного апное уві сні на боці ураження становив у середньому близько 50 %.

3. Застосування CPAP-терапії сприяло зростанню rSO<sub>2</sub> на 3-тю добу спостереження на 12,2 % щодо вихідного значення, на 5-ту добу — на 26,5 %, на 7-му добу — на 33,6 % (до (67,64 ± 3,02) % — межі фізіологічних значень).

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція, дизайн дослідження, інтерпретація отриманих даних та формулювання висновків — І. Т.; збір матеріалу, статистична обробка отриманих результатів та написання тексту — О. Б.*

*Джерело фінансування — власні кошти.*

## Література

1. Галушко ОА. Синдром обструктивного апное сну у хворих на гострий інсульт: діагностика і тактика респіраторної підтримки. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2017;(4):54-60. doi: 10.25284/2519-2078.4(81).2017.119307.
2. Кириченко ОВ, Московко СП. Сучасний погляд на підходи до нейропротекторної терапії у хворих з ішемічним інсультом. Огляд літератури. Укр невролог журн. 2022;(1-2):12-6. doi: 10.30978/UNJ2022-1-12.
3. Collette SL, Venema AM, Eleveld N, et al. Near-infrared spectroscopy monitoring during endovascular treatment for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2022;7:384-92. doi: 10.1177/23969873221107824.
4. Ganzel BL, Edmonds HL Jr, Pank JR, Goldsmith LJ. Neurophysiologic monitoring to assure delivery of retrograde cerebral perfusion. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;113(4):748-57. doi: 10.1016/S0022-5223(97)70234-4.
5. Haba-Rubio J, Vujica J, Franc Y, Michel P, Heinzer R. Effect of CPAP treatment of sleep apnea on clinical prognosis after ischemic stroke: an observational study. J Clin Sleep Med. 2019;15(6):839-47. doi: 10.5664/jcs.7832.
6. Hernandez-Avila G, Dujovny M, Slavin KV, et al. Use of transcranial cerebral oximetry to monitor regional cerebral oxygen saturation during neuroendovascular procedures. AJNR Am J Neuroradiol. 1995;16(8):1618-25. PMID: PMC8337761.
7. Jehan S, Farag M, Zizi F, et al. Obstructive sleep apnea and stroke. Sleep Med Disord. 2018;2(5):120-5. PMID: PMC6340906.
8. Kwon H, Kim K, Jo YH, et al. Early detection of cerebral infarction with middle cerebral artery occlusion with functional near-infrared spectroscopy: a pilot study. Front Neurol. 2018;9:898. doi: 10.3389/fneur.2018.00898.
9. Moody DM, Bell MA, Challa VR. Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study. AJNR Am J Neuroradiol. 1990;11(3):431-9. PMID: PMC8367475.
10. Summ O, Hassanpour N, Mathys C, Groß M. Disordered breathing in severe cerebral illness — Towards a conceptual framework. Respir Physiol Neurobiol. 2022;300:103869. doi: 10.1016/j.resp.2022.103869.

O.Yu. BILAS, I.I. TITOV

Ivano-Frankivsk National Medical University

## Cerebral oxymetry in patients with ischemic stroke and concomitant obstructive sleep apnea syndrome

Cerebral stroke is an important medical and social problem of our time and the most common cause of permanent disability. In patients with brain damage due to ischemic stroke and concomitant obstructive sleep apnoea, numerous episodes of hypoventilation and apnoea cause significant «failures» in saturation and changes in cerebral perfusion, which negatively affects immediate and long-term treatment outcomes. Cerebral oximetry is widely used in clinical practice in various fields of surgery (cardiovascular, paediatric, neurosurgery, etc.), but its potential as a method of monitoring secondary brain damage and controlling treatment in patients with ischaemic cerebral stroke is poorly understood.

**Objective** — to evaluate the effect of non-invasive CPAP support (Continuous Positive Airway Pressure — a method of non-invasive respiratory support in which positive pressure is created in the patient's airways) on cerebral oximetry in the treatment of patients with ischaemic stroke and concomitant obstructive sleep apnoea syndrome.

**Materials and methods.** Patients with verified mild to moderate ischaemic stroke underwent screening diagnostics to confirm the presence of obstructive sleep apnoea syndrome (SomnoChek micro, Weinman, Germany). We studied 60 patients with obstructive sleep apnoea in the setting of ischemic stroke, who were divided into two groups depending on the treatment method: control (n = 30), in which only conventional stroke treatment was used, and experimental (n = 30), in which the traditional treatment regimen and respiratory support (auto-SAPP) during night sleep with the ResMed Air Sencei apparatus (Australia) were used. To monitor the effectiveness of respiratory support, along with other methods of objective control, cerebral oximetry was used using the Masimo Root apparatus (Masimo, USA). The average rSO<sub>2</sub> values on the side of the stroke-affected hemisphere were recorded at the following times: at the beginning of the study, on the 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> day of treatment. The data obtained were processed statistically.

**Results.** The initial average values of  $rSO_2$  of the affected by stroke hemisphere in patients of groups I and II were in the range of pathological values, and were  $(49.27 \pm 4.98)$  and  $(50.60 \pm 5.40)$  %, respectively, that is, the groups at the beginning of the study were compared to each other. It was found, that in group I patients statistically significant changes in  $rSO_2$  % in the intervals of the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> days, the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> days, and the 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> days — were not observed. Only during the 7<sup>th</sup> day of observation we've recorded statistically significant  $rSO_2$  growth at 15.6 % compared to the initial values up to the mark of  $(57.03 \pm 7.01)$  %. Instead, the  $rSO_2$  changes in patients of group II (who were performed CPAP-support at night against the traditional treatment of a stroke), were dynamic and statistically probable: a controlled index during the 3<sup>rd</sup> day of observation has increased at 12.2 %, during the 5<sup>th</sup> day — at 26.5 %, during the 7<sup>th</sup> day — at 33.6 % compared to the initial values up to the level of  $(67.64 \pm 3.02)$  % compared to the initial values.

**Conclusions.** Standardized medicinal therapy and early rehabilitation of patients with ischemic stroke does not affect the course and severity of concomitant obstructive sleep apnea syndrome and requires a supplement with the methods of non-invasive respiratory support during night sleep. Patients with ischemic stroke against the background of autoCPAP-therapy, were recorded positive dynamics in terms of correction of obstructive sleep apnea syndrome and stable normalization of cerebral oxymetry.

**Keywords:** ischemic stroke, obstructive sleep apnea syndrome, CPAP-therapy, cerebral oxymetry,  $rSO_2$ .

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

Білас ОЮ, Тітов ІІ. Церебральна оксиметрія у хворих з ішемічним інсультом та супутнім синдромом обструктивного апное уві сні. Український неврологічний журнал. 2024;1:18-23. doi: 10.30978/UNJ2024-1-18.

Bilas OYu, Titov Ii. (Cerebral oxymetry in patients with ischemic stroke and concomitant obstructive sleep apnea syndrome). Ukrainian Neurological Journal. 2024;1:18-23. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-18>. Ukrainian.





Т.А. ДОВБОЛОС, Л.І. СОКОЛОВА

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Вплив ковідної інфекції на перебіг розсіяного склерозу

**Мета** — провести аналіз клінічної картини та перебігу розсіяного склерозу (РС) на тлі коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) із застосуванням нейрофункціональних шкал.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективно-ретроспективне гібридне одноцентрове когортне дослідження 34 хворих на РС, які перенесли COVID-19. Діагноз РС встановлювався з використанням міжнародних критеріїв McDonald et al., 2017. Оцінка неврологічного дефіциту та рівня інвалідизації хворих на РС проводилася за допомогою Розширеної шкали порушень життєдіяльності Куртце EDSS (Expanded Disability Status Scale). Комплексне функціональне дослідження пацієнтів з РС включало проведення наступних нейрофункціональних тестів: тривалість 25-футової ходи (Timed 25-Foot Walk (T25-FW)), тест з дев'ятьма отворами та стрижнями (9 Hole Peg Test (9-HPT)) і тест на зіставлення знаків та чисел (Symbol Digit Modalities Test (SDMT)).

**Результати.** Середнє річне погіршення EDSS у післяковідний період складало  $(0,5 \pm 0,9)$  бала ( $p < 0,05$ ), у доковідний — лише  $(0,1 \pm 0,8)$  бала ( $p > 0,05$ ). Збільшення балу EDSS асоціювалось із негативною динамікою показника тесту T25FWT у післяковідний період (відповідно  $1,8 \pm 28,2$  та  $4,7 \pm 12,5$ ;  $p < 0,05$ ). Бальна оцінка нейрофункціональних тестів 9-HPT і SDMT у досліджувані періоди не зазнала суттєвих змін. У постковідний період відзначено також збільшення частоти загострень на 8,8 % та ознаки прогресування РС у 5,9 % випадків.

**Висновки.** Вплив вірусу SARS-CoV-2 на розвиток загострень і прогресування РС потребує тривалих досліджень у більших когортах пацієнтів. Через тригерну дію коронавірусної інфекції на імунітет і активацію демієлінізуювальних захворювань нервової системи слід посилити епідеміологічні заходи в цієї когорти пацієнтів. Перебіг РС на тлі COVID-19 може залежати від наявності, виду і дотримання рекомендацій хворобомодифікувальної терапії.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, коронавірусна хвороба, COVID-19, SARS-CoV-2, загострення, прогресування, нейрофункціональні шкали.

Загально визнаним є уявлення про етіопатогенез розсіяного склерозу (РС) — імунітопосередкованого демієлінізуювального ураження головного та спинного мозку як результат комплексної дії генетичної схильності і чинників довкілля. Не викликає сумніву тригерна роль вірусної інфекції в дебюті й розвитку рецидивів РС. Відомо, що у 9—41 % випадків загострення РС індуковані різними видами інфекцій, реакція на які супроводжується прямими й непрямими механізмами нейрозапалення [6, 22].

Вірус SARS-CoV-2 використовує спайк-білки для отримання доступу до клітин. Білок Spike1 (S1) зв'язується з людським ангіотензинперетворювальним ферментом 2 (ACE2), а білок Spike2 (S2) відповідає за злиття мембран, яке стає

можливим завдяки розщепленню білків протеазою TMPRSS2. Окрім епітеліальних клітин альвеол, експресію ACE2 також зафіксовано в ентероцитах тонкої кишки, перичитах серця та ендотеліальних клітинах у різних органах, зокрема мозку. Останні дослідження виявили експресію ACE2 у нейронах численних структур мозку, а також у гліальних клітинах, таких як астроцити й олігодендроцити, що свідчить про потенційну нейротропність і пряме ураження центральної нервової системи (ЦНС) вірусом SARS-CoV-2 [8].

В умовах пандемії COVID-19 актуальною є проблема підвищення ризику виникнення дизіммунних порушень, а також зміни природного перебігу хронічних аутоіммунних захворювань на тлі інфекційного процесу [10, 31]. Накопичений міжнародний досвід свідчить, що SARS-CoV-2 спричиняє

Стаття надійшла до редакції 15 січня 2024 р.



найсильнішу серед респіраторних вірусів тривалу автоімунну реакцію, що може призводити до розвитку так званого нейроімунологічного SARS-CoV-2 асоційованого захворювання ЦНС [25].

Відомо, що виразність автоімунної агресії проти нервових структур може корелювати з тяжкістю перебігу гострого періоду COVID-19, детермінованою розвитком «цитокінового шторму», коронавірус-індукованого ендотеліїту та гіперкоагуляції, а також прямою нейротропною дією SARS-CoV-2 нерідко в умовах поліорганної недостатності [4, 28]. Механізми впливу коронавірусної інфекції на ЦНС спільні з багатьма ланками патогенезу РС: цитокінова дизрегуляція та посилене виділення прозапальних медіаторів (інтерлейкіни (ІЛ) 6, 7, 10 та 17, інтерферон- $\gamma$ , гранулоцитарний колоніестимулювальний фактор, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ ), що спричиняє дизфункцію гематоенцефалічного бар'єра і полегшує міграцію моноцитів, макрофагів, CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>-Т-клітин до ЦНС, молекулярна мімікрія, синтез автоантитіл тощо [21, 23, 30, 33].

Відомо, що високий рівень антитіл до антигенів вірусу Епштейна—Барр (EBNA1 і VCA), а також інфекційний моноклеоз в анамнезі втричі збільшують ризик дебюту і прогресування РС [29]. Тому не виключена можливість підвищення активності РС у пацієнтів із високим титром протиковідних антитіл, рівень яких безпосередньо не залежить від клінічної маніфестації COVID-19. Науковий інтерес викликає також пролонгований COVID-19, спостережень за яким у хворих із демієлінізуювальними захворюваннями мало. Іншими індикаторами коронавірусного впливу на перебіг РС можуть бути не лише біомаркери нейрозапалення, зміна частоти загострень, а й показники нейродегенерації та ознаки клінічного прогресування захворювання.

Таким чином, значення коронавірусу для змін клінічної картини й активності РС є неоднозначним і потребує ретельного аналізу [3]. Результати досліджень з цієї проблеми можуть визначити доцільність вжиття посиленних заходів для запобігання зараженню SARS-CoV-2 цієї когорти пацієнтів, а також дати змогу переглянути підходи до застосування хворобомодифікувальної терапії РС.

Низка досліджень та описи клінічних випадків вказують на зростання частоти загострень РС після коронавірусної інфекції [5, 13, 17, 24, 26, 27]. Інші дослідники висловлюють сумніви щодо об'єктивності таких тверджень, вказуючи на методологічні недоліки та упередженість, які могли вплинути на висновки у попередніх випробуваннях. Окремі автори наводять дані власних спостережень, які заперечують негативний вплив COVID-19 на активність РС. Так, недавно опубліковано результати п'ятирічного ретроспективного дослідження, в якому порівнювали перебіг РС до початку і під час пандемії COVID-19 [3]. Аналіз клінічних даних 301 випадку виявив, що ризик зараження SARS-CoV-2 у пацієнтів із РС не відрізняється від

загальнопопуляційного показника. Коронавірусна хвороба, діагностована в 30 хворих на РС, здебільшого характеризувалася легкими виявами і неускладненим перебігом незалежно від застосованої хворобомодифікувальної терапії (ХМТ). Окрім того, коронавірусна інфекція не призводила до збільшення ознак клінічної чи радіологічної активності РС протягом щонайменше 3-місячного періоду спостереження. Щодо парадоксального зменшення активності РС на 25 % порівняно з доковідним періодом у хворих на РС дослідники не виключають, що зменшення частоти повідомлень про загострення могло бути пов'язане зі зменшенням госпіталізації та недостатньою звітністю в умовах епідемії. Побожування інфікування під час локдауну об'єктивно зменшує кількість звернень по медичну допомогу з приводу хронічних захворювань. Іншим можливим поясненням могли бути труднощі диференціальної діагностики у випадках, коли вияви рецидиву РС маскувалися симптомами гострого або пролонгованого COVID-19.

Не менш важливим клінічним аспектом для адекватного менеджменту пацієнтів із РС в умовах епідемії COVID-19 є розробка алгоритму застосування імуносупресорної та ХМТ. Рекомендації щодо патогенетичного лікування РС передбачають використання індивідуалізованого підходу з урахуванням клінічних обставин у кожному випадку [2, 16].

Епідеміологічна ситуація змушує оцінювати потенційні ефекти та ризики стратегії ескалації та індукції ХМТ через можливе інфікування коронавірусом. З одного боку, інгібіторний вплив на імунітет асоціюється з підвищеним ризиком тяжкого перебігу та госпіталізації з приводу COVID-19 [7], з другого — гіперактивація, а не пригнічення імунної системи може бути вагомішою причиною тяжкості COVID-19 або летального наслідку, що визначає можливий ефект превентивної терапії РС через модифікацію імунної відповіді та зменшення цитокінової дизрегуляції [20].

За даними F. Babin та співавт., частота загострень РС була дещо більшою на тлі використання ХМТ і задовільного комплаєнсу [29]. Натомість результати китайського клінічного дослідження у 140 хворих на РС із м. Ухань вказують на відсутність такого зв'язку, а збільшення частоти рецидивів могло бути незалежним виявом перебігу РС і за відсутності зараження коронавірусом [34]. У цьому дослідженні, як і в деяких інших спостереженнях, значущим чинником було недостатнє дотримання рекомендованої ХМТ [35], що підтверджує важливість комплаєнсу для отримання очікуваного ефекту лікування [1].

Тригерна роль COVID-19 у почастішанні загострень РС спостерігалась у 57 % випадків, описаних A. Garjani та співавт. [15] У 20 % хворих виявили появу нових симптомів захворювання внаслідок порушення раніше інтактних нервових функцій. У цій когорті хворих на РС використання ХМТ відіграло

протективну роль при збільшенні локацій демієлінізувальних уражень і розширенні спектра неврологічного дефіциту після перенесеного COVID-19. Тому науковці наполягають на важливості протиепідемічних заходів і вакцинації проти коронавірусу хворих на РС, але вважають здебільшого недоцільними зміну або переривання ХМТ в умовах високого ризику зараження SARS-CoV-2 [15].

М. Etemadifar та співавт. виявили, що зараження коронавірусом і навіть тяжкий перебіг з необхідністю госпіталізації з приводу гострого COVID-19 не можуть вважатися несприятливим прогностичним чинником збільшення частоти загострень РС у 6-місячний післяковідний період. Більше того, частота рецидивів РС була меншою в групі пацієнтів, які перехворіли. Однак автори не виключають можливості реактивації SARS-CoV-2 у паренхімі ЦНС у віддалений період. К. Forero та співавт. показали, що неврологічна патологія при COVID-19 стає складнішою, оскільки симптоми зберігаються тривало і зазвичай це більше впливає на ЦНС [14]. Тому є підстава рекомендувати контроль імунного профілю (кількість лімфоцитів, рівень прозапальних цитокінів тощо) у хворих на РС за наявності високого ризику зараження коронавірусом. Автори також припускають імовірність віддаленого ефекту перенесеної коронавірусної інфекції через посилення нейродегенеративної складової патогенезу РС і прогресування захворювання [11, 12].

Власне COVID-19 характеризується багатьма науковцями як багатовекторне (за множинністю ураження органів і систем) і малопрогнозоване захворювання, клінічні вияви і наслідки якого насамперед визначаються особливостями імунної реактивності організму хворого. Ця теза знаходить особливу підтримку щодо впливу коронавірусної інфекції на перебіг хронічної імуноопосередкованої патології, якою є РС. Згідно з гіпотезою G. Bellucci та співавт., імовірна взаємодія SARS-CoV-2 із РС-асоційованими вірусами Епштейна—Барр, герпесу людини 6 типу (HHV-6) та ендегенними ретровірусами людини (HERV). Продовження досліджень з проблематики COVID-19, зокрема розробка толерантних вакцин на основі мРНК, що пригнічують автоімунітет ЦНС, можуть сприяти розвитку інновацій у патогенетичному лікуванні РС [18]. Тривають клінічні випробування супресорного впливу засобів ХМТ РС на коронавірус (інтерферон- $\beta$ , фінголімод, диметилфумарат, маситиніб (інгібітор тирозинкінази, потенційно ефективний у хворих із РС, що первинно прогресує)) [9].

**Мета роботи** — провести аналіз клінічної картини та перебігу розсіяного склерозу на тлі COVID-19 із застосуванням нейрофункціональних шкал.

### Матеріали та методи

У проспективно-ретроспективне гібридне одноцентрове когортне дослідження було залучено 34 хворих на РС (25 жінок і 9 чоловіків віком від

23 до 61 року), які перенесли COVID-19. У 22 випадках визначено рецидивно-ремісивний перебіг РС, у 7 — вторинно-прогресивний, у 5 — первинно-прогресивний. Діагноз РС установлювали з використанням міжнародних критеріїв McDonald та співавт. [32]. Тривалість захворювання становила від 1 до 27 років.

Для визначення впливу коронавірусної хвороби на перебіг і вияви РС проведено оцінку ступеня неврологічного дефіциту та нейрофункціональні дослідження до діагностування COVID-19 і після одужання. Дані за однорічний період, який закінчувався за 2 тиж до встановлення діагнозу COVID-19, зібрано ретроспективно. Відповідні показники визначали проспективно в тій самій когорті хворих після перенесення COVID-19 (однорічний період від встановлення діагнозу COVID-19). Середня тривалість інтервалів між візитами становила ( $12 \pm 6$ ) міс, середній час від 2-го доковідного візиту до коронавірусної хвороби — ( $7 \pm 6$ ) міс, від COVID-19 до післяковідного обстеження — ( $6 \pm 5$ ) міс. Гібридний дизайн дав змогу порівняти клінічну активність РС у одних і тих самих пацієнтів у доковідний та післяковідний період.

Оцінку неврологічного дефіциту та рівня інвалідизації хворих на РС проводили за допомогою розширеної шкали порушень життєдіяльності Куртце (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) [19]. Комплексне функціональне дослідження пацієнтів із РС передбачало також проведення нейрофункціональних тестів: тривалість 25-футової ходи (Timed 25-Foot Walk (T25-FW)), тест з дев'ятьма отворами та кілочками (9 Hole Peg Test (9-HPT)) і тест на зіставлення знаків та чисел (Symbol Digit Modalities Test (SDMT)).

Для кількісної оцінки мобільності нижніх кінцівок та функції ходи використовували тест T25-FW, який полягає у визначенні часу (с), витраченого на проходження пацієнтом з РС дистанції 25 футів (7,62 м). Тест проводять двічі. Хворі можуть використовувати допоміжні засоби для пересування (палиця, милиці, ходунки).

Для визначення ефективності функціонування верхніх кінцівок у пацієнтів з РС застосовували короткий стандартизований кількісний тест 9-HPT. Сидячи за столом, пацієнт однією рукою переміщував по одному дев'ять кілочків у дев'ять отворів пластикового блоку та повертав їх по одному в початкове положення в контейнер. Швидкість виконання тесту оцінювали в секундах. Тест проводили двічі кожною рукою (домінантною та недомінантною кінцівкою).

Для оцінки швидкості когнітивної обробки інформації (зорове сприйняття й пов'язана з ним оперативна пам'ять) використовували тест SDMT. Результат визначали за кількістю правильних письмових відповідей за 90 с.

Для статистичної обробки даних застосовували пакет SPSS.

## Результати та обговорення

Середня оцінка за EDSS під час 1-го доковідного обстеження становила ( $4,5 \pm 2,2$ ) бала, під час 2-го доковідного — ( $4,6 \pm 1,8$ ) бала, під час післяковідного дослідження — ( $5,1 \pm 2,1$ ) бала. Виразніше погіршення за EDSS відзначено під час післяковідного обстеження порівняно з 2-м доковідним і під час 2-го доковідного порівняно з 1-м доковідним. Середньорічне погіршення за EDSS у післяковідний період становило ( $0,5 \pm 0,9$ ) бала ( $p < 0,05$ ), у доковідний — лише ( $0,1 \pm 0,8$ ) бала ( $p > 0,05$ ). Спектр розладів неврологічного статусу за функціональними шкалами EDSS був порівнянним у досліджувані періоди захворювання. Наші дані узгоджуються зі спостереженнями деяких дослідників [51]. Збільшення бала за EDSS асоціювалось із негативною динамікою показника тесту T25FWT у післяковідний період (відповідно ( $1,8 \pm 28,2$ ) та ( $4,7 \pm 12,5$ ) бала,  $p < 0,05$ ). Бальна оцінка нейрофункціональних тестів 9-HPT і SDMT у досліджувані періоди не зазнала суттєвих змін (таблиця).

Крім того, за період дослідження в 6 (17,6 %) хворих на РС виникли ознаки загострення РС після перенесеної коронавірусної інфекції. Протягом 1—2 тиж після проведення пульс-терапії метилпреднізолоном зареєстровано відновлення неврологічних функцій і оцінки за EDSS до вихідних показників. За відповідний доковідний період у групі спостереження загострення мало місце в 3 (8,8 %) пацієнтів із РС, тобто приріст частоти загострень становив 8,8 %. Після коронавірусної хвороби в 2 (5,8 %) хворих із РС, що первинно прогресує, виявлено ознаки прогресування захворювання, про що свідчило 3-місячне стійке підвищення оцінки за EDSS.

Таким чином, одержані попередні результати дворічного спостереження за хворими на РС після перенесення коронавірусної інфекції продемонстрували збільшення оцінки за EDSS, що супроводжувалось збільшенням часу, витраченого на подолання дистанції 25 футів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн — Л. С., Т. Д.; набір матеріалу та написання тексту — Т. Д.; редагування — Л. С.

## Література

1. Довбонос ТА. Комплаєнс і побічна дія інтерферонотерапії розсіяного склерозу. Укр невролог журн. 2020;3:41-46. doi: 10.30978/UNJ2020-3-41.
2. Соколова ЛІ, Негрич ТІ, Волошина НП, Єгоркіна ОВ, Кобись ТО, Пашковський ВІ, Шульга ОД. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з активним рецидивно-ремісивним розсіяним склерозом в Україні. Укр невролог журн. 2018;2:93-96. doi: 10.30978/UNZ2018293.
3. Babbain F, Bajafar A, Nazmi O, et al. The disease course of multiple sclerosis before and during Covid-19 pandemic: A retrospective five-year study. Mult Scler Relat Disord. 2022;65:103985. doi: 10.1016/j.msard.2022.103985.
4. Baig AM, Sanders EC. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). J Med Virol. 2020;92(10):1845-1857. doi: 10.1002/jmv.26105.
5. Barzegar M, Vaheb S, Mirmosayyeb O, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Shaygannejad V. Can coronavirus disease 2019 (COVID-19) trigger exacerbation of multiple sclerosis? A retrospective study. Mult Scler Relat Disord. 2021;52:102947 doi: 10.1016/j.msard.2021.102947.
6. Bellucci G, Rinaldi V, Buscarinu MC, Reniè R, Bigli R, Pellizzeri G, et al.

## Таблиця

**Динаміка оцінки за EDSS і нейрофункціональних показників у хворих на розсіяний склероз у доковідний та післяковідний період**

Показник	Різниця показників	
	Між 1-м та 2-м доковідними дослідженнями	Між 2-м доковідним і післяковідним дослідженнями
EDSS, бал	$0,1 \pm 0,8$	$0,5 \pm 0,9^*$
T25FWT, с	$1,8 \pm 28,2$	$4,7 \pm 12,5^*$
9-HPT, с	$3,3 \pm 20,5$	$3,7 \pm 42,7$
SDMT, цифр	$0,7 \pm 5,3$	$0,8 \pm 10,2$

\* $p < 0,05$ .

У постковідний період відзначено збільшення частоти загострень на 8,8 % та ознаки прогресування РС у 5,9 % випадків.

Обмеженням дослідження є невелика кількість обстежених і короткий період спостереження. Необхідно провести додаткові дослідження для отримання переконливих даних щодо впливу коронавірусної інфекції на активність РС. Крім того, перебіг COVID-19 у досліджуваних хворих на РС не потребував госпіталізації, що не виключає потенційно можливого негативного впливу тяжкої коронавірусної хвороби на клінічну картину РС.

## Висновки

Вплив SARS-CoV-2 на розвиток загострень і прогресування РС потребує подальших тривалих досліджень у більших когортах пацієнтів.

Переконлива тригерна дія коронавірусної інфекції на імунітет і активацію демієлінізувальних захворювань нервової системи свідчить про доцільність посилення епідеміологічних заходів у цієї когорти пацієнтів.

Перебіг РС на тлі COVID-19 може залежати від використання ХМТ, її виду і дотримання рекомендацій.

- Multiple Sclerosis and SARS-CoV-2: Has the Interplay Started? *Front Immunol.* 2021;27(12):755333. doi: 10.3389/fimmu.2021.755333.
7. Berger J, Brandstadter R, Bar-Or A. COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm Jul.* 2020;7(4):e761. doi: 10.1212/NXI.0000000000000761.
  8. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French I, et al. The Spatial and Cell Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol.* 2021;11:573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095.
  9. Drayman N, DeMarco JK, Jones KA, Azizi S-A, Froggatt HM, Tan K, et al. Masitinib is a Broad Coronavirus 3CL Inhibitor That Blocks Replication of SARS-CoV-2. *Science.* 2021;373(6557):931-6. doi: 10.1126/science.abg5827.
  10. Dunai C, Collie C, Michael B.D. Immune-Mediated Mechanisms of COVID-19 Neuropathology. *Front Neurol.* 2022;13:882905. doi: 10.3389/fneur.2022.882905.
  11. Etemadifar M, Abhari AP, Nouri H, et al. Does COVID-19 increase the long-term relapsing-remitting multiple sclerosis clinical activity? A cohort study. *BMC Neurol.* 2022;22(1):64. doi: 10.1186/s12883-022-02590-9.
  12. Etemadifar M, Sedaghat N, Aghababae A, et al. COVID-19 and the risk of relapse in multiple sclerosis patients: a fight with no bystander effect? *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102915. doi: 10.1016/j.msard.2021.102915.
  13. Finsterer J. SARS-CoV-2 triggered relapse of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022;215:107210. doi: 10.1016/j.clin-neuro.2022.107210.
  14. Forero, K, Buqaileh, R, Sunderman, C, AbouAlaiwi, W. COVID-19 and Neurological Manifestations. *Brain Sci.* 2023;13:1137. doi: 10.3390/brainsci13081137.
  15. Garjani A, Middleton RM, Hunter R, Tuite-Dalton KA, Coles A, Dobson R, et al. COVID-19 is associated with new symptoms of multiple sclerosis that are prevented by disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;52:102939. doi: 10.1016/j.msard.2021.102939.
  16. Hollen C, Bernard J. Multiple Sclerosis Management During the COVID-19 Pandemic. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(8):537-543. doi: 10.1007/s11910-022-01211-9.
  17. Karsidag S, Sahin S, Ates MF, Cinar N, Kendirli S. Demyelinating Disease of the Central Nervous System Concurrent With COVID-19. *Cureus.* 2021;13(8):e17297. doi: 10.7759/cureus.17297.
  18. Krienke C, Kolb L, Diken E, Streuber M, Kirchhoff S, Bukur T, et al. A Noninflammatory mRNA Vaccine for Treatment of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Science.* 2021;371:145-53. doi: 10.1126/science.aay3638.
  19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444. PMID: 6685237.
  20. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients with Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1079-1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2581.
  21. MacDougall M, Sleiman JE, Beauchemin Ph, Rangachari M. SARS-CoV-2 and Multiple Sclerosis: Potential for Disease Exacerbation. *Front Immunol.* 2022;13:871276. doi: 10.3389/fimmu.2022.871276.
  22. Marrodan M, Alessandro L, Farez MF, Correale J. The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019;25(7):891-901. doi: 10.1177/1352458518823940. PMID: 30638421.
  23. Mechelli R, Romano C, Reniè R, Manfr G, Buscarinu MC, Marone A, et al. Viruses and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis. *Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:1-15. doi: 10.20517/2347-8659.2021.01.
  24. Michelena G, Casas M, Eizaguirre MB, et al. Can COVID-19 exacerbate multiple sclerosis symptoms? A case series analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;57:103368. doi: 10.1016/j.msard.2021.103368.
  25. Moghadasi AN. COVID-19-Related Autoimmune Disorders of Central Nervous System (CRAD-C): Is it a New Entity? *Autoimmun Rev.* 2021;20:102888. doi: 10.1016/J.AUTREV.2021.102888.
  26. Moore L, Ghannam M, Manousakis G. A first presentation of multiple sclerosis with concurrent COVID-19 infection. *Eneurologicalsci.* 2021;22:100299. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100299.
  27. Sarwar S, Rogers S, Mohamed AS, et al. Multiple Sclerosis Following SARS-CoV-2 Infection: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2021;13(10):e19036. doi: 10.7759/cureus.19036.
  28. Septyaningtrias DE, Susilowati R. Neurological involvement of COVID-19: from neuroinvasion and neuroimmune crosstalk to long-term consequences. *Rev Neurosci.* 2021;32(4):427-442. doi: 10.1515/revneuro-2020-0092.
  29. Serafini B, Rosicarelli B, Veroni C, Mazzola GA, Aloisi F, Epstein-Barr. Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism. *J Virol.* 2019 Nov 26;93(24):e00980-19. doi: 10.1128/JVI.00980-19.
  30. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skrabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20202135. doi: 10.1084/jem.20202135.
  31. Stoian A, Stoian M, Bajko Z, Maier S, Andone S, Cioflinc RA, et al. Autoimmune Encephalitis in COVID-19 Infection: Our Experience and Systematic Review of the Literature. *Biomedicines.* 2022;10(4):774. doi: 10.3390/biomedicines10040774.
  32. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
  33. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020;52(6):910-941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
  34. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *J Infect.* 2020;75(7):1730-1741. doi: 10.1111/all.14238.
  35. Zhang Y, Yin H, Xu Y, Xu T, Peng B, Cui L, Zhang S. The epidemiology of COVID-19 and MS-related characteristics in a national sample of people with MS in China. *Front Neurol.* 2021;12:807. doi: 10.3389/fneur.2021.682729.



T. A. DOVBONOS, L. I. SOKOLOVA  
Bogomolets National Medical University, Kyiv

## The influence of COVID infection on the course of multiple sclerosis

**Objective** — to analyse the clinical picture and course of multiple sclerosis (MS) in the context of coronavirus disease-2019 (COVID-19) using neurofunctional scales.

**Materials and methods.** A prospective and retrospective hybrid single-centre cohort study of 34 patients with MS who had suffered from COVID-19 was conducted. The diagnosis of MS was made using the international criteria of McDonald et al. (2017) The neurological deficit and disability level of patients with MS was assessed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS). The comprehensive functional examination of patients with MS included the following neurofunctional tests: Timed 25-Foot Walk (T25FW), 9 Hole Peg Test (9HPT) and Symbol Digit Modalities Test (SDMT).

**Results.** The mean annual deterioration of EDSS in the post-COVID period was ( $0.5 \pm 0.9$ ) points ( $p < 0.05$ ), in the pre-COVID period — only ( $0.1 \pm 0.8$ ) points ( $p > 0.05$ ). An increase in the EDSS score was associated with a negative dynamics of the T25FWT test score in the post-lesion period (respectively  $1.8 \pm 28.2$  and  $4.7 \pm 12.5$ ;  $p < 0.05$ ). The scores of the 9HPT and SDMT neurofunctional tests did not undergo significant changes during the study periods. In the post-COVID period, there was also an increase in the frequency of exacerbations by 8.8 % and signs of MS progression in 5.9 % of cases.

**Conclusions.** The effect of SARS-CoV-2 virus on the development of exacerbations and progression of MS requires long-term studies in larger cohorts of patients. Due to the triggering effect of coronavirus infection on the immune system and the activation of demyelinating diseases of the nervous system, epidemiological measures should be strengthened in this cohort of patients. The course of MS in the setting of COVID-19 may depend on the availability, type, and adherence to disease-modifying therapy.

**Keywords:** multiple sclerosis, coronavirus disease, COVID-19, SARS-CoV-2, exacerbation, progression, neurofunctional scales.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Довбонос ТА, Соколова ЛІ. Вплив ковідної інфекції на перебіг розсіяного склерозу. Український неврологічний журнал. 2024;1:24-29. doi: 10.30978/UNJ2024-1-24.  
Dovbonos TA, Sokolova LI. (The influence of COVID infection on the course of multiple sclerosis). Ukrainian Neurological Journal. 2024;1:24-29. http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-24. Ukrainian.





О.І. ТРОЯН, О.М. МУРАВСЬКА

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Клініка та лікування інтрамедулярних епендимом

**Мета роботи** — поліпшити результати лікування пацієнтів з інтрамедулярними епендимомами.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати лікування 29 хворих (14 чоловіків і 15 жінок віком від 18 до 64 років) з інтрамедулярними епендимомами, прооперованих у ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України». Усім хворим, яким планували оперативне втручання, проводили магнітно-резонансну томографію (МРТ) із використанням парамагнітного контрастного засобу. Доопераційний та післяопераційний неврологічний статус оцінювали за допомогою модифікованої шкали McCormick.

**Результати.** Мікрохірургічна техніка видалення пухлин спинного мозку використана в усіх спостереженнях. За обсягом видалення пухлини розподіл операцій був таким: тотальне видалення (12 спостережень), субтотальне (9) і часткове (8). Тотальним вважали видалення не менше ніж 95 % об'єму пухлини, підтвержене за допомогою мікроскопа інтраопераційно та за даними МРТ, проведеної в ранній післяопераційний період. При виписці зі стаціонару (на 2—4-й тиждень після операції) в 11 (37,9 %) пацієнтів неврологічний стан поліпшився порівняно з доопераційним періодом, у 13 (44,8 %) — не змінився, у 5 (17,2 %) — спостерігали наростання неврологічної симптоматики. Через 12—36 міс після операції було оглянуто 12 пацієнтів. Поліпшення порівняно з доопераційним періодом виявлено у 10, відсутність змін — у 2. Випадків погіршення неврологічної симптоматики в цей період не було. МРТ, проведена перед випискою зі стаціонару, показала майже нормальний діаметр спинного мозку в ділянці проведення хірургічних маніпуляцій, а МРТ, проведена через  $\geq 3$  міс після тотального видалення пухлини, — атрофічні зміни спинного мозку при локалізації епендимом на грудному рівні.

**Висновки.** Інтрамедулярні епендимомы можуть бути тотально видалені. Оперативне втручання необхідно проводити відразу після встановлення діагнозу до появи ознак наростання неврологічного дефіциту. Завдяки застосуванню мікрохірургічної техніки та мікроскопа інтраопераційно при тотальному видаленні інтрамедулярних пухлин вдається досягти позитивних функціональних результатів.

**Ключові слова:** інтрамедулярні пухлини, спинний мозок, епендимома.

Епендимомы є інтрамедулярними пухлинами спинного мозку, які найчастіше виникають у дорослих [2, 5]. Здебільшого епендимомы інтрамедулярної локалізації ростуть повільно із клітин епендими центрального каналу, добре відокремлені від речовини спинного мозку, мають схильність до інфільтрації, інтенсивно васкуляризовані, у більшості випадків спричиняють симетричне розширення спинного мозку [1]. Внаслідок тривалої компресії спинного мозку пухлиною відбувається поступове прогресування неврологічної симптоматики. Для інтрамедулярних епендимом характерним є також

те, що навіть за умови їхнього тотального видалення може зберігатися незначна інвалідизація у пацієнтів й вірогідність появи рецидивів [7, 9]. За даними літератури [6, 13], функціональний результат після мікрохірургічного видалення епендимом залежить від доопераційного неврологічного стану пацієнтів та інших чинників, що впливають на інвалідизацію хворих після операції.

**Мета роботи** — поліпшити результати лікування пацієнтів з інтрамедулярними епендимомами.

### Матеріали та методи

Проаналізовано результати лікування 29 хворих з інтрамедулярними епендимомами спинного мозку, прооперованих у ДУ «Інститут нейрохірургії

Стаття надійшла до редакції 15 лютого 2024 р.

Таблиця 1

**Модифікована шкала McCormick для оцінки неврологічного статусу у хворих з інтрамедулярними пухлинами спинного мозку**

Ступінь	Вияви
I	Пацієнти пересуваються самостійно. Можливі мінімальні чутливі порушення
II	Легкий руховий або чутливий дефіцит. Пацієнти є функціонально незалежними
III	Помірний дефіцит, обмеження функцій. Пацієнти не залежать від зовнішньої допомоги
IV	Грубий руховий або чутливий дефіцит, обмеження функцій. Пацієнти потребують сторонньої допомоги
V	Параплегія або тетраплегія

імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України». Пацієнтів, у яких епендимомою були розташовані в ділянці кінського хвоста, в дослідження не залучали. Чоловіків було 14, жінок — 15. Вік хворих — від 18 до 64 років (середній вік —  $(41,2 \pm 3,1)$  року).

Пухлина локалізувалася в шийному відділі в 7 хворих, у шийно-грудному — у 11, у грудному — у 9, у ділянці конус-епіконус — у 2.

Усім хворим, яким планували оперативне втручання, проводили магнітно-резонансну томографію (МРТ) з використанням апаратів з індукцією магнітного поля 1,5 Тл у режимах T1, T2. Застосування парамагнітного контрастного засобу давало змогу проводити диференційну діагностику з іншими видами пухлин інтрамедулярної локалізації [12]. За допомогою МРТ можна було візуалізувати чітко відмежовану інтрамедулярну пухлину.

Пухлина поширювалася на 1—7 хребців (у середньому — на 3 хребці).

Доопераційний і післяопераційний неврологічний статус оцінювали за допомогою модифікованої шкали McCormick (табл. 1) [13].

У 3 пацієнтів визначено I ступінь за шкалою McCormick, у 8 хворих — II ступінь, у 5 — III ступінь, у 10 — IV ступінь, у 3 — V ступінь.

У доопераційний період рухові порушення зафіксували в 15 (51,7 %) хворих, парестезії — у 19 (65,5 %), біль у хребті у місці проєкції пухлини — у 13 (44,8 %), дисфункції тазових органів — у 11 (37,9 %). Тривалість симптомів до встановлення діагнозу — від 1 до 60 міс (у середньому — 19 міс).

### Результати та обговорення

Мікрохірургічна техніка видалення пухлин спинного мозку використана в усіх спостереженнях.

Після типового задньо-серединного розрізу в проєкції остистих відростків і скелетизації задніх структур хребтового каналу виконували ламінектомію в проєкції солідної частини пухлини. Тверду мозкову оболону розтинали над солідним компонентом пухлини, що давало змогу дренувати

асоційовані кисти при видаленні солідної частини пухлини. Після серединного розрізу твердої мозкової оболони розсікали трабекули. Проводили ідентифікацію задньої серединної лінії (у проєкції задньої серединної борозни). Це особливо важливо у випадках, коли спинний мозок ротований і деформований. Під оптичним збільшенням розсікали арахноїдальну оболонку та зміщували судини. Спинний мозок у місці проєкції солідної частини пухлини зазвичай був потовщеним, поверхня спинного мозку була білою, блискучою, без зморщок. Мієлотомію проводили за допомогою гострого скальпеля. У більшості випадків застосовували задньо-серединну мієлотомію. Розмір мієлотомії — від 1 до 6 сегментів спинного мозку (у середньому — 3,1 сегмента).

Для кращої візуалізації пухлини використовували тракцію держалками за піальну оболонку. Якщо в зоні розрізу проходила велика магістральна судина, то її зміщували латерально або проводили розріз вище та нижче за неї. Коагуляцію використовували рідко. Гемостаз проводили зрошенням фізіологічним розчином та «ватниками» з перекисом водню. Пухлина мала червоновато-сірий колір та була м'якшою, ніж спинний мозок. Зазвичай ідентифікувалася на глибині близько 2 мм (за відсутності екзофітного росту).

У випадках, коли вдавалось ідентифікувати чітку межу між пухлиною та незміненою мозковою речовиною, солідну частину епендимомою видаляли єдиним блоком. Якщо виникали труднощі, то при видаленні пухлини проводили фрагментацію тканин пухлини. Таким чином вдавалось повністю видалити епендимому. Кровоносні судини, які здебільшого траплялись на вентральній поверхні пухлини, коагулювали й пересікали. Певний хірургічний ризик виникав при видаленні полюсів пухлини, які потовщувалися та змішувалися з мозковою тканиною. Після видалення пухлини проводили ревізію ложа видаленої пухлини для виявлення залишків пухлини чи джерела кровотечі. Ложе пухлини після її видалення мало жовтуватий колір (рис. 1).

За обсягом видалення пухлини розподіл операцій був таким: тотальне видалення (12 спостережень), субтотальне (9) і часткове (8). Тотальним вважали видалення не менше ніж 95 % об'єму пухлини, підтверджене за допомогою мікроскопа інтраопераційно та за даними МРТ, проведеної в ранній післяопераційний період (рис. 2). Якщо залишались невеликі фрагменти пухлини при видаленні 80—95 % її обсягу, що підтверджено даними МРТ, то видалення вважали субтотальним. Частковою вважали резекцію < 80 % об'єму солідного компонента пухлини.

Наш досвід свідчить, що ознаками тотального видалення епендимомою є:

1. Надходження цереброспінальної рідини з ротального чи каудального кінця видаленої

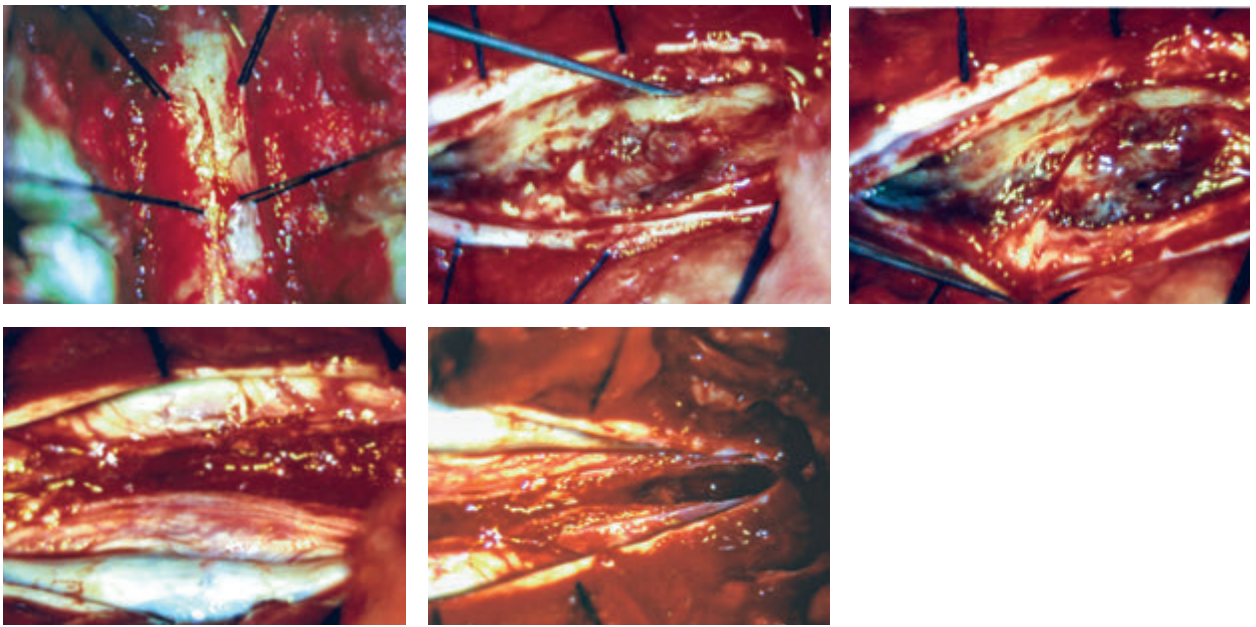


Рис. 1. Інтраопераційні фото етапів видалення інтрамедулярної епендимоми на рівні хребців C2-Th1



Рис. 2. Хворий із внутрішньомозковою епендимомою на рівні хребців C2-Th1. МРТ до та після операції

пухлини. У разі появи рідини жовтуватого кольору необхідно заперечити наявність рostrальних і каудальних кист.

2. Наявність гладкого ложа видаленої пухлини білого чи жовтуватого кольору. Тонка вентральна стінка кістозної пухлини є також гладкою та може ускладнити диференціювання вентральної поверхні спинного мозку й пухлини.
3. Зникнення потовщення спинного мозку. Відновлюється пульсація роstrального та каудального кінців мозку, а також ложа пухлини.
4. Відповідність розмірів пухлини за даними доопераційної МРТ об'єму видаленої пухлини.

Під час операції можна використовувати допоміжні інструментальні методи, наприклад, CO<sub>2</sub>-лазер, який має переваги порівняно з механічною тракцією завдяки відсутності прямої компресії тканин, простоті маніпуляцій, контролю сили потоку

та фокусу дії, меншому ушкодженню навколишніх функціональних тканин спинного мозку [3, 4].

Моніторинг сенсорних і моторних викликаних потенціалів під час операції забезпечує оцінку стану провідних шляхів спинного мозку [3, 9]. Пухлина може бути швидко та безпечно видалена під контролем викликаних потенціалів.

Інтраопераційна ультразвукографія допомагає визначити локалізацію та наявність пухлини, ідентифікувати тип пухлин. Ультрасонографія відіграє допоміжну роль у визначенні довжини розрізу твердої мозкової оболони та розміру мієлотомії при пухлинах інтрамедулярної локалізації [10].

Із 29 хворих з інтрамедулярними епендимомами у 16 виявлено асоційовані інтрамедулярні кісти. У 5 із них кісти розташовувалися вище за солідну частину пухлини, у 5 — нижче, у 6 — як вище, так і нижче.



Т а б л и ц я 2

## Динаміка неврологічного статусу у хворих з інтрамедулярними епендимомами

Доопераційний неврологічний статус (ступінь)	Післяопераційний неврологічний статус (ступінь)				
	I	II	III	IV	V
I (n = 3)	3	—	—	—	—
II (n = 8)	5	2	1	—	—
III (n = 5)	—	2	2	1	—
IV (n = 10)	—	—	3	4	3
V (n = 3)	—	—	—	1	2
Разом	8	4	6	6	5

У нашій групі спостережень гістологічними діагнозами були: доброякісна епендимома у 28 випадках і анапластична — в 1. Пацієнт з анапластичною епендимомою отримував променеву терапію в післяопераційний період. Летальних наслідків під час перебування хворих у стаціонарі не було. Рецидив пухлини зафіксовано у хворого з анапластичною епендимомою.

У перших кілька днів після операції в 16 (55,2 %) хворих зареєстрували погіршення неврологічного стану (наростання чутливих порушень, рухових розладів, дисфункції тазових органів). Ми пояснюємо це як результат транзиторного порушення спінального кровообігу та набряку речовини спинного мозку. Однак на тлі консервативної терапії неврологічний статус поліпшувався. При виписці зі стаціонару (на 2—4-й тиждень після операції) в 11 (37,9 %) пацієнтів неврологічний стан поліпшився порівняно з доопераційним періодом, у 13 (44,8 %) — не змінився, у 5 (17,2 %) — спостерігали наростання неврологічної симптоматики (табл. 2).

Три пацієнти, які мали в доопераційний період за шкалою McCormick I ступінь, зберегли нормальний неврологічний стан у післяопераційний період. У 7 із 8 пацієнтів, які мали II ступінь, післяопераційний статус поліпшувався або залишався без змін (5 і 2 спостереження відповідно). У хворих, які до операції мали III ступінь, на момент виписки зі стаціонару поліпшення стану зареєстровано в 2, відсутність змін — у 2, погіршення — у 1. Деяко гірший функціональний результат був у групі хворих із IV ступенем до операції. При виписці зі стаціонару неврологічний стан поліпшився у 3 пацієнтів, залишився без змін у 4 та погіршився у 3. У хворих із параплегією зафіксовано такі результати: поліпшення — у 1, відсутність змін — у 2. У випадку епендимомати на грудному рівні, коли параплегія з'явилась за кілька днів до операції, спостерігали поліпшення.

Через 12—36 міс після операції було оглянуто 12 пацієнтів. Поліпшення порівняно з доопераційним періодом виявлено у 10, відсутність змін — у 2. Випадків погіршення неврологічної симптоматики в цей період не було.

MPT, проведена перед випискою зі стаціонару, показала майже нормальний діаметр спинного мозку в ділянці проведення хірургічних маніпуляцій, а MPT, проведена через  $\geq 3$  міс після тотального видалення пухлини, — атрофічні зміни спинного мозку при локалізації епендимомати на грудному рівні.

Отримані нами результати узгоджуються з даними літературних джерел.

Для досягнення позитивних результатів важливим є час проведення оперативного втручання. З цього приводу немає єдиної думки. Деякі автори пропонують оперувати хворих одразу після виявлення пухлини, навіть за відсутності виразної неврологічної симптоматики [11], інші вважають, що оперативне втручання бажано проводити при прогресуванні неврологічного дефіциту [5]. Аналіз проведених нами спостережень свідчить, що оперативне втручання необхідно проводити до наростання виразних змін у неврологічному стані, що дає змогу отримати позитивний функціональний результат у післяопераційний період.

Повідомляється [7], що в пацієнтів з інтрамедулярними пухлинами спинного мозку може погіршуватися неврологічний стан у ранній післяопераційний період. Це пов'язують із набряком, який виникає внаслідок хірургічних маніпуляцій і минутих порушень кровообігу в спінальних судинах. У більшості пацієнтів неврологічний стан повертається до доопераційного стану впродовж 3 міс. Поліпшення неврологічного стану триває протягом кількох місяців або років.

Що коротший період від появи перших симптомів до діагностики захворювання та проведення оперативного лікування, то кращою є перспектива відновлення неврологічних функцій у післяопераційний період. Навіть у пацієнтів із грубим неврологічним дефіцитом, коли тривалість неврологічної симптоматики є незначною, можливе функціональне відновлення [8]. Саме тому рання діагностика (до виразного прогресування неврологічної симптоматики) є запорукою успішного лікування цієї патології.

Оптимальним видом лікування інтрамедулярних епендимом є тотальне видалення пухлин, що вдається досягти в більшості спостережень. Це сприяє тривалому безрецидивному періоду без застосування променевої терапії [13]. Останню призначають рідко (при злоякісних гістологічних варіантах, дисемінованому характері росту пухлини, субтотальному видаленні пухлини) [8].

Отже, за останні десятиліття погляди на лікування інтрамедулярних епендимом значно змінилися. Нині можливе тотальне видалення епендимом інтрамедулярної локалізації [2, 6] з використанням мікрохірургічної техніки. На результати операції впливають тривалість і виразність доопераційного неврологічного дефіциту.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О. М., О. Т.;*

*клінічні дослідження, аналіз результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку — О. Т., О. М.;*  
*редагування — О. Т.*

## Література

- Baig Mirza A, Gebreyohanes A, Knight J, et al. Prognostic factors for surgically managed intramedullary spinal cord tumours: a single-centre case series. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(10):2605-22. doi: 10.1007/s00701-022-05304-9. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35829775.
- Borges LF. Spinal intramedullary ependymoma: surgical approaches and outcome. *J Neurosurg Sci*. 2018;62(1):51-62. doi: 10.23736/S0390-5616.17.04162-5. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28748910.
- Deora H. Resection of cervical intramedullary ependymoma under D-wave and SSEP/MEP monitoring without the use of coagulation. *Neurol India*. 2022;70(6):2354-6. doi: 10.4103/0028-3886.364079. PMID: 36537415.
- Giammattei L, Penet N, Parker F, et al. Intramedullary ependymoma: Microsurgical resection technique. *Neurochirurgie*. 2017;63(5):398-401. doi: 10.1016/j.neuchi.2016.01.002. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27131635.
- Hachicha A, Belhaj A, Karmeni N, et al. Intramedullary spinal cord tumors: A retrospective multicentric study. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2021 Jul-Sep;12(3):269-278. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34728994; PMCID: PMC8501820.
- Hamilton KR, Lee SS, Urquhart JC, et al. A systematic review of outcome in intramedullary ependymoma and astrocytoma. *J Clin Neurosci*. 2019;63:168-75. doi: 10.1016/j.jocn.2019.02.001. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30833131.
- Hani U, Saeed Baqai MW, Shamim MS. Surgical outcomes of intramedullary spinal cord ependymomas. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(10):1864-6. PMID: 33159773.
- Hussain I, Parker WE, Barzilai O, et al. Surgical management of intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2020;31(2):237-49. doi: 10.1016/j.nec.2019.12.004. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32147015.
- Knafo S, Aghakhani N, David P, et al. Management of intramedullary spinal cord tumors: A single-center experience of 247 patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(5):508-14. doi: 10.1016/j.neurol.2020.07.014. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33066996.
- Park JH, Lee SH, Kim ES, et al. Analysis of multimodal intraoperative monitoring during intramedullary spinal ependymoma surgery. *World Neurosurg*. 2018;120:e169-e180. doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.267. Epub 2018 Aug 8. PMID: 30096497.
- Prokopienko M, Kunert P, Podgórska A, et al. Surgical treatment of intramedullary ependymomas. *Neurol Neurochir Pol*. 2017;51(6):439-45. doi: 10.1016/j.pjnns.2017.06.008. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28826916.
- Sultana N, Jabeen S, Rima S, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of common spinal intramedullary tumours: ependymoma and astrocytoma. *Mymensingh Med J*. 2023;32(3):749-56. PMID: 37391969.
- Svoboda N, Bradac O, de Lacy P, et al. Intramedullary ependymoma: long-term outcome after surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(3):439-47. doi: 10.1007/s00701-017-3430-7. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29280009.

## Висновки

1. Найважливішим чинником, який впливає на післяопераційний неврологічний стан, є виразність доопераційної неврологічної симптоматики. Однак навіть за наявності грубого неврологічного дефіциту, який мав місце у пацієнтів протягом короткого часу до лікування, можливе відновлення в післяопераційний період.

2. Інтрамедулярні епендимомми можуть бути видалені тотально з використанням мікрохірургічної техніки та мікроскопа інтраопераційно без наростання неврологічного дефіциту.

3. Оперативне втручання необхідно проводити над солідною частиною пухлини з одночасним дренажуванням асоційованих кіст.



O.I. TROJAN, O.M. MURAVSKA  
Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Clinic and treatment of intramedullary ependymomas

**Objective** — to improve the results of treatment of patients with intramedullary ependymomas.

**Materials and methods.** The results of treatment of 29 patients (14 men and 15 women aged 18 to 64 years) with intramedullary ependymomas operated on at the Romodanov Institute of Neurosurgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine were analysed. All patients who were scheduled for surgery underwent magnetic resonance imaging (MRI) with paramagnetic contrast agent. The preoperative and postoperative neurological status was assessed using the modified McCormick scale.

**Results.** Microsurgical technique for removal of spinal cord tumors was used in all 29 observations. According to the volume of tumor removal, operations with total (12 observations), subtotal (9 observations) and partial (8 observations) removal were distinguished. Removal of at least 95 % of the tumor volume, which was confirmed by visualization with a microscope during surgery and early postoperative MRI, was considered total. At the time of discharge from the hospital, in 11 patients (37.9 %) the neurological condition improved compared to the preoperative period, in 13 (44.8 %) it remained unchanged, and in 5 (17.2 %) there was an increase in neurological symptoms. 12 patients were examined 12—36 months after the operation. Improvement compared to the preoperative period was found in 10 patients, and no changes in 2. There were no cases of worsening of neurological symptoms during this period. MRI performed before discharge from the hospital showed almost normal spinal cord diameter in the area of surgical procedures, and MRI performed  $\geq 3$  months after total tumour removal showed atrophic changes in the spinal cord with ependymoma localisation at the thoracic level.

**Conclusions.** Intramedullary ependymomas can be totally removed, and surgical intervention must be carried out immediately after the diagnosis before the appearance of signs of increasing neurological deficit. Thanks to the use of microsurgical techniques and an intraoperative microscope, it is possible to achieve positive functional results during the total removal of intramedullary tumors.

**Keywords:** intramedullary tumors, spinal cord, ependymoma.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Троян ОІ, Муравська ОМ. Клініка та лікування інтрамедулярних епендимом. Український неврологічний журнал. 2024; 1:30-35. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-30>.  
Trojan OI, Muravska OM. (Clinic and treatment of intramedullary ependymomas). Ukrainian Neurological Journal. 2024; 1:30-35. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-30>.  
Ukrainian



Ю. ЦУЙ, Г.М. ЛІТОВАЛЬЦЕВА, М.О. ОБЕРТЮК,  
В.Р. ЛУЦІВ, О.М. ХМЕЛЬ

Комунальне некомерційне підприємство  
«Київська міська клінічна лікарня № 4», Київ

## Використання тромболітичної терапії для лікування мозкового інсульту за ішемічним типом у межах стандартного терапевтичного вікна

Дослідження фокусується на мозковому інсульті, другій за частотою причини смерті у світі. Більшість випадків у світі та зокрема в Україні припадає на ішемічний тип мозкового інсульту. Це спонукає до пошуку інноваційних і ефективних діагностичних та лікувальних стратегій. Однією з них є реперфузія мозкової тканини протягом перших годин захворювання, що може запобігти незворотному пошкодженню мозку або мінімізувати його обсяг, знижуючи ступінь залишкового неврологічного дефіциту.

**Мета роботи** — порівняти результати використання стандартної та тромболітичної терапії (ТЛТ) у стандартному терапевтичному вікні в лікуванні ішемічного інсульту для оптимізації догляду за пацієнтами.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено в неврологічному відділенні № 2 Київської міської клінічної лікарні № 4 у період із липня до грудня 2023 року. Проаналізовано 247 випадків мозкового інсульту за ішемічним типом. Відібрано 69 пацієнтів, які потрапили до лікарні в межах стандартного терапевтичного вікна. Їх розподілили на дві групи. В експериментальну групу відібрано 42 пацієнтів віком від 42 до 89 років (середній вік —  $(71,0 \pm 17,8)$  року) без протипоказань, які погодились (самостійно або згода родичів) на ТЛТ. Внутрішньовенно вводили препарат альтеплазу з розрахунку 0,9 мг/кг маси тіла, 10 % препарату болюсно (протягом 1 хв), 90 % — протягом години. Контрольну групу утворено із 27 пацієнтів віком від 47 до 88 років (середній вік —  $(76,11 \pm 8,9)$  року), які мали протипоказання для застосування ТЛТ. Вони отримували стандартну терапію. Оцінювання проводили за допомогою модифікованої шкали Ренкіна, яка дає змогу оцінити рівень інвалідності або залежності від сторонньої допомоги в повсякденному житті пацієнтів після інсульту.

**Результати.** Дослідження продемонструвало, що ТЛТ значно поліпшує функціональний стан пацієнтів порівняно зі стандартною терапією, про що свідчило зниження рівня інвалідності до 0—1 бала за модифікованою шкалою Ренкіна при виписці зі стаціонару: у контрольній групі — у 3 (11,1 %) пацієнтів, в експериментальній групі — у 16 (35,7 %,  $p = 0,047$ ), тобто застосування ТЛТ дало змогу значно поліпшити функціональний стан у більшій кількості пацієнтів. В експериментальній групі померли 4 пацієнти (9,5 %), у контрольній — 5 (18,5 %).

**Висновки.** ТЛТ ефективно сприяє відновленню неврологічних функцій і зменшує рівень інвалідизації в пацієнтів із мозковим інсультом за ішемічним типом, що відкриває перспективи для подальших досліджень. Отримані результати свідчать про необхідність ширшого застосування ТЛТ у клінічній практиці з урахуванням індивідуальних ризиків пацієнтів та протипоказань.

**Ключові слова:** тромболітична терапія, ішемічний інсульт, гостре порушення мозкового кровообігу, реперфузійна терапія, неврологічний дефіцит.

Мозковий інсульт є другою за частотою причиною смерті у світі. В Україні щорічно діагностують від 100 до 110 тис. випадків мозкового інсульту, більшість з яких — ішемічного типу [3, 6].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) гостре порушення мозкового кровообігу — це клінічний синдром ознак фокальної чи глобальної втрати функцій головного мозку, що швидко розвиваються та тривають  $\geq 24$  год або призводять до смерті за відсутності несудинних [5]. Спостерігається тенденція до збільшення кількості

Стаття надійшла до редакції 23 лютого 2024 р.

випадків гострого цереброваскулярного захворювання, що спричиняє підвищення рівня смертності та інвалідизації населення. Це спонукає лікарів та науковців розробляти та впроваджувати ефективні методи діагностики й лікування зазначеної патології. Одним із нових терапевтичних підходів до лікування є реперфузія речовини головного мозку в перші години хвороби. Це дає змогу запобігти незворотному пошкодженню мозкової тканини або зменшити його розмір, що мінімізує ступінь залишкового неврологічного дефіциту [8].

Внутрішньовенний тромболізис препаратом альтеплаза — це метод реперфузійної терапії, схвалений для пацієнтів із ішемічним інсультом [9]. Тромболітичну терапію (ТЛТ) у межах стандартного терапевтичного вікна проводять не пізніше ніж через 4,5 год від появи перших симптомів хвороби. Обов'язковим є попереднє підтвердження діагнозу сучасними методами візуалізації головного мозку (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія) [4]. Магнітно-резонансна томографія перевершує комп'ютерну щодо виявлення ранніх ішемічних змін, малих вогнищ ішемії та інсульту задньої циркуляції за ішемічним типом [10].

**Мета роботи** — порівняти результати використання стандартної та тромболітичної терапії в стандартному терапевтичному вікні в лікуванні ішемічного інсульту для оптимізації догляду за пацієнтами.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі неврологічного відділення № 2 Київської міської клінічної лікарні № 4 у період із липня до грудня 2023 року. Проаналізовано 247 випадків мозкового інсульту за ішемічним типом. Оцінювання за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР) виконували при госпіталізації та виписці зі стаціонару. Відібрано 69 пацієнтів віком від 42 до 89 років, які поступили до стаціонару в межах стандартного терапевтичного вікна (до 4,5 год після появи симптомів).

Шкала Ренкіна дає змогу оцінити залежність від сторонньої допомоги або недієздатність у повсякденній життєвій активності пацієнтів з інсультом. Її застосовують для класифікації рівня функціональної незалежності особи [2, 5]:

- 0 балів — за відсутності симптомів;
- 1 бал — за відсутності суттєвої функціональної неспроможності, при можливій наявності симптомів, здатності до виконання повсякденних обов'язків і буденної активності;
- 2 бали — при легкому порушенні функціональної спроможності, нездатності до активності до виникнення захворювання, але збереженій здатності до обслуговування власних потреб без сторонньої допомоги;
- 3 бали — при помірному порушенні функціональної спроможності, необхідності деякої сторонньої допомоги, зі збереженою здатністю ходити без сторонньої допомоги;

Т а б л и ц я 1  
Розподіл пацієнтів за віком

Група	Вікові групи, роки			
	30—45	46—59	60—74	75—95
КГ	0	1 (3,7 %)	8 (29,6 %)	18 (66,7 %)
ЕГ	4 (9,5 %)	5 (11,9 %)	13 (31,0 %)	20 (47,6 %)

- 4 бали — помірно тяжке порушення функціональної спроможності, нездатність ходити і задовольняти фізіологічні потреби без сторонньої допомоги;
- 5 балів — тяжка функціональна неспроможність, «прикутість» до ліжка, нетримання сечі та калу, потреба в постійному нагляді та увазі;
- 6 балів — смерть.

Пацієнтів розподілили в дві групи. В експериментальну групу (ЕГ) відібрано 42 пацієнтів віком від 42 до 89 років (середній вік —  $(71,0 \pm 17,8)$  року) без протипоказань, які погодились (самостійно або згода родичів) на ТЛТ. Внутрішньовенно вводили препарат альтеплазу з розрахунку 0,9 мг/кг маси тіла, 10 % препарату болюсно (протягом 1 хв), 90 % — протягом години [4].

Контрольну групу (КГ) утворено із 27 пацієнтів віком від 47 до 88 років (середній вік —  $(76,11 \pm 8,9)$  року), які мали протипоказання для застосування ТЛТ. Вони отримували базисну терапію — комплекс лікувальних підходів, спрямованих на забезпечення стабільності та корекцію порушень, що могли ускладнити процес відновлення функцій нервової системи. Основною метою такого лікування є підтримка оптимального рівня артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, серцевого викиду та нормоволемії для адекватної перфузії головного мозку [5].

### Результати та обговорення

Пацієнтів розподілили на вікові групи згідно з класифікацією ВООЗ (табл. 1): молодий вік ( $\leq 45$  років), середній вік (від 46 до 59 років), похилий вік (від 60 до 74 років) та старечий вік ( $\geq 75$  років).

Установлено, що більшість пацієнтів в обох групах були старечого віку, найменша частка припадає на осіб молодого віку.

Термін від появи симптомів захворювання в КГ у середньому становив 3,17 год, в ЕГ — 2,25 год, тобто різниця в часі, коли пацієнти почали отримувати кваліфіковану медичну допомогу, становила менше 1 год.

Функціональний стан пацієнтів оцінювали за мШР при госпіталізації в стаціонар та при виписці (рис. 1, табл. 2).

Поліпшення при використанні стандартної терапії становило лише 1,15 % (0,07 бала), тоді як ТЛТ поліпшило дієздатність пацієнтів на 15,5 %

Таблиця 2

Оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна, бал

КГ		ЕГ	
При госпіталізації	При виписці	При госпіталізації	При виписці
3,48	3,41	3,57	2,64

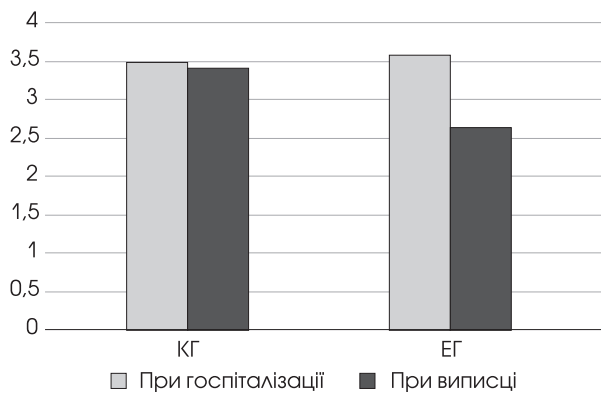


Рис. 1. Середня кількість балів за модифікованою шкалою Ренкіна

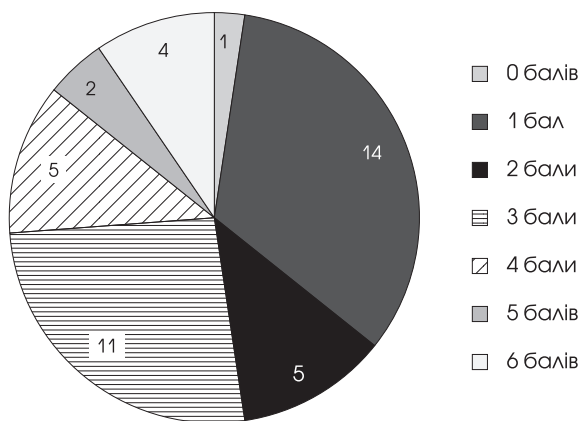


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за оцінкою за модифікованою шкалою Ренкіна при виписці зі стаціонару в експериментальній групі, n

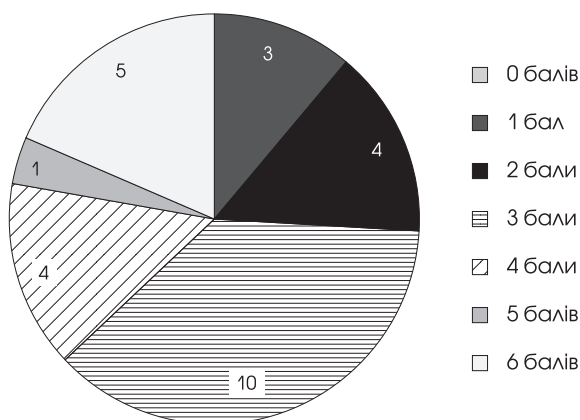


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за оцінкою за модифікованою шкалою Ренкіна при виписці зі стаціонару в контрольній групі, n

(0,93 бала). Оцінка 0 та 1 бал за мШР вказує на відсутність або мінімальний дефіцит відповідно.

Детальніші дані про функціональний стан пацієнтів у групах при виписці зі стаціонару наведено на рис. 2 і 3.

Установлено, що в КГ 3 пацієнти (11,1 %; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 2,0—26,2 %) при виписці мали 0—1 бал за мШР, тоді як в ЕГ — 16 (35,7 %; 95 % ДІ — 21,7—51,5 %;  $p = 0,047$ ), тобто застосування ТЛТ дало змогу значно поліпшити функціональний стан у більшій кількості пацієнтів. Відношення ризиків — 0,7 (95 % ДІ — 0,53—0,91).

Щодо смертності пацієнтів (6 балів за мШР), то цей показник після лікування становив 9,5 % (4 пацієнти) в ЕГ та 18,5 % (5 осіб) у КГ.

Порівняли результати лікування мозкового інсульту за ішемічним типом в одному центрі двома методами — за допомогою базисної терапії та ТЛТ у межах стандартного терапевтичного вікна. Частота ТЛТ становила 17 %, що є високим показником для України.

Аналіз отриманих результатів виявив, що після лікування ТЛТ пацієнти мали кращу динаміку відновлення неврологічних функцій ( $p = 0,047$ , відношення ризиків — 0,7 (95 % ДІ 0,53—0,91)) та меншу інвалідизацію. Цей факт підтверджує оцінка за шкалою Ренкіна при госпіталізації в стаціонар та після проведеного лікування.

На нашу думку проблемами, що потребують вирішення є:

1. Обмеження використання. Тромболітична терапія має низку протипоказань, пов'язаних із наявними або можливими кровотечами (операції, травми, вагітність, пологи, геморагічні діатези тощо) [8].
2. Системний вплив на організм. Тромболітична терапія призводить до гіпокоагуляції та може ускладнитися синдромом дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові в пацієнтів, які не мали протипоказань до використання альтеплази [1].

**Висновки**

Тромболітична терапія ефективно сприяє відновленню неврологічних функцій і зменшує рівень інвалідизації в пацієнтів із мозковим інсультом за ішемічним типом, що відкриває перспективи для подальших досліджень. Отримані результати свідчать про необхідність ширшого застосування ТЛТ у клінічній практиці з урахуванням індивідуальних ризиків пацієнтів та протипоказань.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до друку — Ю. Ц., Г. Л.; збір, обробка матеріалів, клінічні дослідження — М. О., В. Л., О. Х., оформлення рисунків, написання тексту — Ю. Ц., редагування — Ю. Ц., Г. Л.

## Література

1. Гавловська ЯЮ, Литвиненко НВ. Зміни стану системи гемостазу при проведенні системної тромболітичної терапії у хворих на ішемічний інсульт. Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 70-річчю з дня народження професора В.М. Бобирьова, м. Полтава, 7—8 травня 2020 р. Полтава; 2020. С. 47—48.
2. Мартинчук ЮМ. Аналіз результатів тромболітичної терапії у пацієнтів із атеротромботичним і кардіоемболічним підтипом півкульного ішемічного інсульту. Український медичний часопис. 2015;(5):90-3. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2015\\_5\\_25](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2015_5_25).
3. Педаченко ЕГ, Никифорова АН. Инсультные отделения в мире и Украине: требования, реалии и перспективы. Український нейрохірургічний журнал. 2018;(4):17-28. doi: 10.25305/unj.137777.
4. Alhadid K, Oliveira L, Etherton MR. Intravenous thrombolytics in the treatment of acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2023;25(1):15-28. doi: 10.1007/s11936-022-00973-2.
5. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865.
6. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 [published correction appears in *Int J Stroke.* 2022 Apr;17(4):478]. *Int J Stroke.* 2022;17(1):18-29. doi: 10.1177/174749302111065917.
7. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014 Mar;60(1):61. Epub 2014 May 3. doi: 10.1016/j.jphys.2013.12.012. PMID: 24856948.
8. Lyden PD. Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019;50(9):2597-603. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025699.
9. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med.* 2019 May 9;380(19):1795-1803. doi: 10.1056/NEJMoa1813046.
10. Yochelson MR, Dennison AC, Kolarova AL. Stroke rehabilitation. In: Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation, DX Cifu, ed. 6th edition. Elsevier; 2021:954-971. doi: 10.1016/b978-0-323-62539-5.00044-8.

Y. CUI, G.M. LITOVALTSEVA, M.O. OBERTYUK, V.R. LUTSIV, O.M. KHMEL  
Municipal Non-Profit Enterprise «Kyiv City Clinical Hospital No. 4», Kyiv

## Use of thrombolytic therapy for treatment of stroke with ischemic type within the standard therapeutic window

The study focuses on stroke, the second leading cause of death worldwide. It specifically addresses the ischemic type of stroke, which constitutes the majority of cases globally and in Ukraine, driving the search for innovative and effective diagnostic and treatment strategies. Among these, reperfusion of brain tissue within the first hours of the disease can prevent irreversible brain damage or minimize its extent, thus reducing the degree of residual neurological deficit.

**Objective** — to compare the outcomes between standard therapy and thrombolytic therapy (TT) in treating ischemic stroke, evaluating the efficacy of TT within the standard therapeutic window to optimize patient care.

**Materials and methods.** The study was conducted in the Neurological Department No. 2 of Kyiv City Clinical Hospital No. 4 from July to December 2023. A total of 247 cases of ischemic type stroke were analyzed. 69 patients who were admitted within the standard therapeutic window were selected. They were divided into two groups. The experimental group included 42 patients aged between 42 and 89 years (average age —  $(71.0 \pm 17.8)$  years) without contraindications, who agreed (themselves or through relative's consent) to undergo TT. Alteplase was administered intravenously at a dose of 0.9 mg/kg body weight, 10 % of the dose as a bolus (over 1 minute), and 90 % within one hour. The control group consisted of 27 patients aged between 47 and 88 years (average age —  $(76.11 \pm 8.9)$  years), who had contraindications for TT. They received standard therapy. Evaluations were conducted using the modified Rankin Scale, which allows for assessing the level of disability or dependence on external assistance in patients' daily lives after a stroke.

**Results.** The study demonstrated that TLT significantly improves the functional status of patients compared to standard therapy, as evidenced by a decrease in the level of disability to 0—1 points on the modified Rankin Scale at discharge from the hospital: in the control group — in 3 (11.1 %) patients, in the experimental group — in 16 (35.7 %,  $p = 0.047$ ), i. e. the use of TLT significantly improved the functional status of more patients. In the experimental group, 4 patients died (9.5 %), in the control group — 5 (18.5 %).

**Conclusions.** TLT effectively promotes the restoration of neurological functions and reduces the level of disability in patients with ischaemic cerebral stroke, which opens up prospects for further research. The results obtained indicate the need for wider use of TLT in clinical practice, taking into account individual patient risks and contraindications.

**Keywords:** thrombolytic therapy, ischemic stroke, acute cerebrovascular accident, reperfusion therapy, neurological deficit.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Цуй Ю, Літовальцева ГМ, Обертюк МО, Луців ВР, Хмел ОМ. Використання тромболітичної терапії для лікування мозкового інсульту за ішемічним типом у межах стандартного терапевтичного вікна. Український неврологічний журнал. 2024; 1:36-39. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-36>.

Cui Y, Litovaltseva GM, Obertyuk MO, Lutsiv VR, Khmel OM. (Use of thrombolytic therapy for treatment of stroke with ischemic type within the standard therapeutic window). *Ukrainian Neurological Journal.* 2024;1:36-39. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-36>. Ukrainian.





D. CHAULAGAIN, V. SMOLANKA,  
A. SMOLANKA, T. HAVRYLIV

Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology,  
Uzhhorod National University

## Influence of partial resection on survival in glioblastoma: a case report

Glioblastoma, known for its aggressive behavior and poor prognosis, presents a formidable challenge in the realm of neuro-oncology. The conventional treatment paradigm for glioblastoma typically involves maximal safe surgical resection followed by adjuvant chemotherapy and radiation therapy, with the overarching goal of prolonging survival and mitigating symptom burden. Despite the concerted efforts directed towards these therapeutic modalities, the overall prognosis for glioblastoma patients remains dismal, particularly in cases where only partial tumor resection can be achieved. This case study seeks to explore the impact of partial resection on survival outcomes in individuals diagnosed with glioblastoma. A 44-year-old male presented with a constellation of symptoms including impaired speech, recurrent headaches, weekly seizures, and left-sided weakness. Due to the tumor's location near the motor strip, which posed a significant risk for neurological deficits, a decision was made to pursue partial resection, resulting in the removal of approximately 74 % of the tumor mass. Subsequent to the surgical intervention, the patient underwent a six-week course of chemotherapy utilizing temozolomide (75 mg/m<sup>2</sup>), albeit without adjunctive radiation therapy. Notably, the patient experienced improvement in symptomatology following the completion of therapy and demonstrated a survival duration of five months post-diagnosis. This case serves to underscore the potential therapeutic utility of partial resection as a viable treatment approach for glioblastoma, particularly in scenarios where achieving total tumor excision is deemed unattainable due to critical anatomical considerations. Furthermore, it underscores the imperative of individualized treatment strategies tailored to each patient's unique clinical circumstances. Moreover, it emphasizes the critical need for ongoing research endeavors aimed at refining treatment approaches and improving outcomes for glioblastoma patients, particularly those with unfavorable prognostic profiles.

**Keywords:** glioblastoma, partial resection, extent of resection, survival outcome.

Glioblastoma multiforme (GBM) represents a predominant and exceedingly aggressive kind of glial tumor that mostly affects the central nervous system in adults. Although intensive treatment techniques such as surgical intervention, radiation, and chemotherapy have been implemented, the prognosis remains greatly limited [2, 9].

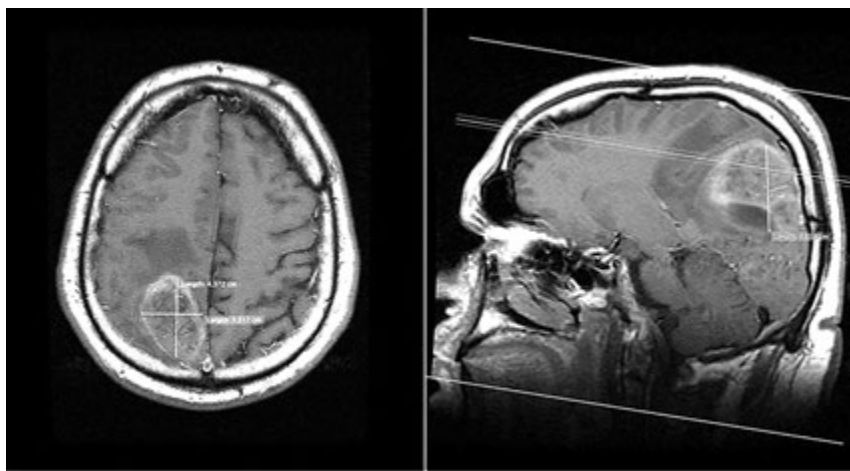
Approximately 15 % of all brain tumours are comprised of glioblastoma. Primarily impacting individuals over the age of 50, glioblastoma exhibits a higher incidence in males compared to females [4]. Surgical resection of tumor is crucial to Glioblastoma (GBM) treatment. Comprehensive observational studies and literature reviews using objective evaluations of resection (EOR) consistently show a strong link between

maximum tumor removal and improved GBM outcomes [10, 11].

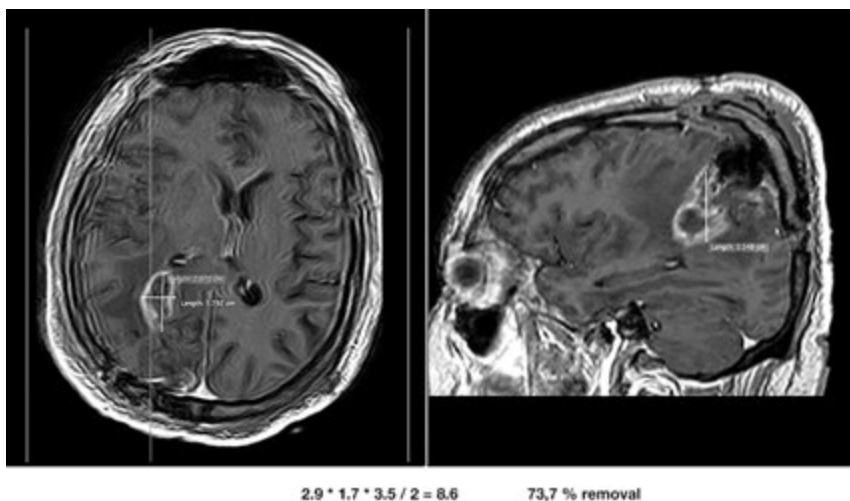
The median survival of GBM patients increases to 6 months with surgical resection alone. When surgical resection is combined with radiation treatment, there is a substantial enhancement in 12-month survival rates. Given the highly infiltrative nature of GBM, radiation treatment alongside chemotherapy has been shown to further improve survival outcomes. Notably, the addition of concurrent chemotherapy with temozolomide (TMZ) following surgical resection and radiation treatment has resulted in a significant improvement in survival, with rates extending to 14.6 months [5].

In this case study, we present the clinical scenario of a patient who underwent partial resection of glioblastoma followed by a 6-week course of temozolomide therapy, without adjunctive radiotherapy. Despite the

Стаття надійшла до редакції 27 лютого 2024 р.



*Fig. 1. The volumetric analysis of tumor volume pre-operatively*



*Fig. 2. Volumetric analysis of residue volume of tumor post-operatively*

omission of radiotherapy from the treatment regimen, the patient achieved a survival outcome of 5 months.

#### Case Report

A 44-year-old male cab driver from Uzhhorod, Ukraine, went to the Neurosurgery Department of the Regional Clinical Centre of Neurology and Neurosurgery after a month of slurred speech, severe headaches, and weakness in his left arm and limbs. On top of that, he said that once a week, usually in the evening, he would have generalised tonic-clonic seizures for around 30—40 second. Neither a personal nor a family medical history of trauma was found. A heterogeneous lesion with uneven boundaries and necrotic patches was detected by Magnetic Resonance Imaging (MRI). Typical characteristics indicating of the aggressive and infiltrative nature of glioblastoma were peritumoral edema and mass effect following contrast injection, along with considerable enhancement. A tumour volume of  $32.6 \text{ cm}^3$  was determined by volumetric analysis (Fig. 1).

The patient was administered steroid and anti-epileptic medication on the second day of hospitalisation to control inflammation, edema as well as seizure.

Following this, a surgical procedure was conducted, which entailed a partial removal of the tumor because of location of tumor close to motor strip. The volumetric analysis performed on a subsequent magnetic resonance imaging (MRI) scan conducted on the second day after surgery revealed a significant decrease in tumour volume by 73.7 %. The predicted amount of residual tissue was determined to be  $8.6 \text{ cm}^3$  (Fig. 2).

Following the surgical procedure, the patient did not encounter any difficulties except there was still weakness of lower limbs. Following the initial diagnosis, it was advised that the patient get further chemotherapy and radiation. The individual made the decision to engage in a chemotherapy treatment plan consisting of temozolomide for a duration of six weeks, with a daily dosage of  $75 \text{ mg/m}^2$ . During the two-month follow-up period, the patient had a decrease in symptoms. Nevertheless, he opted against pursuing radiation. Unfortunately, the individual succumbed to the ailment after a period of five months.

#### Discussion

The glioblastoma, which is considered to be the most common kind of malignant primary brain tumor,

is categorised as a high-grade glioma on the medical spectrum [5]. Gross total resection, which refers to the complete removal of tumors, presents considerable difficulties in the treatment of GBM due to the disease's extremely invasive nature, which is characterised by the persistence of microscopic tumours. This significantly adds to the unfavourable prognosis associated with GBM.

The primary focus of efforts is to get the most optimal and secure resection, with a special emphasis on tumour areas that are anatomically accessible. After surgery, it is routine to offer adjuvant radiation treatment and chemotherapy, usually with temozolomide. Furthermore, there is ongoing investigation into the possible use of novel therapeutic modalities, including as immunotherapy and antiangiogenic drugs, as supplementary approaches to established therapies. Nevertheless, despite the progress made in therapy methodologies, the median survival duration for individuals with GBM continues to fall below 15 months [5, 9].

The ideal surgical strategy for addressing glioblastoma has been widely recognised as maximal safe resection. Recent research findings suggest that enhancing the degree of tumour removal in individuals recently diagnosed with glioblastoma is linked to enhanced survival rates. This highlights the significance of pursuing optimal tumour excision while prioritising safety during surgical procedures [8].

The surgical treatment of glioblastoma is becoming increasingly personalised and multimodal. Imaging, surgical equipment, and intraoperative monitoring have all contributed to the improvement of tumor removal while simultaneously reducing the amount of damage to brain tissue [3].

G. Hallaert et al. [7] included were 159 patients. 37 individuals had biopsy-only and 73 partial resections. Median OS for all patients was 13.4 months. PR had a median OS of 12.2 months in unmethylated tumour patients. PR was an independent positive predictive factor in multivariate Cox regression, along with age, Karnofsky Performance Score, and MGMT-methylation [9]. In contrast, our case study revealed that the patient's overall survival (OS) was just 5 months.

Resection degree correlates with survival rate improvement, even when tumours are difficult to remove. A multicenter study of high-grade gliomas found that excision of the dominant tumour increased overall survival compared to biopsy alone. Resection patients had a median overall survival of 12 months, whereas biopsy patients had a median survival of 4 months [6].

Bjorland et al. found that a total of 158 individuals who were diagnosed with glioblastoma and had undergone biopsy or partial resection were found under our study. A total of 106 patients (67.1 %) had partial resection. The median age (range) in the partial resection group was 62.2 ( $p = 0.90$ ). The median overall survival in the biopsy group was 8.1 months, but in the partial resection group it was 11.1 months ( $p = 0.19$ ) [1]. In contrast, the results of our case study showed that the patient's OS was only five months after undergoing chemotherapy and a partial resection during which about 74 % of the tumour was removed. Radiotherapy was not chosen as the treatment treatment.

In summary, the implementation of adjuvant chemotherapy in conjunction with radiation is a viable treatment approach that has the potential to improve survival rates in individuals with newly diagnosed GBM who have had PR. Therefore, in order to enhance overall survival results, it may be advisable to provide chemotherapy and radiation concurrently to all patients with GBM who have received surgical surgery.

### Conclusions

This case study emphasises the complexity of glioblastoma care and the need for early detection, surgery, and multimodal therapy. After surgical removal of partial tumor volume, however the patient's decision to avoid radiotherapy may have affected the long-term prognosis. In glioblastoma treatment, surgery, chemotherapy, and radiation are important. Partial resection can relieve symptoms, but chemotherapy and radiation are needed to slow disease progression and enhance survival. Finally, this instance shows the importance of individualised and detailed treatment plans tailored to each patient's needs to optimise GBM outcomes.

*Ethics approval and consent to participate.* This study was approved by the Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Neurosurgery Department, Uzhhorod National University.

*Consent for publication.* Not applicable.

*Availability of data and material.* The datasets used during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

*The authors declare that they have no competing interests.*

*Funding.* Not applicable (No funding was received for this research).

*Authors' contributions:* study supervision — V. S., A. S.; conception and design — D. C.; statistical analysis — D. C.; first draft of manuscript — D. C.; critical revision of the first draft — A. S., T. H.; revised submitted version — all authors; approval of submitted version — all authors.

## Reference

1. Bjorland LS, Fluge Ø, Kurz KD, et al. Overall survival from glioblastoma: partial resection versus biopsy. *Neuro-Oncology*. 2021;23(Suppl 2):ii49-ii50. doi: 10.1093/neuonc/noab180.171.
2. Bryukhovetskii IS, Bryukhovetskii AS, Khotimchenko YS. New biomolecular approaches to the treatment of glioblastoma multiforme. *Bull Exp Biol Med*. 2015 Apr;158(6):794-9. doi: 10.1007/s10517-015-2864-2.
3. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. Advancements in surgical management of glioblastoma: current trends and promising future directions. *Int Neurolog J*. 2023;19(5):155-9. doi: 10.22141/2224-0713.19.5.2023.1015.
4. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. Glioblastoma: a literature review. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2023;18(8):32-7. doi: 10.22141/2224-0713.18.8.2022.987.
5. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Munakomi S. The impact of extent of resection on the prognosis of glioblastoma multiforme: a systematic review and meta-analysis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022 May 26; 10(F):345-54. doi: 10.3889/oamjms.2022.8970.
6. di Russo P, Perrini P, Pasqualetti F, et al. Management and outcome of high-grade multicentric gliomas: a contemporary single-institution series and review of the literature. *Acta Neurochir*. 2013;155:2245-51. doi: 10.1007/s00701-013-1892-9.
7. Hallaert G, Pinson H, Vanhauwaert D, et al. Partial resection offers an overall survival benefit over biopsy in MGMT-unmethylated IDH-wildtype glioblastoma patients. *Surg Oncol*. 2020;35:515-9. doi: 10.1016/j.suronc.2020.10.016.
8. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg*. 2003;99(3):467-73. doi: 10.3171/jns.2003.99.3.0467.
9. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013;310:1842-50. doi: 10.1001/jama.2013.280319.
10. Sanai N, Berger MS: Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008 Apr;62(4):753-64; discussion 264-6. doi: 10.1227/01.neu.0000318159.21731.cf.
11. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115:3-8. doi: 10.3171/2011.2.jns10998.

Д. ЧАУЛАГАЙН, В. СМОЛАНКА, А. СМОЛАНКА, Т. ГАВРИЛІВ

Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології Ужгородського національного університету

## Вплив часткової резекції на виживання при гліобластомі: звіт про випадок

Гліобластома, яка асоціюється з агресивним перебігом та поганим прогнозом, становить величезний виклик у сфері нейроонкології. Традиційна парадигма лікування гліобластоми зазвичай передбачає максимально безпечну хірургічну резекцію з наступною ад'ювантною хіміотерапією та променевою терапією, метою яких є подовження тривалості виживаності та пом'якшення тягаря симптомів. Незважаючи на узгоджені зусилля, спрямовані на ці терапевтичні модальності, загальний прогноз для пацієнтів із гліобластомою залишається несприятливим, особливо у випадках, коли вдається досягти лише часткової резекції пухлини. Наведено клінічний випадок впливу часткової резекції на результати виживання пацієнта з гліобластомою. У 44-річного чоловіка мала місце сукупність симптомів, зокрема порушення мови, періодичний головний біль, щотижневі судоми та геміпарез. Через розташування пухлини поблизу моторної смуги, що пов'язано з високим ризиком неврологічного дефіциту, було прийнято рішення провести часткову резекцію. Видалено близько 74 % маси пухлини. Після хірургічного втручання пацієнт пройшов шеститижневий курс хіміотерапії з використанням темозоломіду (75 мг/м<sup>2</sup>) без додаткової променевої терапії. Варто уваги, що пацієнт відзначив поліпшення симптомів після завершення терапії. Тривалість виживання — 5 міс після встановлення діагнозу. Цей випадок свідчить про потенційну терапевтичну корисність часткової резекції як можливого підходу до лікування гліобластоми, особливо коли досягнення повного видалення пухлини є неможливим з урахуванням анатомії, а також про необхідність індивідуального вибору стратегії лікування відповідно до клінічних обставин у пацієнта. Існує потреба в постійних дослідницьких зусиллях, спрямованих на вдосконалення підходів до лікування пацієнтів із гліобластомою та поліпшення його результатів, особливо в разі несприятливого прогностичного профілю.

**Ключові слова:** гліобластома, часткова резекція, обсяг резекції, виживання.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. Influence of partial resection on survival in glioblastoma: a case report. *Український неврологічний журнал*. 2024;1:40-43. doi: 10.30978/UNJ2024-1-40.

Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. (Influence of partial resection on survival in glioblastoma: a case report). *Ukrainian Neurological Journal*. 2024;1:40-43. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-40>.





О.А. ГОЛУБОВСЬКА, О.В. БЕЗРОДНА,  
В.С. МЕЛЬНИК, С.М. ШОЛОМОН

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Клінічний випадок тяжкого перебігу коронавірусної хвороби-2019 у пацієнта з розсіяним склерозом, що первинно прогресує

Коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19), незважаючи на появу нових варіантів збудників, залишається провідною в структурі гострих респіраторних вірусних інфекцій та може набувати тяжкого перебігу у пацієнтів із супутніми хронічними захворюваннями, зокрема розсіяним склерозом (РС). Частіше підвищені ризики щодо ускладненого перебігу COVID-19 відзначали у пацієнтів із РС похилого віку, чоловічої статі, у разі значного обмеження рухової активності та прогресуючому перебігу захворювання. У той час як для більшості пацієнтів цієї категорії, згідно з літературними даними, характерним був легкий перебіг COVID-19 навіть у порівнянні із загальною популяцією. Є повідомлення, що тривалий карантин, який супроводжував пандемію коронавірусної хвороби, негативно вплинув на пацієнтів із РС, що прогресує, за рахунок зменшення рухової активності пацієнтів, збільшення маси тіла та зростання частоти розвитку депресії. На частку пацієнтів із РС, що первинно прогресує, припадає близько 15 % від усіх хворих на РС. Вони вирізняються відносно швидким наростанням інвалідизації та обмеженням рухової активності. У статті наведено клінічний випадок тяжкого перебігу коронавірусної хвороби у пацієнта похилого віку на тлі РС, що первинно прогресує. Відзначено хвилеподібний перебіг імунопатологічної стадії COVID-19, який характеризувався як наростанням ознак інтоксикаційного синдрому, гарячки та проявів дихальної недостатності, так і тривалим збереженням підвищених маркерів запального процесу (С-реактивного білка). Позитивну динаміку було отримано після призначення препаратів внутрішньовенних імуноглобулінів, але в пацієнта значно обмежилася рухова активність, росли загальна слабкість і втома, зберігалася здатність обслуговувати себе в межах ліжка. Пацієнт втратив можливість самостійно переміщуватися з ліжка в інвалідний візок.

**Ключові слова:** COVID-19, гостра дихальна недостатність, прозапальні маркери, розсіяний склероз, внутрішньовенні імуноглобуліни, випадок із практики.

Від появи нового збудника — SARS-CoV-2 наприкінці 2019 р. коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19) посідає провідне місце в структурі гострих респіраторних вірусних інфекцій. Поширившись неконтрольовано по всьому світу та досі не демонструючи тенденцію до зникнення, вірус спричинив близько 772 млн випадків інфікування та смерть 6,9 млн інфікованих осіб (станом на грудень 2023 р.) [19]. Серед різноманіття клінічних виявів, з яким стикалися клініцисти при веденні таких пацієнтів, не останнє місце посідають неврологічні симптоми. Відповідно до перших результатів

аналізу випадків COVID-19 в Ухані (Китай) частота виявлення неврологічних симптомів становила 36,4 %, що спонукало науковців у всьому світі вивчити потенційні чинники ураження нервової системи при цьому захворюванні [9]. Проаналізовано численні дані (від глобальних реєстрів до мультицентрових досліджень та серій випадків), але отримані результати часто характеризувалися значною неоднорідністю через різні критерії залучення пацієнтів (нерідко випадковий набір пацієнтів без урахування тяжкості перебігу захворювання) та вихідні дані. Ця неоднорідність значною мірою вплинула як на загальний показник поширеності неврологічних проявів при COVID-19 (за різними

Стаття надійшла до редакції 11 лютого 2024 р.



даними, від 7,0 до 77,8 %), так і на частоту окремих неврологічних скарг [17].

Патогенез неврологічних симптомів при COVID-19 є гетерогенним і багатофакторним. Наявність захворювань нервової системи розцінюють як чинник ризику тяжкого/ускладненого перебігу коронавірусної хвороби.

Запропоновано чотири механізми, які призводять до дисфункції та ушкодження нервової системи при COVID-19: безпосереднє проникнення вірусу в нервову систему та ушкодження клітин, опосередковане ураження нервової тканини шляхом активації автоімунних процесів, вплив ендотеліальної дисфункції та порушень коагуляції, асоційованих із COVID-19, токсичний вплив гострого системного запалення на тлі COVID-19 на аксональні структури. Зазначені механізми не заперечують один одного, а в багатьох випадках виникають одночасно.

Активно дискутується ймовірність безпосереднього та/або імуноопосередкованого ушкодження SARS-CoV-2 нервової тканини. На користь цього свідчать патологічні зміни, виявлені в тканинах центральної нервової системи (ЦНС) у хворих, що померли від COVID-19, зокрема наявність вірусного антигену в клітинах, на поверхні яких є рецептори до ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), ознаки аксонального ушкодження та руйнування клітин астроглії, інфільтрації нервової тканини CD8<sup>+</sup>-Т-клітинами й периваскулярними макрофагами з меншою часткою CD4<sup>+</sup>-Т-клітин із формуванням ділянок мікрогліальних вузликів. Нові дані свідчать про те, що рецептори АПФ-2 експресуються в багатьох ділянках мозку людини та мишей (задня поясна кора, моторна кора, чорна речовина, шлуночки, нюхова цибулина, середня скронева звивина, ядро поодинокого шляху, вентролатеральний відділ довгастого мозку та дорзальне ядро блукаючого нерва), кількох типах клітин, які утворюють ЦНС (нейрони, астроцити, мікроглія та олігодендроцити) [1, 3]. Розглядають такі можливі механізми ураження клітин ЦНС, як гематогенний та ретроградний нейрональний. Гематогенний шлях нейроінвазії підтверджує експресія АПФ-2 ендотеліальними клітинами, перицитами, астроцитами та епітелієм судинного сплетення шлуночків [3]. Описані випадки, що демонструють інфікування SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин у головному мозку та інших органах, свідчать про те, що вірусні частинки здатні долати гематоенцефалічний бар'єр [7, 11, 15].

Інший варіант проникнення вірусу до ЦНС — із нюхового епітелію в мозок [2, 14]. Поширеними симптомами в пацієнтів із COVID-19 є аносмія та дисгевзія, що свідчить про залучення в патологічний процес нюхової цибулини та нервів за умови високого вірусного навантаження в носоглотці [10].

Ураження судин і розвиток ендотеліальної дисфункції є ще одним чинником розвитку неврологічних виявів COVID-19. В основі цих змін лежить надмірна реакція імунної системи, при якій поєднання

продукції нейтрофілами та іншими клітинами імунної системи активних форм кисню та дія запальних цитокінів (інтерлейкін-β (ІЛ-1β), ІЛ-6, фактор некрозу пухлин-α) і вазоактивних молекул (тромбін, гістамін, тромбоксан А2, фактор росту ендотелію судин) призводить до порушення ендотеліальних з'єднань, підвищення проникності судин і активації внутрішньосудинного згортання [20]. Патоморфологічно це виявляється як ендотеліїт, за якого виникають петехіальні крововиливи в стінках кровоносних судин із периваскулярною інфільтрацією Т-клітинами та макрофагами. Ознаки ендотеліїту описані в мості, таламусі, юкста-кортикально та в білій речовині головного мозку пацієнтів, які померли від COVID-19 [8, 18].

Неврологічні прояви COVID-19 можуть виникнути на тлі системного запалення при COVID-19, яке патогенетично нагадує «цитокіновий шторм», що розвивається при тяжкому сепсисі. Посмертне дослідження тканини головного мозку пацієнтів, які померли від COVID-19, демонструє поширене запалення з активацією мікроглії. При цьому в досліджуваних зразках не відзначено жодних ознак супутнього ендотеліїту або наявності вірусу, що, можливо, вказує на те, що ці зміни не опосередковані розвитком ендотеліальної дисфункції чи прямим вірусним ураженням, а є наслідком гіпоксії та дії медіаторів запалення (подібні зміни спостерігали в пацієнтів, які померли від сепсису) [4, 12].

**COVID-19 та розсіяний склероз.** Наявні дані свідчать, що супутній діагноз розсіяного склерозу (РС) не підвищує ризику інфікування SARS-CoV-2, а частота тяжкого перебігу та/або смерті від COVID-19 серед цих пацієнтів у деяких випадках є нижчою, ніж у загальній популяції. Проте наявність окремих чинників та особливостей перебігу захворювання може значно підвищити ризик тяжкого/ускладненого перебігу COVID-19. До них належать похилий вік, чоловіча стать, захворювання, що прогресує, значне обмеження рухливості (пацієнти не можуть пересуватися самостійно або потребують інвалідний візок), надмірна маса тіла (індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>), наявність супутніх хронічних захворювань (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія), терапія препаратами моноклональних антитіл проти В-клітин, які експресують CD20 [5, 13]. Не виключають впливу перенесеного COVID-19 на погіршення симптомів РС, що, ймовірно, може бути зумовлено потенційним впливом вірусу на імунопатогенез РС, — мімікрією збудника та епітомів ЦНС, високим рівнем запального процесу в легенях, який може спричинити міграцію лейкоцитів у ЦНС, SARS-CoV-2-індукованим дисбіозом кишкової мікрофлори, порушенням проникності гематоенцефалічного бар'єра на тлі інфекційного процесу, процесами демієлінізації, гіперактивації Th1/Th17 і NLRP3-інфламасомами в мікроглії, зниженням утворення регуляторних Т-лімфоцитів тощо [6]. M. Vercellino та співавт. (2022) оцінили наслідки

карантину COVID-19 у когорті з 225 пацієнтів із РС, що прогресує. Погіршення неврологічного дефіциту зафіксоване в 19,7 % осіб, збільшення маси тіла — у 28,3 %, посилення втоми — у 32,4 %, депресію — у 30,4 % [16].

Наводимо власний випадок тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнта із супутнім РС, що первинно прогресує.

#### Клінічний випадок

Пацієнт Ш., 1957 року народження, госпіталізований до 2-го інфекційного відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва 12.04.2023 р. зі скаргами на загальну слабкість, підвищення температури тіла до 39 °С, слабкість у нижніх кінцівках, неможливість підняти нижні кінцівки та сісти без сторонньої допомоги. З анамнезу захворювання встановлено, що хворіє протягом 3 тижнів, перші симптоми з'явилися в другій половині березня, коли відзначив підвищення температури тіла та нежить. Звернувся по медичну допомогу до сімейного лікаря, який призначив швидкий тест на наявність SARS-CoV-2. На підставі позитивного результату експрес-тесту пацієнтові встановлено діагноз COVID-19 і призначено лікування: молнупіравір у дозі 800 мг двічі на добу (отримував із 24.03.2023 до 29.03.2023) та моксифлоксацин у дозі 400 мг/добу. Останній після чотирьох днів прийому був відмінений у зв'язку з розвитком побічних реакцій (нудота, блювання, судомні м'язів і галюцинації).

Із 01.04.2023 р. знову спостерігалось підвищення температури тіла до 39 °С, що стало причиною повторного звернення до сімейного лікаря. При огляді привертали увагу набряк і помірна гіперемія слизової оболонки ротоглотки, аускультативно над легенями жорстке дихання, ослаблене в середніх і нижніх відділах справа, вислуховувалися вологі хрипи. Сатурація на момент огляду — 93 %. Знову призначено антибактерійну терапію (цефтріаксон у дозі 1,0 двічі на добу внутрішньом'язово), дексаметазон у дозі 6 мг/добу, відхаркувальні препарати, глутаргін та сульфокамфокаїн. На тлі антибактерійної терапії утримувалася гарячка, при повторному огляді 11.04.2023 р. сімейний лікар відзначив погіршення стану: SpO<sub>2</sub> — 90—93 %, частота дихальних рухів — 22/хв, зниження артеріального тиску до 80/50 мм рт. ст. Пацієнта направлено на стаціонарне лікування.

При огляді на момент госпіталізації стан хворого тяжкий, що зумовлено явищами дихальної недостатності 1-го ступеня. Свідомість ясна, пацієнт орієнтований у просторі, часі та особистості, гіподинамічний за рахунок виразної слабкості. Менінгеальні симптоми відсутні. Шкірні покриви звичайного кольору, наявні трофічні зміни на шкірі нижніх кінцівок. При огляді ротоглотки — незначна гіперемія, мигдалики не збільшені, нашарувань

не було. Язик вологий, обкладений. Периферичні лімфатичні вузли незбільшені, неспаяні між собою та з навколишньою клітковиною, безболісні при пальпації. Аускультативно вислуховувалися крепитуючі хрипи в нижніх відділах з обох боків. Частота дихальних рухів — 20/хв, сатурація — 90—93 % при диханні атмосферним повітрям. Серцеві тони — ритмічні, звучні, артеріальний тиск — 130/70 мм рт. ст., пульс — 103 уд./хв. Живіт симетричний, при пальпації м'який, безболісний у всіх відділах. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Діурез достатній, випорожнень не було 2 доби.

Установлено попередній діагноз: COVID-19, тяжкий перебіг. Негоспітальна полісегментарна двобічна пневмонія. Гостра дихальна недостатність 1-го ступеня. Захворювання перебігало на тлі супутньої патології: ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба II стадії, 1-го ступеня, ризик 2 (помірний), серцева недостатність I стадії. Розсіяний склероз, тип перебігу первинно прогресивний, за розширеною шкалою інвалідизації (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) 7,5 бала. Діагноз РС, що первинно прогресує, пацієнту встановлено в 2007 р. Із травня 2012 р. пацієнт отримував хворобомодифікуювальну терапію.

#### Результати

##### Лабораторні дослідження

Загальний аналіз крові від 12.04.2023: лейкоцити —  $14,2 \cdot 10^9$ /л (норма — 5,0—11,6), гранулоцити —  $12,63 \cdot 10^9$ /л (норма — 2,4—7,6), лімфоцити —  $0,81 \cdot 10^9$ /л (норма — 1,3—4,0), еритроцити —  $4,87 \cdot 10^{12}$ /л (норма — 3,79—5,78), гемоглобін — 148 г/л (норма — 115—173 г/л), гематокрит — 40,1 % (норма — 34—53,9 %), тромбоцити —  $434 \cdot 10^9$ /л (норма — 156—342), ШОЕ — 34 мм/год.

Біохімічний аналіз крові від 12.04.2023: аланін-амінотрансфераза — 32,3 ОД/л (норма — < 45,0), аспартатамінотрансфераза — 36,7 ОД/л (норма — < 35,0), загальний білірубін — 7,5 ммоль/л (норма — 1,7—21,0), креатинін — 56 ммоль/л (норма — 80—115), С-реактивний білок (С-РБ) — 156,8 мг/л (норма — < 5), глюкоза — 3,5 ммоль/л (норма — 3,9—6,4), прокальцитонін — 0,19 нг/мл (норма — < 0,5), Д-димер — 3,34 мг/л (норма — < 0,5), феритин — 2531,9 нг/мл (норма — 20—250).

Коагулограма від 12.04.2023: фібрин — 44 мг (норма — 9—15), фібриноген — 11 г/л (норма — 2,0—4,0), протромбіновий індекс — 93 % (норма — 70—130).

Полімеразна ланцюгова реакція (мазок із носоглотки) на SARS-CoV-2 від 13.04.2023 — результат позитивний.

Полімеразна ланцюгова реакція (на наявність вірусу Епштейна—Барр, цитомегаловірусу, HSV1/2 типу) від 19.04.2023 — результат негативний.

*Інструментальні дослідження*

Рентгенографія органів грудної клітки від 13.04.2023 — виявлені ознаки двобічної полісегментарної пневмонії.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини від 13.04.2023 — гепатомегалія, дифузні зміни підшлункової залози, хронічний холецистит, мікронефролітаз.

УЗД щитоподібної залози від 13.04.2023 — патологічних змін не виявлено.

Ехокардіографія від 17.04.2023 — атеросклероз аорти, помірна недостатність мітрального та трикуспідального клапанів, скоротливість міокарда лівого шлуночка збережена.

УЗД легень від 17.04.2023 — інтерстиційні зміни обох легень, 20 балів.

Пацієнту призначено оксигенотерапію (киснева маска з потоком 5л/хв забезпечувала рівень SpO<sub>2</sub> 97—98 %), з огляду на підвищений рівень лейкоцитів і прокальцитоніну — комбіновану антибактерійну терапію (лінезолід 600 мг 1 раз на добу внутрішньовенно (в/в) і цефотаксим 2,0 на добу в/в), дексаметазон 8 мг/добу в/в, антикоагулянтну терапію — фондапаринукс натрію 2,5 мг (0,5 мл) на добу підшкірно, пероральну та в/в дезінтоксикаційну терапію, при підвищенні тиску > 140/90 мм рт. ст. капроприл у дозі 25 мг сублінгвально.

У період з 12 до 18 квітня 2023 р. у пацієнта, незважаючи на призначене лікування, зберігалася гарячка (максимально до 39,2 °С), поступово наростали явища дихальної недостатності (SpO<sub>2</sub> 89—94 % при кисневому потоці 10—12 л/хв). Відмінено дексаметазон та призначено «Солу-медрол» у дозі 250 мг/добу в/в із поступовим зменшенням дози препарату.

У наступні дні (19.04—24.04) стан хворого прогресивно погіршувався, росли вияви загальноінтоксикаційного синдрому, задишка, відзначено подальше зниження сатурації до 76 %, поява тахікардії в спокої до 120—130 уд./хв (хворий консультований кардіологом), що стало причиною переведення пацієнта до відділення інтенсивної терапії та реанімації.

Відповідно до результатів дообстеження (бактеріологічний посів крові на стерильність — результат негативний, бактеріологічний посів мокротиння — виявлено *Klebsiella pneumoniae* 10<sup>6</sup> КУО/мл, *Candida spp.* 10<sup>5</sup> КУО/мл, *S. anhaemolyticus* 10<sup>7</sup> КУО/мл, *Staphylococcus aureus* 3 · 10<sup>3</sup> КУО/мл, інтерлейкін-6 — 270,6 пг/мл (норма — < 7,0), феритин > 2000 нг/мл (норма — 20—250), С-РБ — 104,6 мг/л (норма — < 5,0)) додатково призначено флуконазол у дозі 200 мг/добу в/в, відмінено фондапаринукс натрію та призначено еноксапарин у дозі 0,8 мл двічі на добу підшкірно, 10 % імуноглобулін людини нормальний для в/в введення в дозі 0,8 г/кг маси тіла впродовж двох днів.

На тлі призначення препаратів в/в імуноглобулінів відзначено поступову позитивну динаміку.

У пацієнта нормалізувалася температура тіла, зменшувалися вияви дихальної недостатності (сатурація зберігалася в межах 94—96 % при додатковій інсуфляції кисню, без кисню — 88—91 %), нормалізувалися показники гемодинаміки. 05.05.2023 р. пацієнта переведено до інфекційного відділення для продовження лікування.

Повторне погіршення стану пацієнта відзначено 16.05.2023 р., коли після відносно тривалого періоду нормалізації температури тіла повторно виникла гарячка до 38,3 °С, з'явилася задишка при мінімальному фізичному навантаженні та розмові. Сатурація при диханні атмосферним повітрям становила 84—88 %, при додатковій інсуфляції кисню — 95—96 %. Для корекції лікування повторно визначено маркери запального процесу: інтерлейкін-6 — 69,27 пг/мл (норма < 7,0), феритин > 2000 нг/мл (норма — 20—250), С-РБ — 88,54 мг/л (норма < 5,0). За результатами рентгенографії органів грудної клітки зберігалися ознаки двобічної полісегментарної пневмонії. Інтерстиційні зміни, за даними УЗД легень, відповідали 24 балам. На підставі отриманих результатів прийнято рішення щодо повторного призначення препаратів в/в імуноглобулінів у дозі 0,8 г/кг упродовж двох днів. Нормалізація температури тіла зафіксована вже на другий день. Температура зберігалася в межах норми до 16.06.2023 р.

12.07.2023 р. пацієнт виписаний у задовільному стані, на 9-й день нормальної температури тіла, показник SpO<sub>2</sub> при диханні атмосферним повітрям — 90—93 %. Кисневий концентратор у домашніх умовах забезпечений амбулаторною службою.

Діагноз при виписці: COVID-19, тяжкий перебіг. Негоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія. Гостра дихальна недостатність 2-го ступеня. РС, що первинно прогресує, виразний центральний тетрапарез із порушенням функції верхніх і нижніх кінцівок. Порушення функції тазових органів за центральним типом, церебрастенічний синдром. Ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба гіпертонічна хвороба II стадії, 1-го ступеня, ризик 2 (помірний). Серцева недостатність I стадії. Синдром нижніх сечовивідних шляхів. Хронічна нормохромна анемія неуточної етіології середнього ступеня тяжкості. Пролежень латеральної ділянки правого стегна, II ступінь.

У пацієнта значно обмежилася рухова активність, росла загальна слабкість і втома, збереглася здатність обслуговувати себе в межах ліжка, але він втратив можливість самостійно переміщуватися з ліжка в інвалідний візок.

Цей клінічний випадок демонструє тяжкий перебіг COVID-19, який прогресує, у пацієнта із РС, що первинно прогресує, незважаючи на своєчасне призначення глюкокортикостероїдів у дебюті розвитку імунопатологічної стадії хвороби. Додавання внутрішньовенного людського імуноглобуліну до

терапії дало змогу отримати швидкий позитивний ефект і стабілізувати стан за рахунок додаткового імуномодулювального ефекту та замісної терапії у хворого, що отримував хворобомодифікуювальну терапію. Призначення інших імуномодулювальних засобів, які застосовують у такій клінічній ситуації (моноклональні антитіла, інгібітори янус-кіназ), було неможливе через наявні протипоказання (високий ризик виникнення септичних ускладнень). Звертає увагу пізнє призначення протівірусної терапії через пізнє первинне звернення хворого до лікаря.

### Висновки

Коронавірусна хвороба у пацієнтів із РС, що первинно прогресує, має вищий ризик прогресування до тяжкого/ускладненого перебігу, особливо за наявності додаткових чинників ризику. Ведення таких пацієнтів потребує своєчасного

амбулаторного призначення препаратів протівірусної дії (комбінація нірматрелвір/ритонавір протягом перших п'яти днів від появи клінічної симптоматики, за відсутності препарату — госпіталізація для призначення в/в ремдесивіру), які є найефективнішими при лікуванні COVID-19. За розвитку ознак дихальної недостатності та/або вторинної бактерійної пневмонії показані рання госпіталізація, проведення динамічного лабораторного моніторингу, зокрема маркерів запального процесу. При розвитку дихальної недостатності за відсутності швидкого клініко-лабораторного ефекту від первинної терапії глюкокортикостероїдами слід розглянути в/в введення препаратів людського імуноглобуліну, оскільки інші імуномодулювальні засоби, які застосовують у такій клінічній ситуації (моноклональні антитіла, інгібітори янус-кіназ), цим хворим протипоказані.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О. Г., В. М.; літературний пошук — О. Б., С. Ш.; написання тексту — О. Б., С. Ш. редактування — О. Г., В. М.

### Література

- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
- Bauer L, Laksono BM, de Vrij FMS, et al. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. *Trends Neurosci*. 2022;45:358-68. doi: 10.1016/j.tins.2022.02.006.
- Chen R, Wang K, Yu J, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. 2020. doi: 10.3389/fneur.2020.573095.
- Deigendesch N, Sironi L, Kutza M, et al. Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. *Acta Neuropathol*. 2020;140:583-6. doi: 10.1007/s00401-020-02213-y.
- Etamadifar M, Nouri H, Maracy MR, et al. Risk factors of severe COVID-19 in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Jan-Feb;178(1-2):121-8. doi: 10.1016/j.neurol.2021.10.003.
- Fernandes de Souza WD, Fonseca DMD, Sartori A. COVID-19 and multiple sclerosis: a complex relationship possibly aggravated by low vitamin D levels. *Cells*. 2023 Feb 21;12(5):684. doi: 10.3390/cells12050684.
- Hanafi R, Roger PA, Perin B, et al. COVID-19 neurologic complication with CNS Vasculitis-like pattern *Am J Neuroradiol*. 2020;41(8):1384-7. doi: 10.3174/ajnr.A6651.
- Kirschenbaum D, Imbach LL, Rushing EJ, et al. Intracerebral endotheliitis and microbleeds are neuropathological features of COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47:454-9. doi: 10.1111/nan.12677.
- Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021;24(2):168-75. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5.
- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) *J Med Virol*. 2020;92(7):699-702. doi: 10.1002/jmv.25915.
- Poloni TE, Medici V, Moretti M, et al. COVID-19-related neuropathology and microglial activation in elderly with and without dementia. *Brain Pathol* 2021;31:e12997. doi: 10.1111/bpa.12997.
- Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;89(4):780-9. doi: 10.1002/ana.26028.
- Teaima AA, Salem OM, Teama MAEM, et al. Patterns and clinical outcomes of olfactory and gustatory disorders in six months: Prospective study of 1031 COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol*. 2022;43:103259. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103259.
- Varga Z, Flammer AZ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Vercellino M, Bosa C, Altono A, et al. Impact of COVID-19 lockdown on progressive multiple sclerosis patients. *Neurological Sciences*. 2022;43:2943-6. doi: 10.1007/s10072-022-05909-z.
- Wesselingh R. Prevalence, pathogenesis and spectrum of neurological symptoms in COVID-19 and post-COVID-19 syndrome: a narrative review. *Med J Aust*. 2023. doi: 10.5694/mja.252063.
- Wierzbica-Bobrowicz T, Krajewski P, Tarka S, et al. Neuropathological analysis of the brains of fifty-two patients with COVID-19. *Folia Neuropathol*. 2021;59:219-31. doi: 10.5114/fn.2021.108829.
- World Health Organization. Data. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard date. <https://data.who.int/dashboards/covid19/>
- Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44:695-709. doi: 10.1038/s41401-022-00998-0.



O.A. GOLUBOVSKA, O.V. BEZRODNA, V.S. MELNYK, S.M. SHOLOMON  
Bogomolets National Medical University, Kyiv

## A clinical case of a severe course of the COVID-19 in a patient with primary progressive multiple sclerosis

Coronavirus disease-2019 (COVID-19), despite the emergence of new pathogen variants, remains the leading cause of acute respiratory viral infections and can be severe in patients with concomitant chronic diseases, including multiple sclerosis (MS). Increased risks of complicated COVID-19 were more often observed in elderly MS patients, males, those with significant physical activity limitations, and progressive disease. While the majority of patients in this category, according to the literature, were characterised by a mild course of COVID-19, even compared to the general population. There are reports that the prolonged quarantine that accompanied the coronavirus pandemic had a negative impact on patients with progressive MS by reducing patients' physical activity, increasing body weight, and increasing the incidence of depression. Primary progressive MS patients account for about 15 % of all MS patients. They are characterised by a relatively rapid increase in disability and limitation of motor activity. The article presents a clinical case of severe coronavirus disease in an elderly patient with primary progressive MS. The authors note the wave-like course of the immunopathological stage of COVID-19, which was characterised by both the increase in signs of intoxication, fever and respiratory failure, and the prolonged preservation of elevated markers of the inflammatory process (C-reactive protein). Positive dynamics was obtained after prescribing intravenous immunoglobulins, but the patient's motor activity was significantly limited, general weakness and fatigue increased, and the ability to care for oneself in bed remained. The patient lost the ability to independently move from the bed to the wheelchair.

**Keywords:** COVID-19, acute respiratory failure, proinflammatory markers, multiple sclerosis, intravenous immunoglobulins, case report.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Голубовська ОА, Безродна ОВ, Мельник ВС, Шоломон СМ. Клінічний випадок тяжкого перебігу коронавірусної хвороби-2019 у пацієнта з розсіяним склерозом, що первинно прогресує. Український неврологічний журнал. 2024;1:44-49. doi: 10.30978/UNJ2024-1-44.
- Golubovska OA, Bezrodna OV, Melnyk VS, Sholomon SM. (A clinical case of a severe course of the COVID-19 in a patient with primary progressive multiple sclerosis). Ukrainian Neurological Journal. 2024;1:44-49. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-44>. Ukrainian.





О. МИХАЙЛОВ, Н. ПОНОМАРЕНКО

Національний військово-медичний клінічний центр  
«Головний військовий клінічний госпіталь», Київ

## Гостре інфекційне вірусне захворювання (вірус чікунгунья): клінічний випадок

У статті наведено випадок первинного інфікування рідкісним вірусом чікунгунья (*chikungunya virus*, CHIKV) у вигляді соматогенного делірія на тлі гострого реактивного панкреатиту та нефротоксичного синдрому.

Соматогенний делірій — це доволі розповсюджений стан, який не часто діагностується лікарями загальної практики та спонукає направлення до психіатрів, де в подальшому хворі проходять лікування суто в межах психіатричного регістру нозологій, що може обмежити коло діагностичного пошуку та маскувати динаміку симптомів на тлі терапії антипсихотиками. Саме такі хворі потребують детальної уваги на етапі приймального відділення, оскільки лише пошук справжнього чинника розладу свідомості може призвести до своєчасного надання відповідної допомоги та запобігання інвалідизуючих наслідків. Актуальність проблеми полягає у покроковому аналізі клінічного випадку з деталізованим поясненням логіки прийняття рішення на кожному етапі. Незвичності клінічної картини призвели до появи різнобарвних можливостей постановки первинного клінічного діагнозу: від первинно психіатричної патології до гострого порушення мозкового кровообігу. Відповідно до цього має змінитись лікувальний алгоритм, який початково має бути неспецифічно детоксикаційним.

У статті розглядається послідовний процес встановлення діагнозу та проведення диференціальної діагностики цього захворювання з іншими патологічними станами з метою збагачення досвіду лікарів можливими рідкісними варіантами захворювань, привнесеними можливим залученням епідеміологічних інструментів ведення війни на території України.

Стаття буде корисною для широкого кола лікарів різних профілів, зокрема лікарів загальної практики, терапевтів та неврологів.

**Ключові слова:** хвороба чікунгунья, CHIKV, соматогенний деліріозний синдром, біологічна зброя, вірусне ураження центральної нервової системи.

**П**орушення свідомості за глибиною є вкрай складним станом. Відсутність анамнестичних даних значно ускладнює визначення етіології порушення свідомості, але за наявності симптомів у разі недоступності лабораторно-діагностичної бази за допомогою заперечення можливих діагнозів лікарю вдається визначити чинники, які спричинили розвиток стану порушеної свідомості, та обрати відповідну тактику лікування. Однак що робити, якщо свідомість змінюється не за глибиною, а за якістю? Якщо взагалі немає анамнезу порушення здоров'я: хворий був практично здоровим до початку подій, сам початок — гострий, а дані додаткових методів обстеження свідчать про відсутність змін?

Стереотипом сприйняття є асоціація деліріозного стану з екзогенно-інтоксикаційним синдромом, але системні спостереження свідчать про гіподіагностику соматогенно зумовленого делірія.

Наведений клінічний випадок допоможе лікарям широкого профілю та фахівцям під час оцінки незвичних станів урахувати діагностичні варіанти, відсутні «в стандартній матриці оцінки».

*Пацієнт І., 1983 року народження, доставлений машиною швидкої медичної допомоги до приймально-сортувального відділення у вкрай збудженому стані: скарги зібрати неможливо через відсутність повноцінного контакту — на тлі психомоторного збудження, акатизії, дезорієнтації в місці та часі, наявні мовні порушення у вигляді дизартрії на тлі ксеростомії. На запитання, де він перебуває, що його турбує, чому його доправлено*

Стаття надійшла до редакції 5 січня 2024 р.

машиною швидкої медичної допомоги до лікарні, відповідав: «у мене все добре, нічого не турбує, я не розумію, чому я тут», що супроводжувалося безглуздою посмішкою. Хворий постійно активно пересувався по кімнаті, часто підходив до вікна, тривало дивився в нього, просив відпустити його додому, бо з ним усе добре. Періодично спостерігали генералізований тремор усього тіла, зокрема голови та кінцівок, який тривав кілька хвилин і зникав самостійно.

Дружина, яка супроводжувала хворого, повідомила про гострий початок хвороби, коли надвечір пацієнт поскаржився на погіршення загального стану, слабкість, відмовився від вечері та рано пішов спати. Уранці наступного дня підвищилася температура тіла до 38,0—38,5 °С, стан дещо поліпшився після прийому парацетамолу, але вранці на третю добу значно погіршився через появу незвичної поведінки, дезорієнтації та порушення мовлення, тому було викликано машину швидкої медичної допомоги.

Епідеміологічний анамнез: до моменту захворювання перебував у м. Яремче. Контакт з інфекційними хворими, іноземцями, укуси комах запечує. Військовослужбовець.

Об'єктивний огляд: загальний стан середньої тяжкості, свідомість — 15 балів за шкалою коми Глазго, дезорієнтований у часі, місці, орієнтування в особистості збережене. Психомоторне збудження. Варта уваги вкрай бліда шкіра обличчя, виразний двобічний екзофтальм, сухість слизових ротової порожнини, часті рефлекторні рухи язиком (облизування). Пальпація очних яблук безболісна, ненапружена. Температура тіла — 36,7 °С. Гемодинаміка стабільна, артеріальний тиск — 130/90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень — 94/хв. Фізикальні дані — без змін. Під час пальпації великих груп м'язів тулуба та кінцівок відзначає болісність. Отоскопія та фарингоскопія — без особливостей.

Неврологічний статус: очні щілини S = D, зіниці D = S, рух очей вільний, ністагм відсутній, фото реакції збережено, жваві. Обличчя симетричне, язик по середній лінії. Ковтання та фонація не порушені. Помірна дизартрія. М'язова сила — 5,0 балів. М'язовий тонус не змінено. Глибокі рефлекси середньої жвавості з верхніх і нижніх кінцівок без чіткої різниці, черевні — середньої жвавості D = S, патологічних знаків немає. На укол чітко визначити реакцію неможливо через стан зміненої свідомості. Статико-координаторні проби виконує задовільно. Симптоми орального автоматизму не визначаються. Менінгеальні знаки відсутні.

Таким чином, особливих знахідок під час фізикального обстеження не виявлено. Хворий оглянутий психіатром, діагноз ендогенної патології заперечено. Консультації ЛОР-лікаря, терапевта, інфекціоніста — специфічної патології не встановлено. Призначено додаткове обстеження та медичне спостереження.

Із попереднім клінічним діагнозом «Енцефалопатія складного генезу, неуточнена, не виключений інфекційний генез. Соматогенний делірій» хворого госпіталізовано до неврологічного стаціонару та розпочато загальне дезінтоксикаційне лікування. Продовжено діагностичний пошук. За даними інструментальних методів обстеження (мультиспіральна комп'ютерна й магнітно-резонансна томографія голови, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, органів малого тазу, рентгенографія органів грудної порожнини, електрокардіографія, спірометрія, ехокардіографія) не виявлено значущих змін, які могли б спричинити поточний стан хворого. За результатами лабораторних тестів на тлі відсутності змін у загальному аналізі крові та сечі зареєстровано підвищення рівня креатиніну до 140,4 мкмоль/л, аланінамінотрансферази — до 38,1 Од/л, аспартатамінотрансферази — до 20,1 Од/л. Інших змін в електролітному складі та підвищення вмісту індикаторів системної запальної відповіді не виявлено. Варті уваги значні зміни в ліпідогамі попри молодий вік і відсутність анамнезу серцево-судинних захворювань (ммоль/л): тригліцериди — 1,31, холестерин — 5,51, ліпопротеїнів високої густини — 0,99, ліпопротеїнів низької густини — 3,9, ліпопротеїнів дуже низької густини — 0,6, не-ліпопротеїнів високої густини — 4,5, коефіцієнт атерогенності — 5. Амілаза в крові (од/л): день 1 — 473,0, день 2 — 166,7, день 3 — 108,9. Діастаза в сечі (од/л): день 1 — 627, день 2 — 779, день 3 — 239. Маркери вірусних гепатитів, реакція Вассермана, вірус імунодефіциту людини — відсутні. Результат полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на COVID-19 — негативний. Лікворограма (проба при госпіталізації): туберкульоз — плівка не утворилась, ліквор безбарвний, прозорий, цитоз 2 клітини (лімфоцити), білок — 0,78 г/л, глюкоза — 4,4 ммоль/л. Повторна проба на 3-тю добу: білок — 0,74 г/л, цитоз 7 клітин (лімфоцити), глюкоза — 4,6 ммоль/л (інформативно глюкоза крові під час обох обстежень 5,5—5,7 ммоль/л).

Результат аналізу ліквору методом ПЛР на групу вірусів (цитомегаловірус, вірус Епштейна—Барр, вірус простого герпесу 1/2 типу, вірус герпесу 4, 6 і 7 типу, вірус *Varicella Zoster*) — негативний.

Результат аналізу крові методом ПЛР на групу вірусів (цитомегаловірус, вірус Епштейна—Барр, вірус простого герпесу 1/2 типу, вірус герпесу 4, 6 і 7 типу, вірус *Varicella Zoster*, вірус парагрипу 1, 2, 3 і 4 типу, adenovirus, rhinovirus, metapneumovirus, influenza A/B, респіраторно-синцитіальний вірус підгруп А та В) — негативний.

Результат аналізу крові та ліквору на наявність *Borrelia burgdorferi* методом імуноферментного аналізу (ІФА) — негативний.

Перші дві доби в клінічній картині домінували психопатологічні розлади. Зберігалось немотивоване збудження, періоди рухової гіперактивності змінювали тривале апатичне перебування в ліжку

з некритичним ставленням до свого стану. На запитання щодо свого стану здоров'я хворий відповідав, що все добре й просив відпустити його додому. Зберігалась дисомнія, помірна, резистентна до стандартного лікування снодійними засобами. Спостерігалось зниження пам'яті на короткочасні поточні події: хворий часто не міг згадати, що він робив зранку, що їв на обід.

На тлі загальної дезінтоксикаційної та седативної терапії під постійним медичним моніторингом протягом трьох діб стан хворого значно поліпшився за рахунок відновлення свідомості до рівня нормальної: хворий був повністю й правильно орієнтований, чітко виконував усі інструкції, дотримувался режиму, критично ставився до всього, що відбулось. Скаржився на помірну загальну слабкість, дифузні міалгії, легкий дифузний головний біль, який не потребував медикаментозної корекції.

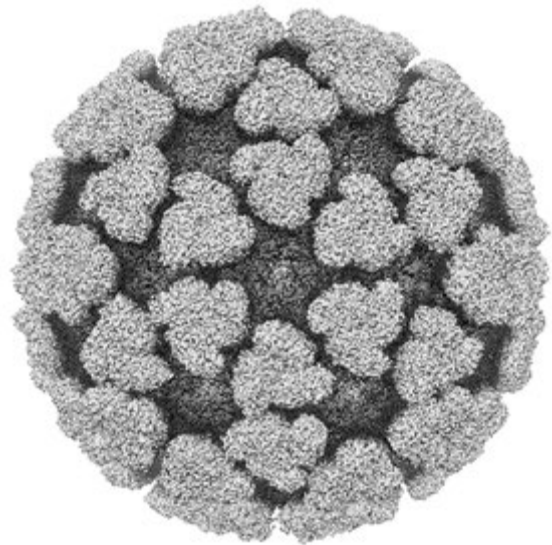
Пам'ять на події минулого частково збережена. При намаганні згадати перші дні захворювання пацієнт емоційно реагував на свою поведінку у вигляді стурбованості за свої дії, неможливості згадати детально всі події перших двох діб, просив вибачення, не міг пояснити, що могло це спонукати. Через 3—4 доби всі показники функції печінки та підшлункової залози повернулися до нормальних значень, загальний стан хворого оцінено як задовільний. Хворий не висував жодних скарг. Під час проведення контрольного фізикального обстеження жодних відхилень не виявлено.

Що ж спричинило нефро-панкреатичне ураження з розвитком гострої енцефалопатії, соматогенно зумовленого делірію, яке швидко регресувало на тлі недиференційованої дезінтоксикаційної терапії?

Соматогенний, у наведеному випадку — інфекційно зумовлений деліріозний стан, — це неспецифічний психоорганічний синдром, який перебігає без галюцинозу й супроводжується порушенням свідомості, уваги, сприйняття, емоційною неадекватністю, помірним психомоторним збудженням, дисомнією. За міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду цей стан віднесено до рубрики F05 «Делірій, не спричинений алкоголем або іншими психоактивними речовинами» та має такі клінічні діагностичні критерії:

- затьмарення свідомості;
- парціальна ретроградна амнезія, дезорієнтація в часі, місті та особистості;
- психомоторне збудження, гострий і непередбачуваний перехід від гіпоактивності до гіперактивності;
- фіксаційна амнезія;
- агріпнія або дисомнія.

Порушення психічної сфери не завжди чітко діагностується в загальній практиці, діагноз навіть на рівні синдромологічного визначення часто взагалі не встановлюють через малий досвід тривалого спостереження таких хворих, які часто після настання події потрапляють під курацію психіатра



**Рисунок.** Вірус чікунгунья

<https://en.wikipedia.org/wiki/Chikungunya>

та зникають з-під нагляду лікарів, які їх первинно оглядали. Все це свідчить про недостатність практики проведення критичної оцінки порушень свідомості з діагностуванням соматогенного делірію, якій на відміну від інтоксикаційного делірію діагностують у поодиноких випадках.

Для пошуку первинних чинників захворювання під час розширеного діагностичного пошуку зразок ліквору, отриманий під час повторного проведення люмбальної пункції, разом зі зразками крові було передано до міської лабораторії особливо небезпечних інфекцій. За результатами повторного панельного скринінгу виявлено наявність вірусу чікунгунья в крові методом ІФА: IgM 1,597 → 2,592 (норма < 0,9). Також у крові методом ІФА виявлено наявність IgG до ортохантавірусу: 1,181 → 1,253 (норма < 0,9).

Вірус чікунгунья можна виявити безпосередньо в зразках крові, зібраних протягом першого тижня хвороби за допомогою таких тестів, як ПЛР і зворотна транскрипція (ЗТ-ПЛР). Інші тести можуть виявити імунну відповідь людини на інфекцію вірусу чікунгунья, що й було використано в наведеному випадку через відсутність відповідних тест-систем для ЗТ-ПЛР.

На підставі цих знахідок хворому встановлено остаточний клінічний діагноз: Гостре інфекційне вірусне захворювання (вірус чікунгунья) з розвитком ендогенної енцефалопатії. Соматогенний (інфекційний) деліріозний синдром. Гострий реактивний панкреатит, нефротоксичний синдром.

Після лікування хворого в стані одужання написано. Контрольний огляд та фізикальне обстеження через 30 діб не виявили відхилень у стані здоров'я.

Вірус чікунгунья (англ. Chikungunya virus, CHIKV, рисунок): гостра інфекційна хвороба вірусної

природи, яка характеризується гарячкою, своєрідним інтоксикаційним і в тяжких випадках геморагічним синдромом. Її відносять до арбовірусних захворювань, забутих тропічних хвороб. На мові маконде (народність, яка мешкає переважно на півдні Танзанії) назва хвороби означає «той, що є побитим» або «той, що згинається», походить від макондеського прислівника *kungunyala* — «усихаючи» або «згинаючись», що пов'язано з неприродною позицією осіб, які страждають під час хвороби на сильний біль у суглобах [3]. Входить у перелік основних хвороб мандрівників. Поодинокі випадки завезення зареєстровано в Україні, але ніколи не було зафіксовано ендемічних захворювань. Захворювання вперше описано в 1779 р. в Індії. Тоді його вважали гарячкою денге [1]. Детально хворобу описали лікар госпіталю Лулінда (Центральна Африка) М. Робінсон [11] і співробітник угандійського інституту вірусології В.Р. Ламсден [10] у 1955 р., після епідемії 1952 р. на Макондському плато вздовж кордону між Мозамбіком і Танганьїкою (материкова частина сучасної Танзанії).

Надалі вірус чікунгунї зареєстрували в багатьох країнах Африки й Азії. Виділені штами вірусу в Азії мало відрізнялися від африканських, але захворювання, які спричинили азійські штами, перебігали без геморагічних виявів. На відміну від близького збудника — вірусу денге трансваріальна передача при чікунгунї не виявлена, що підтверджує теорію про те, що вірус чікунгунї вперше виник в Африці, а потім поширився до Азії.

У 2007 р. перший в Європі спалах зафіксували в Північній Італії (провінція Равенна), коли захворіло 130 осіб, одна з яких померла [4]. 2014 р. спалах чікунгунї зареєстровано в Монпельє (Франція) [5]. Того ж року зафіксовано перший випадок хвороби у Флориді (США) [9]. 25 серпня 2017 р. — новий спалах в Європі (на Лазурному узбережжі Франції). Із 2 серпня виявлено 13 хворих із місцевих жителів, які за межі регіону не виїжджали [6]. Станом на 15 вересня 2017 р. ВООЗ повідомила про 14 автохтонних випадків хвороби в різних регіонах Італії: 6 — у Римі та 8 — у береговій зоні Анціо в регіоні Лаціо [7]. Станом на 26 вересня 2017 р. кількість хворих становила 183 (перший випадок

зафіксовано 25 червня 2017 р.) [8]. З того часу не було повідомлень про подібні випадки в Європі.

Збудником хвороби є РНК-геномний вірус роду *Alphavirus*, родини *Togaviridae*. Також його відносять до арбовірусів. Вірус чікунгунї розроблявся як можливий чинник біологічної зброї, тому його відносять до III групи патогенів біологічної зброї [2].

Вірус виділено з крові хворих, від комарів *Aedes aegypti*, *A. africanus* і *Culex fatigans*, постільних клопів (що мешкають в хатинах хворих) і кажанів. Вірус малостійкий у довкіллі, руйнується під впливом ультрафіолетових променів, нестійкий до високої температури і чутливий до дезінфектантів.

Джерелом інфекції вважають хвору людину з кінця інкубаційного періоду протягом перших 4—10 днів хвороби. Резервуари — мавпи-вірусносії, можливо, деякі кажани, гризуни та дикі птахи.

Механізм передачі вірусу чікунгунї — трансмісивний, хвороба передається через укуси двома видами комарів. Ці комарі можуть кусати людей упродовж усього світлого часу доби, але пік їхньої активності припадає на ранній ранок і пізній вечір. Обидва види комарів кусають людей за межами приміщень, а *A. aegypti* — також усередині приміщень. Рідше переносниками є комарі роду *Culex*. Немає даних про можливість іншої передачі інфекції між людьми.

Після детального уточнення анамнестичних даних і збору загальноепідеміологічної інформації імовірний механізм зараження хворого є таким. Під час повномасштабного вторгнення Росія активно залучає найманців, зокрема підрозділи, які тривалий час брали участь у спецопераціях в ендемічних за чікунгуня регіонах. Відповідно могла утворитися критична маса носіїв-резервуарів, зокрема кажанів, гризунів і диких птахів, які спричинили територіальне поширення вірусу з подальшим інфікуванням через укуси комарів. Також не можна заперечити застосування біологічної зброї, особливо для контингенту спецпризначенців.

Таким чином, наведений випадок, найімовірніше, є ексквізитним медичним прикладом. Однак з огляду на можливе використання вірусу як біологічної зброї ознайомлення з імовірністю такого захворювання є корисним для лікарів загальної практики та фахівців усіх напрямів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція, дизайн дослідження — Н. П.;

збір матеріалу, статистична обробка отриманих результатів та написання тексту — О. М.



## Література

- Carey DE. Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity?». *J Hist Med Allied Sci.* 1971;26(3):243-62. doi: 10.1093/jhmas/XXVI.3.243.
- Chemical and Biological Weapons: Possession and Programs Past and Present. James Martin Center for Nonproliferation Studies, Middlebury College, 9 April 2002.
- Chikungunya Fact sheet. WHO. April 2016. Retrieved 26 September 2016. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>.
- Chikungunya outbreak in Italy. Health Protection Report, Vol. 1, N 36, UK NHS, Retrieved 23 March 2015 (7 September 2007).
- Emergencies preparedness, response. Chikungunya — France. Disease outbreak news. 23 October 2014.
- Emergencies preparedness, response. Chikungunya — France. Disease outbreak news. 25 August 2017.
- Emergencies preparedness, response. Chikungunya — Italy. Disease outbreak news. 15 September 2017.
- Emergencies preparedness, response. Chikungunya — Italy. Disease outbreak news. 29 September 2017.
- First Chikungunya case acquired in the United States reported in Florida. Press Release. CDC Online Newsroom. CDC. Cdc.gov. 2014-07-17. <https://www.naccho.org/blog/articles/first-chikungunya-case-acquired-in-the-united-states-reported-in-florida>.
- Lumsden WH. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955;49 (1):33-57. doi: 10.1016/0035-9203(55)90081-X.
- Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955;49(1):28-32. doi: 10.1016/0035-9203(55)90080-8.

O. MIKHAYLOV, N. PONOMARENKO

National Military Medical Clinical Centre «GVKG»

## Acute infectious viral disease (chikungunya virus): clinical case

The article presents a case of primary infection with the rare chikungunya virus (CHIKV) in the form of somatogenic delirium in the setting of acute reactive pancreatitis and nephrotoxic syndrome.

Somato-genic delirium is a fairly common condition that is not often diagnosed by general practitioners and prompts referrals to psychiatrists, where patients are subsequently treated exclusively within the psychiatric nosology register, which can limit the range of diagnostic search and mask the dynamics of symptoms during antipsychotic therapy. It is these patients who require detailed attention at the stage of the admission department, since only the search for the true factor of the disorder of consciousness can lead to the timely provision of appropriate care and prevention of disabling consequences. The relevance of the problem lies in the step-by-step analysis of a clinical case with a detailed explanation of the logic of decision-making at each stage. The unusual clinical picture has led to the emergence of a variety of possibilities for the primary clinical diagnosis: from primary psychiatric pathology to acute cerebrovascular accident. Accordingly, the treatment algorithm should change, which should initially be nonspecific detoxification. The article discusses the sequential process of establishing a diagnosis and differential diagnosis of this disease with other pathological conditions in order to enrich the experience of doctors with possible rare variants of diseases introduced by the possible use of epidemiological warfare tools on the territory of Ukraine.

The article will be useful for a wide range of doctors of different profiles, including general practitioners, therapists and neurologists.

**Keywords:** chikungunya disease, CHIKV, somatogenic delirium tremens, biological weapons, viral damage to the central nervous system.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Михайлов О, Пономаренко Н. Гостре інфекційне вірусне захворювання (вірус чікунгунья): клінічний випадок. Український неврологічний журнал. 2024;1:50-54. doi: 10.30978/UNJ2024-1-50.

Mikhyalov O, Ponomarenko N. (Acute infectious viral disease (chikungunya virus): clinical case). *Ukrainian Neurological Journal.* 2024;1:50-54. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-1-50>. Ukrainian.



# Життєвий шлях професора Івана Федоровича Криворучка

Професор Іван Федорович Криворучко (1919—1996) віддав 40 років свого життя, починаючи з 1954 р., служінню неврології, працюючи на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Висвітлено значущі події життя талановитої людини, лікаря і педагога.



Іван Федорович Криворучко, 70 років

Професор Іван Федорович Криворучко (1919—1996) народився в с. Гнатенки (нині — с. Гнатенки Шишацької селищної громади Миргородського району Полтавської області) у родині селян. У 1928—1932 рр. навчався в Гнатенківській початковій школі, у 1932—1935 рр. — у Дмитрівській неповній середній школі. 1935 р. вступив до Полтавської фельдшерсько-акушерської школи (нині — Полтавський базовий медичний коледж Полтавської обласної ради), яку закінчив у 1938 р. У 1938—1939 рр. працював фельдшером і завідувачем медичної ділянки с. Плоске Решетилівського району Полтавської області.

У період з 1939 до 1942 р. перебував на військовій службі на Далекому Сході в будівельному батальйоні Тихоокеанського флоту як червоноармієць-фельдшер. У 1942 р. Іван Федорович був направлений на фронт, служив у бригаді Ленінградського фронту та батальйоні Білоруського фронту як фельдшер стрілецького батальйону до

отримання поранення в 1944 р. Того ж року нагороджений командуванням фронту орденом «Красная Звезда», медаллю «За отвагу». У 1944—1945 рр. проходив курси лікування в госпіталях. У 1945 р. демобілізований із армії як інвалід Великої Вітчизняної війни. Працював завідувачем фельдшерського пункту у с. Велика Бузова (нині — с. Велика Бузова Шишацької селищної громади Миргородського району Полтавської області).

У період з 1945 до 1951 р. Іван Федорович навчався в Київському медичному інституті на лікувальному факультеті. Одним із його викладачів був завідувач кафедри нервових хвороб академік АМН СРСР Б.Н. Маньковський. По закінченні навчання отримав диплом «з відзнакою» (за спеціальністю «лікувальна справа») й обійняв посаду лікаря-порадника. Радою професорів Київського медичного інституту його рекомендовано на наукову роботу. Зарахований клінічним ординатором кафедри нервових хвороб. У 1954 р. закінчив клінічну ординатуру й зарахований на посаду асистента кафедри нервових хвороб Київського медичного інституту.

У 1956 р. І.Ф. Криворучко захистив кандидатську дисертацію на тему «Матеріали к вопросу патологии нервной системы при злокачественных новообразованиях» і здобув науковий ступінь кандидата медичних наук.

У 1966 р. прослухав цикл семінарських лекцій з основних методів та принципів сучасної біології із курсом лекцій із генетики при Центральному інституті вдосконалення лікарів. Викладав медичну генетику для студентів усіх факультетів при кафедрі нервових хвороб, проводив практичні заняття, а також читав лекції з генетики людини з основами медичної генетики на біологічному факультеті Київського державного університету (нині — Київський національний університет імені Тараса Шевченка).

У 1968 р. захистив дисертацію на тему «Церебральные сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом. ». У 1969 р. здобув науковий ступінь доктора медичних наук, а 1971 — вчене

Стаття надійшла до редакції 23 лютого 2024 р.

звання доцента. Іван Федорович продовжив педагогічну діяльність, очоливши базу кафедри нервових хвороб у Київській клінічній лікарні імені Жовтневої революції (нині — КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва») на 100 ліжок.

У 1977 р. перебував у Чехословацькій Соціалістичній Республіці (нині — Чехія) як керівник виробничої практики студентів. Останні завжди згадували Івана Федоровича як дуже розсудливого, поміркованого викладача як у клініці, так і під час літньої практики, а також як людину, освічену не лише в галузі медицини.

У 1981 р. отримав вчене звання професора. Із 1982 р. працював професором кафедри нервових хвороб Київського медичного інституту.

Іван Федорович завжди щиро ділився знаннями не лише зі студентами, а й з колегами по кафедрі та лікарями. Під час проведення оглядів він завжди допомагав зі встановленням діагнозу, призначеннями щодо лікування кожному пацієнтові. До хворих професор зазвичай ставився лагідно, але завжди намагався бути чесним щодо їхньої хвороби й діагнозу.

Також Іван Федорович завжди підтримував молодих науковців на кафедрі. Ніколи не відмовляв в обговоренні складних питань, які стосувалися наукової діяльності. Активну практичну та наукову роботу в галузі нервових хвороб і медичної генетики він продовжував до 1994—1995 рр. Був обраний першим головою наукового товариства медичних генетиків України.

2014 р. в Енциклопедії сучасної України опубліковано статтю авторства професорки кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Л.І. Соколової, присвячену професору Криворучку. У 2019 р. з нагоди 100-річчя з дня його народження Національна наукова медична бібліотека України на своїй офіційній сторінці в мережі Інтернет розмістила ювілейну біографічну довідку.

Співробітники кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, яким пощастило знати й працювати з Іваном Федоровичем особисто, згадують його як фахівця, справжнього лікаря, педагога-наставника, дуже відповідальну людину, чуйну до чужого болю. Незважаючи на проблеми зі здоров'ям, спричинені тяжким пораненням під час II Світової війни, Іван Федорович ішов на роботу з радістю й отримував справжнє задоволення від професійної діяльності.

Дружина Івана Федоровича також лікарка. Донька — педагогиня, онук — юрист. Близькі й рідні дуже тепло згадують про нього, а також про його хобі й заняття під час дозвілля. Останні є свідченням того, що ця людина була непересічною. Так, одним із його захоплень було конструювання й вдосконалення замків. А ще він любив в'язати: професор вважав, якщо щось можна зробити власними руками, то це слід робити. Займався

будівельними роботами. Однак найбільше любив Іван Федорович садівництво та читання. Він зібрав власну бібліотеку, значну за обсягом. Читав багато, причому літературу, різну за жанром і змістом (наукову, науково-популярну, художню, публіцистичну). Знав чимало творів напам'ять і нерідко цитував їх. Цінував, розумів та любив українську культуру в усіх її виявах. Його цікавила народна творчість і зразки високого мистецтва. У полі його інтересів перебували як косівська кераміка, так і розвідки про Леся Курбаса.

Значним є науковий доробок Івана Федоровича. Він був автором і співавтором понад 60 наукових праць, зокрема монографії, навчального посібника, методичних рекомендацій. Найважливішими науковими виданнями, над якими працював професор, є «Высшая нервная деятельность и злокачественные опухоли» (1966, у співавторстві з І.Т. Шевченком), «Генетика человека с основами медицинской генетики» (1979, у співавторстві з Г.Д. Бердишевим), «Нервные болезни» (1985, у співавторстві з О.А. Ярошем та ін.), «Медицинская генетика» (1990, у співавторстві з Г.Д. Бердишевим), «Индивидуальна чутливість організму до ліків. Поради лікаря» (1991, у співавторстві з Н.О. Горчаковою), «Медична генетика» (1993, у співавторстві з Г.Д. Бердишевим), «Нервові хвороби» (1993, у співавторстві з О.А. Ярошем та ін.).

У наших серцях Іван Федорович назавжди залишиться світлою людиною, яка щиро дарувала знання, тепло серця і мудрість душі тим, хто був поруч.

#### Список наукових праць І.Ф. Криворучка

1. Патологии нервной системы при злокачественных новообразованиях внемозговой локализации. Тез. докл. КНИИРРО. К.; 1955.
2. Материалы к вопросу патологии нервной системы при злокачественных новообразованиях. Врачебное дело. 1955;8.
3. О боли и болевой чувствительности у онкологических больных. Тез. докл. КГИДУВ. К.; 1956 (у співавторстві зі С.М. Слинчак).
4. Состояние нервной системы у онкологических больных при внемозговой локализации опухолей. Вопр. лучевой терапии. КНИИРРО. К.; 1956 (у співавторстві зі С.М. Слинчак).
5. О патологии нервной системы при раковой болезни. Вопр. онкологии. 1957; 2.
6. Исследование нервной системы как вспомогательный метод диагностики злокачественных новообразований. Новые методы в диагностике в онкологии и рентгенологии. К.; 1957.
7. Изменение сосудистого тонуса у больных гипертонической болезнью по данным плетизмографического исследования. Сб. работ сотрудников КМИ. К.; 1957.
8. О патологии нервной системы при внемозговой локализации опухолей. Невропатология и психиатрия. 1958;5.

9. О патологии вегетативной нервной системы при злокачественных новообразованиях. Новый хирургический архив. 1958;5 (у співавторстві зі С.М. Слинчак).
10. О полиневритах у больных раком. Объединенный сборник научных работ МЗ УССР. К.; 1959.
11. О некоторых особенностях клиники раковых опухолей позвоночника и черепа. Объединенный сборник научных работ МЗ УССР. К.; 1959.
12. Применение зуфиллина, папаверина, дибазола и платифиллина у больных церебральными формами гипертонической болезни. Тез. докл. IV Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. М.; 1963;2.
13. Применение зуфиллина при церебральной сосудистой патологии. Актуальные вопросы невропатологии и психиатрии. К.; 1963.
14. Гипоксия у больных сахарным диабетом и ее зависимость от методов лечения диабета. Физиология и патология эндокринной системы. Харьков; 1964.
15. Протромбиновый индекс у больных сахарным диабетом. Врачебное дело. 1965;3.
16. Газы крови у больных сахарным диабетом с церебральными сосудистыми осложнениями. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. 1965;3.
17. Церебральные сосудистые осложнения при сахарном диабете. Расстройства мозгового кровообращения. К.; 1965.
18. Синдром Ади у больной тиреотоксической аденомой. Врачебное дело. 1966;4.
19. К дифференциальной диагностике мозговых инсультов у больных сахарным диабетом. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. 1966;4.
20. Артериальное давление у больных сахарным диабетом. Врачебное дело. 1966;1.
21. Диабетические полиневриты. Вопросы патологии нервных стволов. К.; 1966.
22. Диабетические энцефалопатии. Врачебное дело. 1966;9.
23. Актографическое исследование сна у больных сахарным диабетом. Врачебное дело. 1966;12.
24. Высшая нервная деятельность и злокачественные опухоли. К.; 1966 (у співавторстві з І.Т. Шевченком).
25. Содержание 17 кетостероидов в моче больных разными формами диабета. Врачебное дело. 1967;10.
26. Содержание  $O_2$  и  $CO_2$  в артериальной и венозной крови у больных сахарным диабетом с нарушениями мозгового кровообращения. Гипоксические и дистонические состояния, их клиника и терапия. К.; 1967.
27. Патологоанатомические изменения головного мозга при сахарном диабете. Вопросы диагностики и лечения. К.; 1968.
28. Вопросы терапии больных сахарным диабетом с нарушением мозгового кровообращения. Вопросы диагностики и лечения. К.; 1968.
29. Нарушение мозгового кровообращения у больных диабетом в возрасте после 50 лет. Старение и физиологические системы организма. К.; 1969 (у співавторстві з О.А. Ярошем, М.Г. Кириенком).
30. Поражение периферической нервной системы у больных сахарным диабетом. Заболевание периферической нервной системы. К.; 1970 (у співавторстві з Г.Д. Бобровською).
31. Нарушение мозгового кровообращения у больных церебральным атеросклерозом при наличии сахарного диабета. Проблемы невропатологии. К.; 1970 (у співавторстві з О.А. Ярошем).
32. Невралгия тройничного нерва. Фельдшер и акушерка. 1970;8.
33. Данные ЭЭГ исследования больных сахарным диабетом. Вопросы диагностики и терапии. К.; 1971.
34. Случай разрыва брюшной аорты, симулировавший острый поясничный радикулит. Врачебное дело. 1971;10 (у співавторстві з Л. Потешкіною).
35. Плекситы. Фельдшер и акушерка. 1971;6.
36. Гистаминовая мигрень. Мат-лы науч.-практ. конф. невропатологов. К.; 1975.
37. Патоморфологические изменения мягких мозговых оболочек и коры головного мозга при субарахноидальных кровоизлияниях у больных сахарным диабетом. Мат-лы науч.-практ. конф. невропатологов. К.; 1975 (у співавторстві з О.А. Ярошем).
38. Морфологическая характеристика острой стадии геморрагического и ишемического инсультов у больных сахарным диабетом. Невропатология и психиатрия. К.; 1973. Вып. 3 (у співавторстві з О.А. Ярошем).
39. Генеалогические и конституциональные особенности больных с нарушениями мозгового кровообращения. Мат-лы науч.-практ. конф. невропатологов. К.; 1974.
40. Дактилоскопический способ определения право- и леворукости. Мат-лы науч.-практ. конф. невропатологов. К.; 1974.
41. Случай юношеской спинальной амиотрофии Кугельберга—Валендера у двух родных братьев. Мат-лы науч.-практ. конф. невропатологов. К.; 1974.
42. О лечении больных невритом лицевого нерва. Сб. работ науч.-практ. конф. невропатологов. К.; 1975 (у співавторстві з Т.С. Басовою).
43. Дифференциальная диагностика неврозов и гипоталамических синдромов. Сб. работ науч.-практ. конф. невропатологов. К.; 1975 (у співавторстві з А.С. Гаврильчик, Г.С. Бурляй).
44. Мозговые осложнения при порто-ковальном анастомозе. Сб. работ науч.-практ. конф.

- невропатологов. К.; 1975 (у співавторстві з С.М. Винничуком).
45. Зависимость частоты нарушения мозгового кровообращения от степени солнечной радиации в г. Киеве. Сб. работ науч.-практ. конф. невропатологов. К.; 1976 (у співавторстві з М.Г. Кирієнком).
  46. Роль конституционного фактора в развитии динамических нарушений мозгового кровообращения. Сб. работ науч.-практ. конф. невропатологов. К.; 1976.
  47. Группы крови у лиц, страдающих заболеваниями нервной системы. Вопросы диагностики и лечения. 1975;3 (у співавторстві з М.Г. Голенко).
  48. Наследственные факторы в развитии инсультов. Мат-лы III съезда генетиков и селекционеров Украины. Часть I. К.; 1976.
  49. Клиника, диагностика и лечение неврологических осложнений при сахарном диабете. Методические рекомендации. К.; 1978.
  50. Генетика человека с основами медицинской генетики: учеб. пособ. К.; 1979 (у співавторстві з Г.Д. Бердишевим).
  51. Наследственные заболевания нервной системы и их фенокопии. Информационный листок. МЗ УССР; РЦНМИ. К.; 1980.
  52. Конституционные особенности организма как фактор риска преходящих нарушений мозгового кровообращения. Сб. IV съезда генетиков и селекционеров УССР. К.; 1981.
  53. Дерматоглифика при рассеянном склерозе. Мат-лы IV съезда генетиков и селекционеров имени Вавилова. К.; 1982.
  53. Об атипичных формах рассеянного склероза. Тимус и его влияние на организм. Томск; 1982 (у співавторстві з В.В. Клименко).
  54. Значение наследственности в проблемах рассеянного склероза. Мат-лы I съезда мед. генетиков. К.; 1983.
  55. Микологические особенности нервной системы у больных рассеянным склерозом. Мат-лы VII съезда неврологов и психиатров Украины. К.; 1984.
  56. Конституция больных рассеянным склерозом. Тимус и его роль в иммунных реакциях организма. Томск; 1985.
  57. Нервные болезни. К.; 1985 (у співавторстві з О.А. Ярошем та ін.).
  58. Медицинская генетика. К.; 1990 (у співавторстві з Г.Д. Бердишевим).
  59. Індивідуальна чутливість організму до ліків. Поради лікаря. К.; 1991 (у співавторстві з Н.О. Горчаковою).
  60. Медична генетика. К.; 1993 (у співавторстві з Г.Д. Бердишевим).
  61. Нервові хвороби. К.; 1993 (у співавторстві з О.А. Ярошем та ін.).

Підготували

**Н.С. ТУРЧИНА**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**С.А. ГРИШИН**

Міжрегіональна академія управління персоналом, Київ



## Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або англійською мовою.

Авторський оригінал подають в електронному вигляді. Рукопис має містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);
- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;
- список цитованої літератури (50% джерел мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) **двома мовами**: українською та англійською (переклад має бути якісним і точним);
- поштову та електронну адресу для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографії двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3×4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (можна завантажити на сайті <http://ukrneuroj.com.ua> → Про нас → Про журнал → 13. Авторські права, ліцензійні умови);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **двома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані та ідентифікатори ORCID.

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

У кінці статті подають **дані щодо конфлікту інтересів** (наприклад, конфлікту інтересів немає) та **участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистичне опрацювання даних; написання тексту; редагування тощо). Бланк заяви щодо конфлікту інтересів можна завантажити на сайті <http://ukrneuroj.com.ua> → Про нас → Про журнал → 10. Конфлікт інтересів.

Редакція декларує дотримання норм COPE (Committee on Publication Ethics) та рекомендацій WAME (World Association of Medical Editors).

СТАТТЯ має містити нові наукові дані (для оглядів) та нові наукові результати (для оригінальних досліджень).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

У розділі «Матеріали та методи», крім основних дослідницьких методів, обов'язково слід зазначити методи статистичної обробки. Наводячи результати дослідження, не слід дублювати дані таблиць і рисунків, варто обмежитися найважливішими відомостями.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики. Обсяг резюме — не менше 1800 знаків (з урахуванням пробілів і ключових слів).

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

ДІАГРАМИ та ГРАФІКИ вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну МАЛЮНКИ подають в електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. (Бланк інформованої згоди пацієнта на публікацію його фотографії можна завантажити на сайті <http://ukrneuroj.com.ua> → Про нас → Про журнал → 12. Політика щодо захисту учасників дослідження.)

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), яку писати з малої літери.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці кирилицею, а потім латиницею. Оформлення має відповідати стандарту NLM (National Library of Medicine; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>). Неангломовні бібліографічні посилання дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову статті, наприклад Ukrainian. Якщо в першоджерелі немає англомовного резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <https://www.slovyk.ua/translit.php>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження», «Експериментальні дослідження», «Огляди», «Лікарські засоби в неврології», підлягають рецензуванню. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Передрук опублікованих статей можливий на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0.

Детальніше з редакційною політикою та умовами публікації в журналі можна ознайомитися на сайті <http://ukrneuroj.com.ua> в розділі «Про журнал».

**Статті надсилати на адресу: [vitalopol3@gmail.com](mailto:vitalopol3@gmail.com)**

Передплату на періодичне друковане видання «Український неврологічний журнал» можна оформити в редакції.

Контакти: (044) 298-00-60, e-mail: [vitalopol3@gmail.com](mailto:vitalopol3@gmail.com). Кількість реклами становить близько п'ятої частини від загального обсягу видання.



# Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Назва статті \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Автори статті \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ми, автори статті, підтверджуємо, що ознайомлені з поданим рукописом і схвалили його. Ми гарантуємо, що стаття є оригінальною роботою авторів. Ми гарантуємо, що стаття не була опублікована та не розглядається для публікації в інших виданнях. Від імені всіх авторів відповідальний автор \_\_\_\_\_ несе повну відповідальність за подання.

Ми підтверджуємо той факт, що всі автори, перераховані на титульній сторінці, зробили значний внесок у роботу, прочитали рукопис, підтверджують дійсність і легітимність даних та їхню інтерпретацію, а також погоджуються на подання статті до «Українського неврологічного журналу».

Усі автори погоджуються, що список авторів є правильним у своєму змісті та порядку.

Усі автори погоджуються з рішенням головного редактора про прийняття або відхилення рукопису до публікації, а у разі виявлення будь-якого порушення етичних принципів видання в «Українському неврологічному журналі» відкликання рукопису є остаточним.

Ми, автори, Ліцензіари, гарантуємо, що володіємо виключними авторськими правами на статтю і надаємо Ліцензіату, видавцю «Українського неврологічного журналу» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно невиключну ліцензію на її оприлюднення та використання:

- на первинне опублікування статті в журналі на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0;
- на адаптацію статті згідно з редакційними вимогами;
- на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- на використання метаданих статті шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- на розміщення статті в мережі Інтернет на сайті журналу та на спеціалізованих сайтах медичної інформації;
- на внесення до пошукових систем і наукометричних баз;
- на переклад статті іншими мовами;
- на розповсюдження статті необмеженим накладом у будь-яких форматах на різних носіях інформації, зокрема з комерційною метою;
- на передачу, зберігання та опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних».

Автори (Ліцензіари):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(прізвища та підписи)

Дата \_\_\_\_\_