



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

Пухлини головного мозку:
у фокусі гліобластома

Дуральна артеріовенозна
фістула намету мозочка

Кардіocereбральні
синдроми



www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

№ 2—3 // 2024

ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА

Повертає
радість
рухів!



Комбінація
нейротропних активних
вітамінів B₁, B₆, B₁₂



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!

МЕМОСТІМ®

КОМПОНЕНТИ МЕМОСТІМ®:

- ПОЛІПШУЮТЬ ПАМ'ЯТЬ
- ПІДВИЩУЮТЬ ЗОСЕРЕДЖЕНІСТЬ ТА СТІЙКІСТЬ УВАГИ
- СПРИЯЮТЬ ВІДНОВЛЕННЮ НЕРВОВИХ КЛІТИН



ПАМ'ЯТАЙ ПРО ГОЛОВНЕ!

Виробнича ліцензія: № 10017013001426. Не є лікарським засобом. Дієтична добавка. Без ГМО. Перед застосуванням рекомендована консультація з лікарем та обов'язкове ознайомлення з інструкцією. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, та публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Ананта Медікар Україна», м. Харків, вул. Іскринська, 37, тел.: +38 (057) 739-03-09, www.anantamedicare.com

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

Український неврологічний журнал

№ 2—3
(71—72)
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. Trinko (Австрія)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. В. Кузнєцов (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Державна реєстрація

Реєстр суб'єктів у сфері медіа

Ідентифікатор медіа R30-03978

Рішення Національної ради України

з питань телебачення і радіомовлення

№1241 від 11.04.2024 р.

Засновники

Національний медичний університет

імені О. О. Богомольця

Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ

імені О. О. Богомольця, Київ

Протокол № 2 від 01.10.2024 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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5942 від 11.01.2018 р.

Ум. друк. арк. 7,20

Замовлення № 224N

Наклад — 500 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір офсетний, безкислотний ☺

Друк офсетний

Підписано до друку 03.10.2024 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 Роль цереброваскулярної реактивності в патогенезі хронічної ішемії мозку (огляд літератури)

Д.О. НАГАЙ, В.С. МЕЛЬНИК

The meaning of cerebrovascular reactivity in the pathogenesis of chronic brain ischemia (review)
D.O. NAHAI, V.S. MELNYK

14 Використання Монреальського когнітивного тесту для діагностики когнітивних порушень у практиці лікаря-невролога (огляд літератури)

М.О. МИХАЙЛЧЕНКО

Using the Montreal Cognitive Assessment for diagnosing of cognitive impairments in neurologist practice (review)
M.O. MYKHAILICHENKO

17 Кардіocereбральні синдроми: мозок і серце (огляд літератури)

І.С. ЗОЗУЛЯ, А.О. ВОЛОСОВЕЦЬ, А.І. ЗОЗУЛЯ,
А.В. БОЙКО, Л.Б. ПАРХОМЕНКО

Cardiocerebral syndromes: brain and heart (review)
I.S. ZOZULYA, A.O. VOLOSOVETS, A.I. ZOZULYA,
A.V. BOYKO, L.B. PARKHOMENKO

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

24 Особливості динаміки відновлення порушених когнітивних функцій у пацієнтів із хронічною ішемією мозку після перенесеного COVID-19

М.О. МИХАЙЛЧЕНКО

Features of cognitive functions recovery dynamics in patients with chronic cerebral ischemia after COVID-19
M.O. MYKHAILICHENKO

28 Recurrence rate of glioblastoma and role of extent of resection: a retrospective study

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

Частота рецидивів гліобластоми та роль обсягу резекції: ретроспективне дослідження

Д. ЧАУЛАГАІН, В.І. СМОЛАНКА, А.В. СМОЛАНКА, Т. ГАВРИЛІВ

34 Пухлини головного мозку (гліобластома): аналіз чинників, що впливають на результат оперативного лікування

С.Г. СОВА, М.М. ОРОС, Н.І. ФІСТЕР

Brain tumors (glioblastoma): analysis of influencing factors on the result of operative treatment

S.H. SOVA, M.M. OROS, N.I. FISTER

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

40 Клінічний випадок дуральної артеріовенозної фістули намету мозочка

Л.І. СОКОЛОВА, Д.В. ЩЕГЛОВ, Г. М. ЛІТОВАЛЬЦЕВА, О.Є. СВИРИДЮК,
Т.А. ДОВБОНОС, М.О. ОБЕРТЮК, М.С. ГУДИМ, І.Я. КЛОПОТОВСЬКА

A clinical case of dural arteriovenous fistula of the tentorium cerebelli

*L.I. SOKOLOVA, D.V. SHCHEHLOV, G.M. LITOVALTSEVA,
O.Ye. SVYRYDIUK, T.A. DOVBONOS, M.O. OBERTIUK,
M.O. GUDYM, I.Ya. KLOPOTOVSKA*

49 Синдром «замкненої людини» в умовах поліморбідності (клінічний випадок)

О.Є. КОВАЛЕНКО, Н.С. РАДЗИХОВСЬКА, Ю.В. МАНДЗЮК

Lock syndrome in polymorbidity conditions (clinical case)

O.E. KOVALENKO, N.S. RADZIKHOVSKA, Yu.V. MANDZIUK

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

56 Еволюція фітоноотропів: акцент на Бакопі Моньє

СЕБАСТЬЯН А. БРУНЕМАЙЄР

Evolution of phytonotropes: emphasis on Bacopa Monnieri

SEBASTIAN A. BRUNEMEIER

ДО УВАГИ АВТОРІВ

61 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Д.О. НАГАЙ¹, В.С. МЕЛЬНИК^{1,2}¹Університетська клініка
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, Київ²Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Роль цереброваскулярної реактивності в патогенезі хронічної ішемії мозку (огляд літератури)

Хронічну ішемію мозку розглядають як синдром, що розвивається внаслідок хронічного порушення мозкового кровообігу, що повільно прогресує, та призводить до поступового накопичення ішемічних і вторинних дегенеративних змін у головному мозку й розвитку неврологічних та нейропсихологічних порушень, що прогресують. Запропоновано низку чинників, які можуть спричиняти недостатність церебрального кровотоку та розвиток хронічної ішемії мозку або прискорювати прогресування захворювання. Їх можна класифікувати на цереброваскулярні та серцево-судинні чинники й системні захворювання. Функціонування головного мозку в нормі та за патології нерозривно пов'язане з фундаментальною здатністю цереброваскулярної системи узгоджувати кровотік із потребами мозкової тканини. Цереброваскулярна реактивність є важливим показником здатності судин головного мозку збільшувати церебральний кровотік у відповідь на вазоактивний стимул. Існує низка методів, які дають змогу вимірювати цереброваскулярну реактивність. Найпростішим та інформативним є метод транскраніальної доплерографії. Установлено, що цереброваскулярна реактивність відрізняється в різних вікових групах, може змінюватись під впливом циркадних біоритмів та має особливості при різних судинних чинниках ризику, таких як атеросклероз, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія тощо. Існують дані щодо впливу змін цереброваскулярної реактивності на когнітивні та нейропсихологічні функції хворих. На підставі проведеного огляду літератури можна припустити, що зміни цереброваскулярної реактивності відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні хронічної ішемії мозку, а подальше вивчення характеру та направленості змін цереброваскулярної реактивності дасть змогу розширити арсенал терапевтичних стратегій у пацієнтів з цією патологією.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, цереброваскулярна реактивність, судинні чинники ризику, когнітивні функції.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, проблема судинних захворювань головного мозку (ГМ) є одним з актуальних питань клінічної медицини, що пов'язано з динамічним старінням населення планети та зростанням у популяції чинників ризику цереброваскулярних захворювань [100]. Серед форм судинної патології ГМ хронічні порушення кровообігу є найпоширенішими та часто передують розвитку мозкового інсульту або деменції [4].

Нині хронічну ішемію мозку (ХІМ) розглядають як синдром, що розвивається внаслідок хронічного порушення мозкового кровообігу, що повільно прогресує, призводить до поступового накопичення ішемічних і вторинних дегенеративних змін у ГМ, зумовлених повторними ішемічними епізодами внаслідок розвитку атеросклеротичного процесу й артеріальної гіпертензії, та характеризується повільним перебігом із розвитком неврологічних, нейропсихологічних і психічних порушень, що прогресують [1, 2, 4]. За даними МОЗ України, в країні близько 5,6 % населення страждають на ХІМ, за останніх 10 років захворюваність збільшилася майже вдвічі [1, 5].

Стаття надійшла до редакції 27 серпня 2024 р.

У хворих із ХІМ реєструють низку патологічних змін (атрофія кори ГМ, дегенерація нейронів, гіперінтенсивність білої речовини ГМ на магнітно-резонансних томограмах і проліферація гліальних клітин) [113]. Також у них спостерігаються ознаки оксидантного стресу, апоптозу, підсилення експресії чинників запалення та збільшення відкладення бета-амілоїду у тканині мозку [59]. Крім того, на тваринних моделях ХІМ продемонстровано відносно специфічні зміни в нейромедіаторах, таких як ацетилхолін, норадреналін, серотонін і γ -аміномасляна кислота [28, 116].

Запропоновано низку чинників, які можуть зумовлювати недостатність церебрального кровотоку та призводити до розвитку ХІМ або прискорення прогресування захворювання:

- 1) цереброваскулярні чинники (судинний спазм, стеноз або оклюзія в системі хребтової або сонної артерії внаслідок атеросклерозу, васкулітів, хвороби моямоя та артеріовенозної мальформації);
- 2) серцево-судинні чинники (тривала гіпертонія або гіпотонія, церебральна гіперперфузія, спричинена серцевою недостатністю та аритмією);
- 3) системні захворювання (синдром обструктивного апное-гіпноное уві сні, хронічне обструктивне порушення легеневої вентиляції, анемія, аномальний склад крові, хронічне отруєння чадним газом, діабет, куріння та ожиріння) [83, 116].

Функціонування ГМ у нормі та за патології нерозривно пов'язане з фундаментальною здатністю цереброваскулярної системи узгоджувати кровотік із потребами мозкової тканини, що передбачає забезпечення киснем і поживними речовинами, а також видалення продуктів метаболізму. Цереброваскулярна фізіологія еволюціонувала таким чином, щоб підтримувати достатній рівень церебрального кровотоку навіть в умовах зниженого перфузійного тиску завдяки механізмам авторегуляції [32].

У нормі цереброваскулярний кровотік (ЦВК) становить 50–55 мл/(100 г мозкової речовини · хв). Зниження ЦВК до 40 мл/(100 г мозкової речовини · хв) може призвести до порушення утилізації глюкози в мозку. При зниженні ЦВК до рівня < 30 мл/(100 г мозкової речовини · хв) виникає порушення синтезу білка, при зниженні до 25–10 мл/(100 г мозкової речовини · хв) починає втрачатися активність нейронів і виникають неврологічні порушення, незважаючи на відсутність незворотного пошкодження нейронів [40, 43, 103]. При ЦВК < 8 мл/(100 г мозкової речовини · хв) може відбутися руйнування клітинної мембрани, що спричинить загибель клітин [116].

Парціальний тиск артеріального вуглекислого газу (P_{aCO_2}), середній артеріальний тиск (САТ), церебральний метаболізм і вегетативна нервова система є основними регуляторами ЦВК. Таким чином, регуляцію ЦВК не слід розглядати як обмежену внутрішньочерепними механізмами. Вона є інтегративним процесом із впливом легеневого

газообміну та серцево-судинної функції додатково до внутрішньочерепних медіаторів опору церебральних судин (а отже, потоку крові) [109].

Цереброваскулярна реактивність (ЦВР) є важливим показником здатності судин ГМ збільшувати церебральний кровотік у відповідь на вазоактивний стимул, наприклад, вуглекислий газ або ацетазоламід [60, 115].

Хоча вся цереброваскулярна система, від великих артерій шиї до кортикальних артеріол, чутлива до зміни концентрації газів у крові, піальні артерії зазвичай вважають місцем модуляції опору. Відповідь піальної судини (розширення) на асфіксію спостерігали ще близько 150 років тому на тваринних моделях [26]. Піальні артерії розширюються до 40 % у відповідь на збільшення як $PaCO_2$, так і PCO_2 спинномозкової рідини [53, 111]. Підвищення $PaCO_2$ призводить до ослаблення гладенької мускулатури, розширення судин і підсилення кровотоку, тоді як гіпокапнія збільшує цереброваскулярний опір і знижує ЦВК [109].

Церебральні артерії (зокрема внутрішня сонна (ВСА) та хребтова) також чутливі до зміни концентрації газів у крові [30, 41, 108] та перфузійного тиску. Піальне артеріолярне русло слугує для модуляції регіонального кровотоку, а великі судини — захистом «першої лінії» для підтримки перфузії мозку [30, 109].

Індукована гіперкапнією релаксація гладеньком'язових клітин в артеріях спричинена збільшенням вмісту CO_2 в інтерстиціальному відділі та ендотеліальних клітинах. Підвищений вміст CO_2 призводить до зниження рН через утворення вуглекислоти з наступною її дисоціацією на протон (H^+) і бікарбонатні іони (HCO_3^-) [114]. CO_2 і рН мають прямий вплив на гладеньком'язові клітини судин. Як збільшення інтерстиціального CO_2 , так і зниження інтерстиціального рН можуть відкрити калієві канали на цих клітинах [16, 74], що призводить до їхньої гіперполяризації. Гіперполяризація гладеньком'язових судинних клітин знижує активність вольтаж-залежних кальцієвих каналів і, таким чином, зменшує кількість внутрішньоклітинних іонів кальцію, що спричинює вазодилатацію [60].

Таким чином, гіперкапнія може більше ніж удвічі збільшити мозковий кровообіг у стані спокою [55]. Відповідно, обмежувальним чинником для збільшення ЦВК є пропускна здатність екстракраніальних сонних і хребтових артерій [31, 32].

Доведено, що в ділянках мозку з обмеженою здатністю до вазодилатації сприйнятливості до ішемічного пошкодження підвищується [93]. Тому змінену церебральну гемодинаміку можна розглядати як ознаку підвищеного ризику цереброваскулярних подій [62].

Як зазначено вище, зниження ЦВР пов'язане з кількома чинниками ризику, зокрема зі стенозом судини та/або її оклюзією [24], впливом вазоконстрикторів, таких як ендотелін-1 і β -амілоїд,

при хворобі Альцгеймера [50, 117], пошкодження малих і великих судин у хворих на цукровий діабет (ЦД) [66]. Порушення ЦВР несприятливо впливає на ступінь вазодилатації мозку в умовах стресу [82]. Зокрема без достатнього цереброваскулярного резерву ЦВК не може збільшитися, щоб задовольнити вищі фізіологічні потреби для підтримки функції та метаболізму речовини ГМ [9, 24, 89, 115].

Методи вимірювання цереброваскулярної реактивності

Існує низка методів прямого чи опосередкованого вимірювання ЦВК, а отже, й визначення ЦВР. Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) і однофотонна емісійна комп'ютерна томографія можуть забезпечити вимірювання ЦВК, але потребують використання радіоактивних ізотопів, тому їхнє застосування обмежене. До неіонізуючих методів вимірювання ЦВК належать ультразвукове доплерівське сканування та магнітно-резонансна томографія (МРТ) [47, 17].

Впровадження Rune Aaslid транскраніальної доплерографії (ТКДГ) у 1982 р. [6] стало важливим кроком у неінвазивному дослідженні кровотоку у внутрішньочерепних артеріях. Використовуючи низькочастотний ультразвуковий датчик (наприклад, 2 МГц) над певними вікнами інсонації, можна отримати доступ до артерій, які формують Вілізієве коло. Пізніші технологічні досягнення поліпшили легкість і доступність методу, а також розширили його застосування: впровадження кольорового М-режиму в звичайній транскраніальній доплерограф, транскраніальну кольорову сонографію (ТКС), тривимірну ТКС і контрастне дослідження ТКД [11, 12, 104].

Транскраніальна доплерографія дає змогу контролювати швидкість церебрального кровотоку та пульсацію судин із високою тимчасовою роздільною здатністю. Це відносно недорогий, повторюваний і портативний метод. Однак ефективність ТКДГ є оператор-залежною, а використання методу є обмеженим, оскільки 10—20 % пацієнтів мають недостатні транстемпоральні акустичні вікна. Транскраніальну доплерографію застосовують для діагностики вазоспазму при субарахноїдальному крововиливі, інтракраніального та екстракраніального артеріального стенозу й оклюзії, смерті головного мозку, черепно-мозкової травми, підвищеного внутрішньочерепного тиску, церебральної мікроемболії, а також для інтраопераційного моніторингу й авторегуляторного тестування. У поєднанні з морфологією хвилі показники, отримані на основі швидкості потоку, такі як індекс пульсації Гослінга (PI) і коефіцієнт Ліндегарда (LR), дають змогу ідентифікувати підвищений цереброваскулярний опір, спазм судин і гіпердинамічні стани кровотоку [67].

Оскільки ТКДГ є портативним та неінвазивним методом без іонізуючого випромінювання, його

можна використовувати для оцінки гемодинаміки та визначення церебральної перфузії біля ліжка пацієнтів [12].

Транскраніальна кольорова сонографія використовує ті самі вікна інсонації, що й ТКДГ. Окрім гемодинамічної діагностики, цей метод забезпечує двовимірне зображення внутрішньочерепних структур, а також кольорове доплерівське зображення відповідної судинної мережі, що дає змогу швидше та легше візуалізувати артерії [13, 14]. Ще однією перевагою є корекція кута інсонації, що забезпечує точніше визначення швидкості кровотоку [12].

Транскраніальна доплерографія вимірює швидкість току крові в артерії (часто це середня мозкова артерія (СМА)) як проксі для ЦВК. Щоб використання швидкості як проксі для потоку було дійсним, припускають, що площа поперечного перерізу артерії не змінюється під час введення стимулу і що цей ефект узгоджується між порівнюваними когортами. Однак доведено можливість зміни діаметра кровоносних судин унаслідок гіперкапнії та гіпокапнії [23, 102] з відповідними змінами швидкості кровотоку. Доплерівське ультразвукове дослідження екстракраніальних артерій (ВСА та хребтових) дедалі частіше використовують для подолання цього обмеження, оскільки для розрахунку кровотоку можна одночасно вимірювати діаметр і швидкість [97]. Однак цей метод не так широко застосовують, як ТКДГ, для вимірювання ЦВР, оскільки він технічно складніший. Незважаючи на обмеження щодо швидкості, ТКДГ досі часто використовують для оцінки ЦВР через низьку вартість, портативність і те, що будь-яка когорта може бути досліджена за допомогою цієї методики (тобто має менше протипоказань на відміну від МРТ) [17].

Вимірювання ЦВР за допомогою МРТ найчастіше виконують за допомогою сигналу, що залежить від рівня кисню в крові (BOLD) завдяки високому значенню співвідношення сигнал/шум і легкому доступу до алгоритмів МРТ, які можуть вимірювати цей сигнал. Сигнал BOLD збільшується за наявності низької концентрації дезоксигемоглобіну і відображує складний баланс ЦВК, швидкості церебрального метаболізму споживання кисню та об'єму крові, які разом змінюють концентрацію дезоксигемоглобіну. Оскільки сигнал BOLD чутливий до змін концентрації дезоксигемоглобіну, його вимірюють з венозного русла. Вважають, що він переважно походить із венул [34, 69]. Таким чином, сигнал BOLD забезпечує непряме вимірювання зміни ЦВК у венулах. Сигнал BOLD широко використовують для дослідження відповіді судин ГМ на зовнішній стимул, зокрема на індуковані зміни PaCO_2 . Інші техніки МРТ також використовують для оцінки ЦВР (артеріальне спінове маркування, яке вимірює ЦВК у тканині сірої речовини [8], фазово-контрастна

ангіографія, яка вимірює швидкість і потік крові у великих судинах, таких як СМА). Однак показник BOLD ЦВР є найчастіше використовуваним методом МРТ, хоча й найменш прямим із варіантів МРТ для вимірювання ЦВК [17].

Особливості цереброваскулярної реактивності в різних когортах пацієнтів

Епідеміологічні [19, 35] та експериментальні [38, 72] дослідження свідчать про те, що при вивченні зв'язку між статтю та цереброваскулярними захворюваннями слід урахувати багато аспектів. Згідно з епідеміологічними даними є особливості цереброваскулярних захворювань у чоловіків і жінок, ймовірно, пов'язані з різною структурою статевих гормонів. Зокрема частота атеросклерозу судин у жінок у менопаузі менша, ніж у чоловіків, але ця різниця зникає після менопаузи [10, 18, 62, 91, 110].

Продемонстровано [20], що у молодих жінок ЦВР у СМА перевищувала таку в чоловіків, але різниця не була очевидною в ВСА. Це узгоджується з даними деяких авторів [49, 84], але суперечить результатам інших досліджень, можливо, через різні методології та використання лише вимірювань ТКДГ, оскільки ТКДГ ґрунтується на припущенні, що діаметр СМА не змінюється [87]. Однак це може бути ймовірним під час гіперкапнії [42], оскільки на зміну розширення потенційно можуть впливати вік [23, 63] і стать [64]. Інші автори [63], використовуючи МРТ, продемонстрували, що зниження реакції внутрішньочерепної артерії на гіперкапнію було достовірним з віком у чоловіків, але не в жінок [52].

Долідження [62] свідчить про те, що ЦВР на гіперкапнію в жінок у постменопаузі була значно нижчою, ніж у чоловіків відповідного віку, що свідчить про існування статевих відмінностей у патогенезі інсульту. Це підтверджується тим фактом, що атеросклеротичні ураження судин у чоловіків перебігають тяжче, ніж у жінок аналогічного віку [86, 92]. Можливе патофізіологічне значення зниження ЦВР на гіперкапнію у жінок у постменопаузі не обов'язково означає, що цереброваскулярні розлади після менопаузи слід розглядати переважно на гемодинамічній основі, заперечуючи інші добре відомі механізми ішемічних подій. На основі цих даних можна припустити, що порушення церебральної гемодинаміки, ймовірно, пов'язане з низьким рівнем естрогену, що може мати важливе значення в патофізіології цереброваскулярних захворювань у жінок у постменопаузі [62].

Щодо вікових особливостей ЦВР отримано суперечливі дані. Наприклад, одне перехресне дослідження порівнювало показники ЦВР у старших (55—75 років) та молодших (21—45 років) пацієнтів і виявило, що ЦВР знижується в міру збільшення віку [21]. В іншому лонгітудинальному дослідженні встановлено, що ЦВР загалом знизилась протягом 4-річного періоду спостереження [75], швидше — в

учасників середнього віку (41—60 років) порівняно з учасниками старшого віку (≥ 61 рік) [105].

Порівняно з молодшими особами (22—30 років у 11 дослідженнях) літні пацієнти (55—75 років) мали нижчу ЦВР або в цілому мозку [95, 98], сірій речовині [21, 45, 57], або в певних ділянках, таких як скронева частка [21, 96], поясна звивина [21] та кора потиличної частки [44, 96]. Також окремі дослідження виявили, що в осіб похилого віку гемодинамічні реакції на CO_2 були повільнішими порівняно з молодшою групою [57, 78]. Однак інші автори [79] повідомили, що хоча не було вікової різниці за амплітудою зміни сигналу BOLD на CO_2 , площа активації в сірій речовині була більшою в молодих осіб порівняно з літніми пацієнтами [105]. Однак продемонстровано, що в разі використання транскраніального доплерівського УЗД літні особи мали значно більшу ЦВР порівняно з молодими учасниками [17]. За результатами МРТ (BOLD-MRI) відмінності між групами не зареєстровані [52].

Циркадні ритми та цереброваскулярна реактивність

Вивчення добових особливостей фізіологічних і патологічних процесів залишається актуальним. Циркадні ритми модулюються мелатоніном — основним секреторним продуктом епіфізу.

Доведено, що існують добові особливості змін системи гемостазу та фібринолізу [3]. У дослідженнях на тваринних і людських моделях виявлено, що церебральний кровотік має циркадний ритм, зазвичай він нижчий вночі (диппер) [27, 61, 106]. Особи без адекватного нічного зниження артеріального тиску (АТ) мають підвищений ризик розвитку інсульту, гіперінтенсивності білої речовини на МРТ, лакунарних інфарктів і когнітивних порушень [76, 88, 101, 112]. Дослідження [37] показало, що особи без диппера також мають більшу ЦВР і меншу швидкість кровотоку в церебральних артеріях, особливо в положенні з підйомом голови. Це може вплинути на церебральну перфузію під час ранкової активності, коли людина займає вертикальне положення. Необхідно провести дослідження, щоб з'ясувати ступінь додаткового впливу на підвищений ризик розвитку інсульту та симптомів гіперперфузії вранці [37].

Судинні чинники ризику та цереброваскулярна реактивність

Добре відомо, що артеріальна гіпертензія, куріння і дисліпідемія порушують судинний гомеостаз, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, яка пришвидшує розвиток серцево-судинних захворювань [58] та спричинює зниження екскреції дилатаційних чинників (NO) і ЦВР [80].

Гіпертонія та її наслідки пов'язані з понад 50 % ішемічних і 70 % геморагічних інсультів, але, незважаючи на задовільний контроль АТ, залишається 10 % ризик повторних цереброваскулярних подій.

Немає перевіреної стратегії запобігання судинним когнітивним порушенням. Проте досліджень зв'язку між гіпертензією та ЦВР мало через неузгодженість щодо методів вимірювання ЦВР [107].

Дослідження впливу гіпертензії на ЦВР виявило, що гіпертонія пов'язана з нижчою ЦВР, що свідчить про те, що ЦВР може бути корисним біомаркером впливу системних судинних ризиків на головний мозок. Установлено, що особи з гіпертензією в анамнезі, які добре контролювали АТ за допомогою препаратів, мали значно вищу ЦВР, ніж особи із поганим контролем АТ [75]. Можливо, це пояснюється тим, що тонус гладенької мускулатури судин опосередковується NO, що походить від ендотеліальних клітин і нейронів [29], а пацієнти з гіпертензією характеризуються зниженою біодоступністю NO, що призводить до зниження ЦВР [15]. Дослідження на тваринних моделях продемонстрували поліпшення функції ендотелію та утворення NO за допомогою антигіпертензивних препаратів [70]. Спостереження [75] надає докази того, що ЦВР є модифікованим біомаркером візуалізації порівняно з гіперінтенсивністю білої речовини, яку вважають незворотною [25].

Також у популяційній вибірці осіб середнього віку було виявлено, що функціональний показник ЦВР був зниженим у ділянках мозку, що лежать в основі «Мережі пасивного режиму роботи мозку» (МППРМ), в осіб із передгіпертензією/гіпертензією порівняно з учасниками з нормальним тиском. Подібне, але незначне зниження зареєстрували в пацієнтів із діабетом і дисліпідемією порівняно з особами без діабету та дисліпідемії. МППРМ становить мережу в стані спокою, яка є набором ділянок мозку, які спільно активуються, коли суб'єкти перебувають у стані спокою, і спільно дезактивуються, коли суб'єкти починають виконувати зовнішні когнітивні завдання (наприклад, епізодичне навчання) [33, 77].

Цереброваскулярна реактивність знижена у пацієнтів із тривалим ЦД 2 типу. Це порушення обернено пропорційне тривалості діабету [33]. Автори також виявили, що пацієнти з ЦД із проліферативною ретинопатією продемонстрували знижені вазодилаторні реакції порівняно з пацієнтами без ретинопатії та з фоновою ретинопатією. Оскільки ЦД 2 типу є складнішим патофізіологічним процесом, слід урахувати не лише ЦД, а й артеріальну гіпертензію та дисліпідемію. Таким чином, церебральні вазодилаторні реакції при ЦД 2 типу також можуть бути змінені супутньою гіпертензією [48]. Високий індекс маси тіла асоціюється зі зниженням швидкості церебрального кровотоку незалежно від діагнозу ЦД 2 типу та гіпертонії [39, 46]. Ці дані підтверджуються результатами дослідження С.С. Chung та співавт. [22]. На початку дослідження група пацієнтів із ЦД та контрольна група не відрізнялися за загальною або регіональною церебральною вазореактивністю. Наприкінці дворічного спостереження у хворих на ЦД 2 типу

зареєстровано зниження загальної і регіональної вазореактивності порівняно з вихідними показниками. У контрольній групі статистично значущого зниження ЦВР не відзначили [22].

Підвищений рівень глюкози спричинює вазодилатацію і втрату внутрішнього базального тону, що призводить до нездатності артерії адекватно реагувати на подразники. У такому випадку порушення авторегуляції церебрального кровотоку та наступне зниження судинного опору в артеріолах і капілярах можуть пояснити знижену ЦВР у хворих на ЦД [46].

За даними S. Kuroda та співавт. [54], у проспективно дослідженій поздовжній когорті із 77 пацієнтів особи зі зниженим ЦВК та ЦВР унаслідок оклюзії ВСА або СМА мали вищий ризик ішемічного інсульту, ніж пацієнти без оклюзії. Це було одне з перших проспективних досліджень, яке підтвердило значення ЦВР як предиктора розвитку інсульту [54]. Інше проспективне дослідження продемонструвало, що зниження ЦВР на ацетазоламід є незалежним предиктором 5-річного ризику наступного інсульту в пацієнтів із симптоматичною оклюзією великої церебральної артерії [68].

У проспективному дослідженні 94 пацієнтів із безсимптомним стенозом сонної артерії >70 % [90] припустили наявність зв'язку між порушенням ЦВР і ризиком ішемічних подій іпсилатерально до тяжкого безсимптомного стенозу сонної артерії.

Ризик виникнення інфаркту мозку під час операції на сонній артерії та серці також можна оцінити за допомогою ЦВР. J. Schoof та співавт. [85] проспективно дослідили 2797 пацієнтів зі стенозом/оклюзією сонної артерії, які перенесли хірургічне втручання на серці з використанням серцево-легеневого шунтування, та оцінили церебральну авторегуляцію за допомогою транскраніальної доплерівської сонографії зі стимуляцією CO₂. Підвищений ризик періопераційного інсульту спостерігався в пацієнтів зі стенозом або оклюзією високого ступеня та вичерпаним резервом авторегуляції, що свідчить про те, що оцінка ЦВР полегшує ідентифікацію пацієнтів із підвищеним періопераційним ризиком інсульту [85, 99].

Нейропсихологічні функції та цереброваскулярна реактивність

Хоча судинна деменція є другою провідною причиною когнітивних розладів у літніх осіб (після хвороби Альцгеймера), зв'язок між цереброваскулярними біомаркерами та когнітивними функціями недостатньо вивчено. У перехресному дослідженні з участю 1906 літніх пацієнтів (середній вік — 76 ± 5 років) [51] виявлено, що більший об'єм ділянок гіперінтенсивності білої речовини був найбільше пов'язаний із дефіцитом швидкості обробки інформації, але не з пам'яттю. За даними лонгітудинального дослідження ЦВР [75], існує зв'язок між змінами ЦВР і швидкістю обробки інформації, яка є найчутливішим когнітивним маркером старіння

[71, 81]. Установлено не лише наявність зв'язку між ЦВР ГМ та швидкістю обробки інформації, а й особливості в окремих ділянках ГМ: значні асоціації у скроневих та лобових частках, менш значущі — у тім'яних і потиличних. Не менш важливим є висновок про те, що зниження ЦВР у скроневої, тім'яній та потиличній частках пов'язане зі зниженням епізодичної пам'яті. Такого зв'язку із гіперінтенсивністю білої речовини не встановлено [51]. Імовірно, ЦВР може бути чутливішим судинним біомаркером, ніж гіперінтенсивність білої речовини, щодо прогнозування когнітивних порушень. Наведені дані також свідчать про те, що швидкість обробки інформації та епізодична пам'ять є одними з найуразливіших до цереброваскулярної дисфункції когнітивними функціями [75].

S. Sur та співавт. [94] також продемонстрували, що ЦВР пов'язаний з двома показниками загальної когнітивної продуктивності — оцінкою за Монреальським когнітивним тестом та сумарним когнітивним балом. Це встановлено в загальній вибірці та в учасників із когнітивними порушеннями й узгоджується з повідомленнями про прямо пропорційний зв'язок між ЦВР і глобальними когнітивними показниками.

Показник ЦВР може бути корисним для виявлення пацієнтів, чиє порушення пов'язане переважно

з VCID (судинними когнітивними порушеннями та деменцією), на відміну від інших патологій (хвороба Альцгеймера або деменція з тільцями Леві) [94].

Група пацієнтів із гострою депресією продемонструвала значно знижену ЦВР порівняно з контрольною групою [56]. Через 21 міс після лікування та ремісії ЦВР у групі пацієнтів значно поліпшилася, тоді як у контрольній групі залишилася без змін. Судинні чинники не мали значного впливу [56].

Однак M. Abi Zeid Daou та співавт. [7] повідомили про відсутність відмінностей за ЦВР між особами з депресією та без неї. Не виявлено значущого зв'язку між тяжкістю депресії та ЦВР. F.C. Moreton та співавт. [65] використали іншу шкалу депресії та виявили, що хоча пацієнти з CADASIL із симптомами депресії мали нижчий ЦВР порівняно з особами без депресії, але відмінність не була статистично значущою [105].

Висновки

На підставі проведеного огляду літератури можна припустити, що зміни ЦВР відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні ХІМ. Подальше вивчення характеру та направленості змін ЦВР дасть змогу розширити арсенал терапевтичних стратегій у пацієнтів із зазначеною патологією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Д. Н., В. М.; літературний пошук та набір матеріалу — Д. Н.; написання тексту — Д. Н., В. М.; редагування — В. М.

Література

1. Демченко АВ. Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування): дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.15. Нервові хвороби. Нац. мед. академія післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. Київ. 2017.
2. Коваленко ОЄ, Литвин ОВ. Хронічна ішемія головного мозку як одна з найпоширеніших патологій у практиці сімейного лікаря та невролога. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2020;18(487):32-33.
3. Мельник ВС. Циркадність системи фібринолізу у хворих на ішемічний інсульт. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2015;2:40-3.
4. Міщенко ТС, Соколік ВВ, Міщенко ВМ, Дарій ІВ. Нові можливості у лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію: акцент на фактор росту нервів. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2020;13:79-84. doi: 10.26565/2312-5675-2020-13-11.
5. Черній ТВ, Черній ВІ, Світлицька ДВ. Хронічна ішемія головного мозку. Сучасний погляд на проблему. Клінічна та профілактична медицина. 2023;3:100-2. doi: 10.31612/2616-4868.3(25).2023.14.
6. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg. 1982 Dec;57(6):769-74. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769.
7. Abi Zeid Daou M, Boyd BD, Donahue MJ, Albert K, Taylor WD. Anterior-posterior gradient differences in lobar and cingulate cortex cerebral blood flow in late-life depression. J Psychiatr Res. 2018 Feb;97:1-7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.11.005.
8. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. Magn Reson Med. 2015 Jan;73(1):102-16. doi: 10.1002/mrm.25197.
9. Barnes JN, Harvey RE, Miller KB, Jayachandran M, Malterer KR, Lahr BD, et al. Cerebrovascular reactivity and vascular activation in postmenopausal women with histories of preeclampsia. Hypertension. 2018 Jan;71(1):110-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10248.
10. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. JAMA. 1991 Apr 10;265(14):1861-7. doi: 10.1001/jama.1991.03460140089033.
11. Bartels E. Transcranial color-coded duplex ultrasonography in routine cerebrovascular diagnostics. Perspect Med. 2012;1:325-30. doi: 10.1016/j.permed.2012.06.001.
12. Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. J Ultrasound. 2018 Mar;21(1):1-16. doi: 10.1007/s40477-018-0282-9.
13. Blanco P, Blaivas M. Applications of transcranial color-coded sonography in the Emergency Department. J Ultrasound Med. 2017 Jun;36(6):1251-66. doi: 10.7863/ultra.16.04050.
14. Blanco P. Transcranial color-coded duplex ultrasonography: another option besides the blind method. J Ultrasound Med. 2016 Mar;35(3):669-71. doi: 10.7863/ultra.15.12022.
15. Bomboi G, Castello L, Cosentino F, Giubilei F, Orzi F, Volpe M. Alzheimer's disease and endothelial dysfunction. Neurol Sci. 2010 Feb;31(1):1-8. doi: 10.1007/s10072-009-0151-6.
16. Brayden JE. Potassium channels in vascular smooth muscle. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996 Dec;23(12):1069-76. doi: 10.1111/j.1440-1681.1996.tb01172.x.
17. Burley CV, Francis ST, Thomas KN, Whittaker AC, Lucas SJE, Mullinger KJ. Contrasting measures of cerebrovascular reactivity between MRI and Doppler: A cross-sectional study of younger and older healthy individuals. Front Physiol. 2021 Apr 12;12:656746. doi: 10.3389/fphys.2021.656746.

18. Bush TL, Miller VT. Effects of pharmacologic agents used during menopause. In: Mishell DR, ed. *Menopause: Physiology and Pharmacology*. Chicago, Ill: Year Book Medical Publishers, Inc; 1987. P. 187-208.
19. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke*. 1986 Jul-Aug;17(4):648-55. doi: 10.1161/01.str.17.4.648.
20. Carter HH, Atkinson CL, Heinonen IH, et al. Evidence for shear stress-mediated dilation of the internal carotid artery in humans. *Hypertension*. 2016 Nov;68(5):1217-24. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07698.
21. Catchlove SJ, Parrish TB, Chen Y, Macpherson H, Hughes ME, Pipingas A. Regional cerebrovascular reactivity and cognitive performance in healthy aging. *J Exp Neurosci*. 2018 Jul 5;12:1179069518785151. doi:10.1177/1179069518785151.
22. Chung CC, Pimentel Maldonado DA, Jordan AJ, et al. Lower cerebral vasoreactivity as a predictor of gait speed decline in type 2 diabetes mellitus. *J Neurol*. 2018 Oct;265(10):2267-76. doi: 10.1007/s00415-018-8981-x.
23. Coverdale NS, Badrov MB, Shoemaker JK. Impact of age on cerebrovascular dilation versus reactivity to hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Jan;37(1):344-55. doi: 10.1177/0271678X15626156.
24. DeBaun MR, Kirkham FJ. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. *Blood*. 2016 Feb 18;127(7):829-38. doi: 10.1182/blood-2015-09-618579.
25. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 26;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
26. Donders FC. Die Bewegungen des Gehirns und die Veränderungen der Gefassfüllung der Pia mater. *Schmid's Fahrbücher* 69.5. 1851.
27. Droste DW, Berger W, Schuler E, Krauss JK. Middle cerebral artery blood flow velocity in healthy persons during wakefulness and sleep: a transcranial Doppler study. *Sleep*. 1993 Oct;16(7):603-9. doi: 10.1093/sleep/16.7.603.
28. Duan W, Chun-Qing Z, Zheng J, Gui L, Huang HQ, Chen KN. Relief of carotid stenosis improves impaired cognition in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2011;71(2):233-43. doi: 10.55782/ane-2011-1843.
29. Faraci FM, Brian JE Jr. Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke*. 1994 Mar;25(3):692-703. doi: 10.1161/01.str.25.3.692.
30. Faraci FM, Heistad DD, Mayhan WG. Role of large arteries in regulation of blood flow to brain stem in cats. *J Physiol*. 1987 Jun;387:115-23. doi: 10.1113/jphysiol.1987.sp016566.
31. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res*. 1990 Jan;66(1):8-17. doi: 10.1161/01.res.66.1.8.
32. Fisher JA, Mikulis DJ. Cerebrovascular reactivity: purpose, optimizing methods, and limitations to interpretation - a personal 20-year Odyssey of (Re)searching. *Front Physiol*. 2021 Apr 1;12:629651. doi: 10.3389/fphys.2021.629651.
33. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, et al. Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 1999 Jul-Aug;13(4):191-9. doi: 10.1016/s1056-8727(99)00044-6.
34. Gagnon L, Sakadžić S, Lesage F, et al. Quantifying the microvascular origin of BOLD-fMRI from first principles with two-photon microscopy and an oxygen-sensitive nanoprobe. *J Neurosci*. 2015 Feb 25;35(8):3663-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3555-14.2015.
35. Haberman S, Capildeo R, Rose FC. Sex differences in the incidence of cerebrovascular disease. *J Epidemiol Community Health*. 1981 Mar;35(1):45-50. doi: 10.1136/jech.35.1.45.
36. Haight TJ, Bryan RN, Erus G, et al. Vascular risk factors, cerebrovascular reactivity, and the default-mode brain network. *Neuroimage*. 2015 Jul 15;115:7-16. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.039.
37. Hajjar I, Selim M, Novak P, Novak V. The relationship between nighttime dipping in blood pressure and cerebral hemodynamics in nonstroke patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Dec;9(12):929-36. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.07342.x.
38. Hall ED, Pazara KE, Linseman KL. Sex differences in posts ischemic neuronal necrosis in gerbils. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991 Mar;11(2):292-8. doi: 10.1038/jcbfm.1991.61.
39. Hartl WH, Fürst H. Application of transcranial Doppler sonography to evaluate cerebral hemodynamics in carotid artery disease. Comparative analysis of different hemodynamic variables. *Stroke*. 1995 Dec;26(12):2293-7. doi: 10.1161/01.str.26.12.2293.
40. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke*. 1992 Nov;23(11):1668-72. doi: 10.1161/01.str.23.11.1668.
41. Heistad DD, Marcus ML, Abboud FM. Role of large arteries in regulation of cerebral blood flow in dogs. *J Clin Invest*. 1978 Oct;62(4):761-8. doi: 10.1172/JCI109187.
42. Hoiland RL, Ainslie PN. CrossTalk proposal: The middle cerebral artery diameter does change during alterations in arterial blood gases and blood pressure. *J Physiol*. 2016 Aug 1;594(15):4073-5. doi: 10.1113/JP271981.
43. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994 Oct;36(4):557-65. doi: 10.1002/ana.410360404.
44. Hund-Georgiadis M, Zysset S, Naganawa S, Norris DG, Von Cramon DY. Determination of cerebrovascular reactivity by means of fMRI signal changes in cerebral microangiopathy: a correlation with morphological abnormalities. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(2):158-65. doi: 10.1159/000070596.
45. Intzandt B, Sabra D, Foster C, et al. Higher cardiovascular fitness level is associated with lower cerebrovascular reactivity and perfusion in healthy older adults. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Jul;40(7):1468-81. doi: 10.1177/0271678X19862873.
46. Ivankovic M, Radman M, Gverovic-Antunica A, Tesanovic S, Trgo G, Demarin V. Influence of hypertension and type 2 diabetes mellitus on cerebrovascular reactivity in diabetics with retinopathy. *Ann Saudi Med*. 2013 Mar-Apr;33(2):130-3. doi: 10.5144/0256-4947.2013.130.
47. Juttukonda MR, Donahue MJ. Neuroimaging of vascular reserve in patients with cerebrovascular diseases. *Neuroimage*. 2019 Feb 15;187:192-208. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.10.015.
48. Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, et al. Diabetic patients have an impaired cerebral vasodilatory response to hypercapnia under propofol anesthesia. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2399-403. doi: 10.1161/01.STR.0000090471.28672.65.
49. Kastrop A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Sex dependency of cerebrovascular CO2 reactivity in normal subjects. *Stroke*. 1997 Dec;28(12):2353-6. doi: 10.1161/01.str.28.12.2353.
50. Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. *Cell Mol Life Sci*. 2011 Jan;68(2):195-203. doi: 10.1007/s00018-010-0518-0.
51. Knopman DS, Griswold ME, Lirette ST, Gottesman RF, Kantarci K, Sharrett AR, et al; ARIC Neurocognitive Investigators. Vascular imaging abnormalities and cognition: mediation by cortical volume in nondemented individuals: atherosclerosis risk in communities-neurocognitive study. *Stroke*. 2015 Feb;46(2):433-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007847.
52. Koep JL, Bond B, Barker AR, et al. The relationships between age, sex, and cerebrovascular reactivity to hypercapnia using traditional and kinetic-based analyses in healthy adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022 Oct 1;323(4):H782-H796. doi: 10.1152/ajpheart.00300.2022.
53. Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL. Analysis of vasoactivity of local pH, PCO2 and bicarbonate on pial vessels. *Stroke*. 1977 May-Jun;8(3):358-60. doi: 10.1161/01.str.8.3.358.
54. Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Mitsumori K, Iwasaki Y, Abe H. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke*. 2001 Sep;32(9):2110-6. doi: 10.1161/hs0901.095692.
55. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959 Apr;39(2):183-238. doi: 10.1152/physrev.1959.39.2.183.
56. Lemke H, de Castro AG, Schlattmann P, Heuser I, Neu P. Cerebrovascular reactivity over time-course — from major depressive episode to remission. *J Psychiatr Res*. 2010 Feb;44(3):132-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.06.010.
57. Leoni RF, Oliveira IA, Pontes-Neto OM, Santos AC, Leite JP. Cerebral blood flow and vasoreactivity in aging: an arterial spin labeling study. *Braz J Med Biol Res*. 2017 Mar 23;50(4):e5670. doi: 10.1590/1414-431X20175670.
58. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005 Jan 25;111(3):363-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14.
59. Li WX, Deng YY, Li F, et al. Icaritin, a major constituent of flavonoids from *Epimedium brevicornum*, protects against cognitive deficits induced by chronic brain hypoperfusion via its anti-amyloidogenic effect in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015 Nov;138:40-8. doi: 10.1016/j.pbb.2015.09.001.
60. Liu P, De Vis JB, Lu H. Cerebrovascular reactivity (CVR) MRI with CO2 challenge: A technical review. *Neuroimage*. 2019 Feb 15;187:104-15. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.047.

61. Madsen PL, Holm S, Vorstrup S, Friberg L, Lassen NA, Wildschjodtz G. Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991 May;11(3):502-7. doi: 10.1038/jcbfm.1991.94.
62. Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M. Age and sex differences in cerebral hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Stroke.* 1998 May;29(5):963-7. doi: 10.1161/01.str.29.5.963.
63. Miller KB, Howery AJ, Rivera-Rivera LA, Johnson SC, Rowley HA, Wieben O, Barnes JN. Age-related reductions in cerebrovascular reactivity using 4D Flow MRI. *Front Aging Neurosci.* 2019 Oct 17;11:281. doi: 10.3389/fnagi.2019.00281.
64. Miller KB, Howery AJ, Rivera-Rivera LA, Wieben O, Barnes JN. Sex differences in the cerebral hemodynamic response to hypercapnia in young adults. *FASEB J.* 2020;34:105009. doi: 10.1096/fasebj.2020.34.s1.01910.
65. Moreton FC, Cullen B, Delles C, et al. Vasoreactivity in CADASIL: Comparison to structural MRI and neuropsychology. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 Jun;38(6):1085-95. doi: 10.1177/0271678X17710375.
66. Murray AD, Staff RT, Shenkin SD, Deary IJ, Starr JM, Whalley LJ. Brain white matter hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):251-7. doi: 10.1148/radiol.2371041496.
67. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care. *Int J Vasc Med.* 2013;2013:629378. doi: 10.1155/2013/629378.
68. Ogasawara K, Ogawa A, Terasaki K, Shimizu H, Tominaga T, Yoshimoto T. Use of cerebrovascular reactivity in patients with symptomatic major cerebral artery occlusion to predict 5-year outcome: comparison of xenon-133 and iodine-123-IMP single-photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002 Sep;22(9):1142-8. doi: 10.1097/00004647-200209000-00012.
69. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Dec;87(24):9868-72. doi: 10.1073/pnas.87.24.9868.
70. Oyama N, Yagita Y, Sasaki T, et al. An angiotensin II type 1 receptor blocker can preserve endothelial function and attenuate brain ischemic damage in spontaneously hypertensive rats. *J Neurosci Res.* 2010 Oct;88(13):2889-98. doi: 10.1002/jnr.22441.
71. Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging.* 2002 Jun;17(2):299-320. doi: 10.1037/0882-7974.17.2.299.
72. Payan HM, Conrad JR. Carotid ligation in gerbils. Influence of age, sex, and gonads. *Stroke.* 1977 Mar-Apr;8(2):194-6. doi: 10.1161/01.str.8.2.194.
73. Peltonen GL, Harrell JW, Rousseau CL, et al. Cerebrovascular regulation in men and women: stimulus-specific role of cyclooxygenase. *Physiol Rep.* 2015 Jul;3(7):e12451. doi: 10.14814/phy2.12451.
74. Peng HL, Jensen PE, Nilsson H, Aalkjaer C. Effect of acidosis on tension and [Ca²⁺]_i in rat cerebral arteries: is there a role for membrane potential? *Am J Physiol.* 1998 Feb;274(2):H655-62. doi: 10.1152/ajpheart.1998.274.2.H655.
75. Peng SL, Chen X, Li Y, Rodrigue KM, Park DC, Lu H. Age-related changes in cerebrovascular reactivity and their relationship to cognition: A four-year longitudinal study. *Neuroimage.* 2018 Jul 1;174:257-262. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.033.
76. Puisieux F, Monaca P, Deplanque D, Delmaire C, di Pompeo C, Monaca C, Leys D, Pruvo JP, Dewailly P. Relationship between leuko-araiosis and blood pressure variability in the elderly. *Eur Neurol.* 2001;46(3):115-20. doi: 10.1159/000050783.
77. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jan 16;98(2):676-82. doi: 10.1073/pnas.98.2.676.
78. Rasmussen PM, Aamand R, Weitzberg E, Christiansen M, Østergaard L, Lund TE. APOE gene-dependent BOLD responses to a breath-hold across the adult lifespan. *Neuroimage Clin.* 2019;24:101955. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101955.
79. Raut RV, Nair VA, Sattin JA, Prabhakaran V. Hypercapnic evaluation of vascular reactivity in healthy aging and acute stroke via functional MRI. *Neuroimage Clin.* 2016 Jun 25;12:173-9. doi: 10.1016/j.nicl.2016.06.016.
80. Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelshoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):185-97. doi: 10.2147/vhrm.s4822.
81. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev.* 1996 Jul;103(3):403-28. doi: 10.1037/0033-295x.103.3.403.
82. Sam K, Peltenburg B, Conklin J, et al. Cerebrovascular reactivity and white matter integrity. *Neurology.* 2016 Nov 29;87(22):2333-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003373.
83. Sarti C, Pantoni L, Bartolini L, Inzitari D. Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: what can be learned from experimental models. *J Neurol Sci.* 2002 Nov 15;203-204:263-6. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00302-7.
84. Sato K, Sadamoto T, Hirasawa A, et al. Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol.* 2012 Jul 15;590(14):3277-90. doi: 10.1113/jphysiol.2012.230425.
85. Schoof J, Lubahn W, Baeumer M, et al. Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Sep;134(3):690-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.03.018.
86. Schreiner PJ, Heiss G, Tyroler HA, Morrisett JD, Davis CE, Smith R. Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Mar;16(3):471-8. doi: 10.1161/01.atv.16.3.471.
87. Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke.* 2000 Jul;31(7):1672-8. doi: 10.1161/01.str.31.7.1672.
88. Shimada K, Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit.* 1997 Dec;2(6):333-8.
89. Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke.* 2006 Apr;37(4):1010-5. doi: 10.1161/01.STR.0000206439.62025.97.
90. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 2000 Apr 26;283(16):2122-7. doi: 10.1001/jama.283.16.2122.
91. Sivenius J, Laakso M, Penttilä IM, Smets P, Lowenthal A, Riekkinen PJ. The European Stroke Prevention Study: results according to sex. *Neurology.* 1991 Aug;41(8):1189-92. doi: 10.1212/wnl.41.8.1189.
92. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol.* 1996 Apr;25(2):282-90. doi: 10.1093/ije/25.2.282.
93. Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 1974 Sep;41(3):310-20. doi: 10.3171/jns.1974.41.3.0310.
94. Sur S, Lin Z, Li Y, et al. Association of cerebrovascular reactivity and Alzheimer pathologic markers with cognitive performance. *Neurology.* 2020 Aug 25;95(8):e962-e972. doi: 10.1212/WNL.00000000000010133.
95. Taneja K, Liu P, Xu C, et al. Quantitative cerebrovascular reactivity in normal aging: comparison between phase-contrast and arterial spin labeling MRI. *Front Neurol.* 2020 Jul 31;11:758. doi: 10.3389/fneur.2020.00758.
96. Thomas BP, Yezhuvath US, Tseng BY, et al. Life-long aerobic exercise preserved baseline cerebral blood flow but reduced vascular reactivity to CO₂. *J Magn Reson Imaging.* 2013 Nov;38(5):1177-83. doi: 10.1002/jmri.24090.
97. Thomas KN, Lewis NC, Hill BG, Ainslie PN. Technical recommendations for the use of carotid duplex ultrasound for the assessment of extracranial blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015 Oct;309(7):R707-20. doi: 10.1152/ajpregu.00211.2015.
98. Tucker WJ, Thomas BP, Puzifferri N, et al. Impact of bariatric surgery on cerebral vascular reactivity and cognitive function: a non-randomized pilot study. *Pilot Feasibility Stud.* 2020 Feb 13;6:21. doi: 10.1186/s40814-020-00569-2.
99. Vagal AS, Leach JL, Fernandez-Ulloa M, Zuccarello M. The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 May;30(5):876-84. doi: 10.3174/ajnr.A1538.
100. Valery L Feigin. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. *J Stroke.* 2019;14(3):223-37. doi: 10.1177/1747493019832996.
101. van Boxtel MP, Henskens LH, Kroon AA, et al. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cogni-

- tive function in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006 Jan;20(1):5-13. doi: 10.1038/sj.jhh.1001934.
102. Verbree J, Bronzwaer AS, Ghariq E, et al. Assessment of middle cerebral artery diameter during hypocapnia and hypercapnia in humans using ultra-high-field MRI. *J Appl Physiol*. 2014 Nov 15;117(10):1084-9. doi: 10.1152/jappphysiol.00651.2014.
103. Victor M, Ropper AH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. New York: McGraw-Hill Companies; 2002.
104. Walter U. Transcranial sonography of the cerebral parenchyma: update on clinically relevant applications. *Perspect Med*. 2012;1:334-43. doi: 10.1016/j.permed.2012.02.014.
105. Wang C, Reid G, Mackay CE, Hayes G, Bulte DP, Suri S. A systematic review of the association between dementia risk factors and cerebrovascular reactivity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 May;148:105140. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105140.
106. Wauschkuhn CA, Witte K, Gorbey S, Lemmer B, Schilling L. Circadian periodicity of cerebral blood flow revealed by laser-Doppler flowmetry in awake rats: relation to blood pressure and activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Oct;289(4):H1662-8. doi: 10.1152/ajpheart.01242.2004.
107. Webb AJS, Werring DJ. New Insights Into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1054-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035850.
108. Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, et al. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol*. 2012 Jul 15;590(14):3261-75. doi: 10.1113/jphysiol.2012.228551.
109. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. 2014 Mar 1;592(5):841-59. doi: 10.1113/jphysiol.2013.268953.
110. Wolf PA, Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB. Risk factor interaction in cardiovascular and cerebrovascular disease. In: Furlan AJ, ed. *The Heart and Stroke*. London, England: Springer-Verlag; 1987. P. 331-55.
111. Wolff H, Lennox W. The cerebral circulation. The effect on pial vessels of variations in the O₂ and CO₂ content of the blood. *Arch Neurol Psychiatry*. 23. 1097-1120. doi: 10.1001/archneur-psyc.1930.02220120002001.
112. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Ohara T, Ozasa K. The relationship between 24-hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19(5):302-8. doi: 10.1159/000084498.
113. Yatomi Y, Tanaka R, Shimada Y, et al. Type 2 diabetes reduces the proliferation and survival of oligodendrocyte progenitor cells in ischemic white matter lesions. *Neuroscience*. 2015 Mar 19;289:214-23. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.12.054.
114. Yoon SH, Zuccarello M, Rapoport RM. Reversal of hypercapnia induces endothelin-dependent constriction of basilar artery in rabbits with acute metabolic alkalosis. *Gen Pharmacol*. 2000 Dec;35(6):333-40. doi: 10.1016/s0306-3623(02)00112-x.
115. Zhao MY, Woodward A, Fan AP, et al. Reproducibility of cerebrovascular reactivity measurements: A systematic review of neuroimaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2022 May;42(5):700-17. doi: 10.1177/0271678X211056702.
116. Zhou D, Meng R, Li SJ, et al. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency. *CNS Neurosci Ther*. 2018 Jan;24(1):5-17. doi: 10.1111/cns.12780.
117. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Nov 3;12(12):723-38. doi: 10.1038/nrn3114.

D.O. NAHAI¹, V.S. MELNYK^{1,2}

¹University Clinic of the Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv

The meaning of cerebrovascular reactivity in the pathogenesis of chronic brain ischemia (review)

Chronic cerebral ischemia is considered a syndrome that arises from a slowly progressive, chronic disruption in cerebral circulation, which leads to a gradual accumulation of ischemic and secondary degenerative changes in the brain. This progression contributes to the development of neurological and neuropsychological disorders that worsen over time. Several factors have been identified that may lead to cerebral blood flow insufficiency, contributing to the onset or acceleration of chronic cerebral ischemia. These factors can be categorized as cerebrovascular factors, cardiovascular factors, and systemic diseases. The normal and pathological functioning of the brain is intrinsically connected to the cerebrovascular system's fundamental ability to align blood flow with the metabolic demands of brain tissue. Cerebrovascular reactivity (CVR) serves as a critical indicator of the capacity of cerebral blood vessels to increase blood flow in response to vasoactive stimuli. Numerous methods exist to measure cerebrovascular reactivity, with transcranial Doppler ultrasound being among the simplest and most informative options. Research has demonstrated that CVR varies among age groups, may fluctuate with circadian rhythms, and shows distinct characteristics in the presence of vascular risk factors like atherosclerosis, diabetes mellitus, and arterial hypertension. There is evidence supporting the impact of altered cerebrovascular reactivity on cognitive and neuropsychological functions in affected patients. From a literature review, it can be inferred that changes in cerebrovascular reactivity play a crucial role in the development and progression of chronic cerebral ischemia. Further exploration into the nature and mechanisms of CVR changes is likely to broaden therapeutic strategies available for patients with this pathology.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cerebrovascular reactivity, vascular risk factors, cognitive functions.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Нагай ДО, Мельник ВС. Роль цереброваскулярної реактивності в патогенезі хронічної ішемії мозку (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2024;2-3:5-13. doi: 10.30978/UNJ2024-2-3-5.

Nahai DO, Melnyk VS. (The meaning of cerebrovascular reactivity in the pathogenesis of chronic brain ischemia (review)). *Ukrainian Neurological Journal*. 2024;2-3:5-13. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-2-3-5>. Ukrainian.



М.О. МИХАЙЛІЧЕНКО

Університетська клініка Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця, Київ

Використання Монреальського когнітивного тесту для діагностики когнітивних порушень у практиці лікаря-невролога (огляд літератури)

Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA) широко застосовують у клінічній практиці, академічних та неакадемічних дослідженнях у всьому світі (доступний близько 100 мовами та діалектами). Вона дає змогу отримати найточнішу оцінку когнітивних функцій і є надійним методом діагностики помірних когнітивних порушень або ранніх ознак деменції, зокрема в практиці лікаря-невролога та сімейного лікаря. На відміну від Короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE), при розробці якої не було передбачено діагностування помірних когнітивних порушень і виявлення ранніх стадій деменції, MoCA була спеціально розроблена в 1995 р. для виявлення помірних когнітивних порушень. Дослідження показали, що тест MoCA має більшу прогностичну здатність порівняно з MMSE для діагностики як помірних когнітивних порушень, так і деменції. MoCA вказує на те, що загальні фактори (вищого рівня) впливають на специфічні подразники (нижчого рівня), що підтверджується результатами факторного аналізу. Стабільність цієї структури полягає у її надійності серед учасників різного віку, рівня освіти, економічного статусу та статі. Для судинних когнітивних порушень характерне зниження виконавчих функцій, які забезпечують такі когнітивні процеси, як ініціація, планування, формування гіпотези, когнітивна гнучкість, прийняття рішень, регуляція, формування суджень та зворотного зв'язку та перцептивне сприйняття тіла. На сьогодні не існує загальноприйнятої класифікації ступеня виразності когнітивних порушень відповідно до результатів тесту MoCA, але більшість досліджень використовують градації, запропоновані розробниками тесту (нормальні когнітивні функції, помірні когнітивні порушення та деменція). Тому тест MoCA стає дедалі популярнішим інструментом у клінічній практиці, особливо серед неврологів, для ранньої діагностики та моніторингу прогресування когнітивних порушень.

Ключові слова: Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій, Коротка шкала оцінки психічного статусу, помірні когнітивні порушення, деменція.

Монреальський когнітивний тест (MoCA) був розроблений у 1995 р. і підтверджений як швидкий та високочутливий інструмент для раннього виявлення когнітивних порушень у сотнях рецензованих досліджень за останніх 20 років [9, 10].

Мета роботи — вивчити інформацію щодо використання Монреальського когнітивного тесту в наукових дослідженнях та клінічній практиці.

Матеріали та методи

Для написання статті використано ресурси PubMed та Google Scholar.

Стаття надійшла до редакції 06 серпня 2024 р.

Результати та обговорення

Тест MoCA оцінює зорово-просторові навички, увагу, мовлення, абстрактне мислення, віддалену пам'ять, виконавчі функції та орієнтацію. Він охоплює більше когнітивних доменів, ніж Коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE), і, як наслідок, має більшу чутливість та специфічність [6, 12]. Має високу чутливість до виявлення когнітивних порушень при хворобі Альцгеймера, цереброваскулярних захворюваннях, хворобі Паркінсона, хворобі Гентінгтона, пухлинах головного мозку, системному червоному вовчаку, розладах, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин,

а також ідіопатичних поведінкових розладів фази швидкого сну, епілепсії, інфекції, спричиненої імунodefіцитом людини, та багатьох інших захворювань [6].

MoCA має стабільну ієрархічну факторну структуру із загальним фактором на вершині й задовільну насиченість загальними факторами, інваріантність вимірювань серед учасників різного віку, рівня освіти, економічного статусу та статі. Цей тест є дієвим інструментом для оцінки глобального пізнання в осіб похилого віку [11]. Він допомагає клініцистам виявити початкову стадію когнітивних порушень, що поліпшує систему догляду за особами похилого віку [7].

Останнім часом з'явилася можливість проведення тесту MoCA за допомогою відеоконференції з використанням мобільного телефону для осіб без значних порушень зору або слуху, наприклад, у надзвичайних ситуаціях, коли потрібне соціальне дистанціювання [13]. Режим адміністрування (під час візиту пацієнта або у вигляді телемедичного тестування) не призводить до систематичних відмінностей при проведенні тесту, що дає змогу застосовувати MoCA при телемедичному тестуванні як для клінічних, так і для дослідницьких цілей [8].

Відповідно до результатів валідаційного дослідження розробників тесту MoCA, оцінка в здорових осіб контрольної групи становила в середньому ($27,4 \pm 2,2$) бала, в осіб із помірними когнітивними порушеннями — ($22,1 \pm 3,1$) бала, у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, що супроводжується деменцією, — ($16,2 \pm 4,8$) бала [10].

Нині не існує загальноприйнятої класифікації ступеня виразності когнітивних порушень відповідно до результатів тесту MoCA, але в більшості досліджень використовують градації, запропоновані розробниками тесту. Діапазони оцінок MoCA помірних когнітивних порушень отримано у валідаційному дослідженні JAGS 2005 MoCA на підставі критеріїв Петерсона. Групи когнітивних порушень середнього й тяжкого ступеня були доволіно визначені за умовчанням [10]:

- не порушені когнітивні функції — ≥ 26 балів;
- помірні когнітивні порушення — 18—25 балів;
- когнітивні порушення середнього ступеня тяжкості — 10—17 балів;
- тяжкі когнітивні порушення — 0—9 балів.

Очевидно, що помірні та виразні когнітивні порушення згідно з наведеною класифікацією відповідають деменції, що підтверджується недавнім проведеним масштабним дослідженням із використанням даних Національного координаційного центру боротьби з хворобою Альцгеймера у США (9684 учасники віком ≥ 60 років) для оптимізації точності диференціації учасників із помірними когнітивними порушеннями та деменцією від

здорових осіб із контрольної групи. Установлено, що оцінка за тестом MoCA 18—22 бали може відповідати легкій деменції [1].

Інше недавно проведене дослідження показало, що за допомогою тесту MoCA можна точно виявити більшість пацієнтів із деменцією у групі осіб із підозрою на когнітивні порушення (чутливість — 90 %, при результатах тесту < 25 балів), але значна кількість пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями без деменції мали оцінку нижче цього порога [2].

Відповідно до рекомендацій «Посібника з керування автомобілем при деменції» (2014), помірним когнітивним порушенням відповідає оцінка 18—25 балів за тестом MoCA, легкій деменції — 11—17 балів, помірній деменції — 6—10 балів, виразній деменції — < 6 балів [4].

З огляду даних окремих дослідників можна припустити, що 18—22 бали за тестом MoCA можуть відповідати зниженню когнітивних функцій до рівня як нерізких когнітивних порушень, так і легкої деменції [1, 2], а помірні когнітивні порушення — легкої деменції, тоді як виразні когнітивні порушення — помірній і виразній деменції [4].

Іноді виникає потреба в конвертації балів між MoCA і MMSE, оскільки обидва тести широко використовують у клінічній практиці та наукових дослідженнях. Щоб краще визначити відповідність оцінки за тестами, швейцарські дослідники провели обидва тести 800 пацієнтам із широким спектром когнітивних порушень: у половини пацієнтів була хвороба Альцгеймера, у решти — різні нейрокогнітивні розлади. Установлено, що при оцінці від 8 до 27 балів за MMSE оцінка за MoCA була на 6—7 балів меншою. Наприклад, 26 балів за MMSE відповідали 20 балам за MoCA, 20 балів за MMSE — 13 балам за MoCA. При оцінці за MMSE 28—30 балів відмінності між двома тестами зменшувалися [3].

Висновки

Тест MoCA широко застосовують у клінічній практиці, академічних та неакадемічних дослідженнях у всьому світі (доступний близько 100 мовами та діалектами). Він забезпечує найточнішу оцінку когнітивних функцій і є надійним методом діагностики помірних когнітивних порушень або ранніх ознак деменції, зокрема в практиці лікаря невролога та сімейного лікаря.

На відміну від шкали MMSE тест MoCA розроблений спеціально для виявлення помірних когнітивних порушень. Дослідження показали, що MoCA має більшу прогностичну здатність порівняно з MMSE для діагностики як помірних когнітивних порушень, так і деменції.

Для виконання тесту MoCA потрібно лише 10 хв.

Конфлікту інтересів немає.

Література

- Bernier PJ, Gourdeau C, Carmichael PH, Beauchemin JP, Voyer P, et al. It's all about cognitive trajectory: Accuracy of the cognitive charts-MoCA in normal aging, MCI, and dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2023 Jan;71(1):214-220. doi: 10.1111/jgs.18029.
- Dautzenberg G, Lijmer J, Beekman A. Clinical value of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in patients suspected of cognitive impairment in old age psychiatry. Using the MoCA for triaging to a memory clinic. *Cogn Neuropsychiatry.* 2021 Jan;26(1):1-17. doi: 10.1080/13546805.2020.1850434.
- Fasnacht JS, Wueest AS, Berres M, Thomann AE, Krumm S, Gutbrod K, et al. Conversion between the Montreal cognitive assessment and the mini-mental status examination. *J Am Geriatr Soc.* 2023 Mar;71(3):869-879. doi: 10.1111/jgs.18124.
- Fisher M, Thomson S. Dementia and Driving Safety: A clinical guideline. Version 3. <https://healthify.nz/assets/dementia-and-driving-clinical-guideline.pdf>.
- Hsu JL, Fan YC, Huang YL, et al. Improved predictive ability of the Montreal Cognitive Assessment for diagnosing dementia in a community-based study. *Alzheimers Res Ther.* 2015 Nov 9;7(1):69. doi: 10.1186/s13195-015-0156-8.
- Julayanont P, Nasreddine ZS. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and Clinical Review. In: Larner AJ (eds) *Cognitive Screening Instruments.* Springer, Cham; 2017. 139-195 p. doi: 10.1007/978-3-319-44775-9_7.
- Julayanont P, Tangwongchai S, Hemrungronj S, Tunvirachasakul C, Phanthumchinda K, Nasreddine Z. The Montreal Cognitive Assessment-Basic: A Screening Tool for Mild Cognitive Impairment in Illiterate and Low-Educated Elderly Adults *J Am Geriatr Soc.* 2015 Dec;63(12):2550-2554. doi: 10.1111/jgs.13820.
- Loring DW, Lah JJ, Goldstein FC. (2023). Telehealth equivalence of the Montreal cognitive assessment (MoCA): Results from the Emory healthy brain study (EHBS). *J Am Geriatr Soc.* 2023 Jun;71(6):1931-1936. doi: 10.1111/jgs.18271.
- MoCA empowers healthcare professionals and researchers to detect cognitive impairment. URL: <https://mocacognition.com> (дата звернення: 01.07.2024).
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Sala G, et al. The Psychometric Properties of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Comprehensive Investigation. *Swiss Journal of Psychology.* 2020;79(3-4):155-161. doi: 10.1024/1421-0185/a000242.
- What is the MoCA test for dementia? URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/moca-test-for-dementia#overview> (дата звернення: 01.07.2024).
- Zadik L, Perlman S, Barak O, Ziv-Baran T. Evaluation of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Administered via Videoconference. *J Am Med Dir Assoc.* 2023 Dec;24(12):1942-1947.e3. doi: 10.1016/j.jamda.2023.08.015.

M.O. MYKHAILICHENKO

University Clinic of the Bogomolets National Medical University, Kyiv

Using the Montreal Cognitive Assessment for diagnosing of cognitive impairments in neurologist practice (review)

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is widely used in clinical practice and in both academic and non-academic research worldwide (available in approximately 100 languages and dialects). It provides the most accurate assessment of cognitive functions and is a reliable method for diagnosing mild cognitive impairment (MCI) or early signs of dementia, including in neurologists' and general practitioners' practices. Unlike the Mini-Mental State Examination (MMSE), which, at the time of its development, did not aim to diagnose mild cognitive impairment or detect early stages of dementia, the MoCA was specifically designed in 1995 to identify mild cognitive impairment. Studies have shown that the MoCA has greater predictive accuracy compared to the MMSE for diagnosing both mild cognitive impairment and dementia. The test requires only 10 minutes to complete. The MoCA has a stable hierarchical factor structure with a general factor at the top and satisfactory general factor loading with measurement invariance among participants of different ages, education levels, economic statuses, and genders. Vascular cognitive impairments are characterized by deficits in executive functions, which are essential for cognitive processes such as initiation, planning, hypothesis formation, cognitive flexibility, decision-making, regulation, judgment, feedback, and perceptual body awareness. A comprehensive assessment of executive functions can be conducted using the MoCA. Currently, there is no universally accepted classification for the severity of cognitive impairments based on MoCA test results, but most studies use the gradations proposed by the test developers, which include normal cognitive function, mild cognitive impairment, and dementia. This differentiation helps physicians determine the level of impairment and adjust treatment or therapeutic approaches accordingly. As a result, the MoCA is becoming an increasingly popular tool in clinical practice, especially among neurologists, for early diagnosis and monitoring the progression of cognitive impairments.

Keywords: Montreal Cognitive Assessment, Mini-Mental State Examination, mild cognitive impairment, dementia.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Михайліченко М.О. Використання монреальського когнітивного тесту для діагностики когнітивних порушень у практиці лікаря-невролога (огляд літератури). *Український неврологічний журнал.* 2024;2-3:14-16. doi: 10.30978/UNJ2024-2-3-14.

Mykhailichenko MO (Using the Montreal Cognitive Assessment for diagnosing of cognitive impairments in neurologist practice (review)). *Ukrainian Neurological Journal.* 2024;2-3:14-16. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-2-3-14>. Ukrainian.



І.С. ЗОЗУЛЯ¹, А.О. ВОЛОСОВЕЦЬ¹, А.І. ЗОЗУЛЯ²,
А.В. БОЙКО¹, Л.Б. ПАРХОМЕНКО³

¹Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, Київ

²КНП «Київська обласна клінічна лікарня»

³Інститут серця МОЗ України, Київ

Кардіоцеребральні синдроми: мозок і серце (огляд літератури)

Поєднання ураження мозку та серця призводить до глибоких порушень життєздатності організму, часто з тяжким наслідком. Відомо багато наукових праць вітчизняних та зарубіжних вчених, які вказують на важливість впливу нервової системи в патогенезі серцево-судинних захворювань. Існує тісний взаємозв'язок функцій серцево-судинної системи від регуляторного впливу нервової системи, особливо кори великого мозку. Встановлена велика роль лімбічної системи у регуляції вегетативно-вісцеральних функцій організму. Порушення нервової регуляції призводить до багатьох змін у діяльності серцево-судинної системи. Хвороби серця своєю чергою зумовлюють зміни в нервовій діяльності. Так, у дослідженні встановлено, що у 87,3 % хворих при порушенні мозкового кровообігу спостерігались зміни серцевої діяльності. Установлено, що тяжкість серцево-судинних порушень залежала від локалізації ураження мозкових структур. Найвиразнішими вони були при геморагічному інсульті. І навпаки, при серцево-судинній патології виникало порушення мозкового кровообігу. Ішемічний інсульт розвивався на тлі захворювань серця: післяінфарктний кардіосклероз (21 %), інфаркт міокарда (8,5 %), миготлива аритмія (17 %). При одночасній патології серця і головного мозку можуть виникати різні симптоми і синдроми: вісцеро-вегетативні, вісцеро-моторні, вісцеро-нейротрофічні, синкопальні стани, ТІА, інсульти, епілептичні напади, коронарно-спінальна дисфункція тощо.

Глибоке і всебічне вивчення кардіоцеребральних розладів зумовили сучасні досягнення в неврології, кардіології і особливо в кардіохірургії.

У статті описані неврологічні синдроми при хворобах серця та при цереброваскулярних захворюваннях. В основу покладені матеріали багатолітнього досвіду авторів.

Ключові слова: мозок і серце, кардіоцеребральні захворювання, етіологія, патогенез, клініка.

Діяльність людського організму нерозривно пов'язана з функціональним станом серцево-судинної системи. Для підтримки кровопостачання мозку на оптимальному рівні необхідна відносна постійність і стабільність кровотоку. Безперервний потік крові забезпечує мозкові клітини киснем, харчовими продуктами і виводить продукти обміну через гематоенцефалічний бар'єр. Недостатність кровообігу впливає насамперед на мозок.

У підтримці гомеостазу особливу роль відіграє нервова система. В іннервації серця та його оболонок залучені блукаючий нерв із гілками, симпатична нервова система, яка бере початок від трьох шийних симпатичних вузлів. Вегетативні нерви

охоплюють серце та магістральні судини. У серці виділяють субендокардіальні й епікардіальні нерви, які іннервують ендокард і епікард. Серце людини деякою мірою є саморегульованою системою. Важливе значення в регуляції функції серця мають рефлексогенні зони аорти й артерій, які від неї відходять, особливо каротидний синус. Установлено, що в основі регуляційних впливів лежить артеріальний тиск. Виявлено зв'язки каротидного синуса з ретикулярною формацією стовбура головного мозку. У регуляції мозкового кровообігу відіграють важливу роль рефлексорні впливи не лише з каротидного синуса, а й з усього періартеріального сплетення, а також з рефлексогенних ділянок епікарда, перикарда тощо. Рефлексогенні зони з венозної системи мозку беруть участь у регуляції

Стаття надійшла до редакції 19 липня 2024 р.

серцевої діяльності. Рецепторний апарат венозної системи мозку має значний вплив на мозкову гемодинаміку. Установлено, що для регуляції мозкового кровообігу мають значення імпульси з малого кола кровообігу. У довгастому мозку розташовані центри блукаючого нерва, які гальмують діяльність серця, а в товщі каудального відділу — судинно-руховий центр, який має координаційний, інтеграційний вплив на діяльність симпатичної нервової системи.

На судинно-рухові центри впливає ретикулярна формація, гіпоталамічна ділянка, яка контролюється вищими відділами центральної нервової системи (ЦНС) — корою великих півкуль. У регуляції серцево-судинної системи беруть участь нейрогуморальні чинники [4, 6, 8].

Клініко-фізіологічні порівняння вказують на тісний взаємозв'язок між нервовою і серцево-судинною системами, а при патології вони супроводжуються кардіоцеребральними порушеннями (синдромами).

Результати наших досліджень змін серця при гострих порушеннях мозкового кровообігу свідчать про значні порушення в усій системі кровообігу. Ці зміни найвиразніші при крововиливах у мозок і характеризуються гострим розвитком гемодинамічних порушень з боку серцево-судинної системи [21, 22].

Мета роботи — вивчити кардіоцеребральні синдроми при патології серця і мозку та їхній взаємозв'язок.

Під нашим спостереженням перебували 496 хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу, з них у 87,3 % зареєстрували зміни серцевої діяльності. При геморагічному інсульті серцева діяльність була порушена в 45 % хворих (зміна ритму серця, інфаркт міокарда). Установлено, що тяжкість серцево-судинних порушень залежала від локалізації ураження мозкових структур. Найвиразнішими вони були при вентрикулярних і паренхіматозно-вентрикулярних крововиливах.

Установлено, що збільшення кількості неврологічних порушень при геморагічному інсульті в 25 % випадків супроводжувалося погіршенням коронарного кровообігу та серцевої діяльності. Ішемічний інсульт розвивався на тлі захворювань серця: післяінфарктного кардіосклерозу (21 %), інфаркту міокарда (8,5 %), миготливої аритмії (17 %). При погіршенні неврологічного статусу серцево-судинні захворювання прогресували. Нервово-психічні чинники відіграють провідну роль у виникненні цереброваскулярної патології, порушенні коронарного та церебрального кровообігу.

Неврологічні синдроми при ішемічній хворобі серця. Ішемічна хвороба серця (ІХС) об'єднує багато патологічних станів: гостру і хронічну коронарну недостатність, кардіосклероз, інфаркт міокарда. На частку ІХС припадає чверть усіх органічних уражень серця.

При ІХС часто спостерігаються церебральні синдроми. Це зумовлено системністю захворювання

та загальними механізмами регуляції серцево-судинної системи.

Цереброкардіальні синдроми часто є перешкодою для діяльного життя осіб у найбільш активному і творчому віці.

При ІХС неврологічні чинники є «пусковими» в загальному патологічному ланцюзі. Зміни у функціональному стані ЦНС значною мірою впливають на клінічну картину ІХС. При цьому мають місце різне поєднання симптомів коронарної недостатності, кардіалгії та вегетативних розладів. Основними причинами кардіоцеребральних синдромів при ІХС є гемодинамічні розлади, патологічні нервоворефлекторні впливи, нейрогуморальні порушення.

Найчастіше поєднані кардіоцеребральні розлади при ІХС виявляються коронарно-церебральними судинними кризами (синкопе), інсультами при гострій коронарній недостатності тощо [2, 5, 24].

Вісцеро-вегетативні синдроми. Вісцеро-вегетативні синдроми при ІХС виявляються насамперед вазомоторними порушеннями: зміною артеріального тиску, тахікардією, сенсопатіями («перевертання серця», «серце затиснуто», «розбухає» тощо). Реєструють психоемоційні розлади, тривожні стани з елементами депресії, фобіями, «страхом смерті», очікування катастрофи. При інфаркті міокарда виявляють шлунково-кишкові розлади (абдомінальний тип інфаркту міокарда).

Вісцеромоторні синдроми. При ІХС спостерігаються рефлекторні зміни в руховій сфері у вигляді скутості, незграбності рухів, аміостатичного синдрому, зміни м'язового тону, парезів й паралічу на тлі ангінозного нападу. На тлі нападу стенокардії можуть розвинути гіперкінези, тонічні судоми, катаплексії та катаlepsії.

Хворі нерідко «застигають» у своєрідній позі анталгічного характеру. Незначні бажання змінити позу супроводжуються підсиленням ангінозного нападу. На висоті больового нападу має місце мимовільна слабкість у лівій кисті. Ці зміни швидко зникають після корекції больового синдрому.

Вісцеро-нейротрофічні синдроми. У розвитку цих синдромів відіграють роль впливи із рецепторів міокарда, коронарних судин, аортально-коронарної зони [3, 30].

Найчастішим виявом ІХС (а також інфаркту міокарда та стенокардії) є **кардіо-брахіальні синдроми**, які супроводжуються виразним болем у плечі та нейротрофічними розладами в лівій руці. Біль у плечі і кисті виникає переважно через 2—4 тиж після інфаркту міокарда і має тупий тиснучий характер. Він часто буває постійним, підсилюється вночі та вранці. Виявляють сегментарні гіперестезії в зоні С3-6, біль у зоні Ерба і за ходом нервово-судинного пучка. Клінічна картина кардіобрахіального синдрому тісно пов'язана з перебігом коронарної хвороби. При зменшенні явищ коронарної недостатності знижується інтенсивність больового синдрому.

Неврозоподібні синдроми. Такі синдроми вивляються астеничним, астено-депресивним, астено-іпохондричним синдромами. При астеничному синдромі спостерігають підвищену збудливість, втомлюваність, схуднення, поганий сон, головний біль. Сухожильні та періостальні рефлекси рівномірно підвищені.

Астено-іпохондричний синдром характеризується тривожними станами, замкнутістю, нав'язливими страхами. Хворі постійно чекають нового нападу. У виникненні астено-іпохондричного синдрому провідну роль відіграє емоційний чинник. Психопатологічна симптоматика різноманітна. При гострому інфаркті міокарда в молодому віці астено-іпохондричний і кардіофобічний синдроми ускладнюють соціально-трудова реабілітацію.

Синкопальні стани. Синкопальні стани при ІХС вивляються короткочасною втратою свідомості, брадикардією, різким зниженням артеріального тиску. Дехто пов'язує їх із гіперрефлексією з каротидного синуса [2].

Епілептичний синдром. Епілептичні напади при інфаркті міокарда виявляються короткочасними судомами м'язів рук, шиї, грудної клітки. Інколи мають місце тоніко-клонічні судоми. У тяжких випадках виникають великі судомні напади із самовільним сечовиділенням. Інфаркт міокарда може дебютувати епінападом. Розвиток епілептичного синдрому зумовлений гіпоксією мозку, іритацією ретикуло-стовбурових структур і всього лімбако-ретикулярного комплексу.

Транзиторні ішемічні атаки (ТІА) є найчастішим симптомокомплексом ІХС. В їхній основі лежить транзиторне порушення мозкового кровообігу. Вони частіше спостерігаються на початковій стадії ІХС. Церебральні судинні пароксизми при стенокардії та інфаркті міокарда зумовлені поєднаними порушеннями кровообігу серця і мозку [1, 3, 5].

Аналіз клінічної картини при гострій коронарній недостатності та мозкових судинних виявах показав, що в двох третинах випадків дисциркуляторні мозкові явища розвиваються на висоті ангінозного нападу. Вони виявляються головним болем, запамороченням, нудотою, блюванням, органічними (перехідними) змінами в неврологічному статусі. Інколи має місце короткочасне порушення свідомості й вищих коркових функцій. Вогнищеві неврологічні симптоми швидко зникають і вказують на локалізацію дизгемії. Мозкові судинні пароксизми в частини хворих розвиваються при нормальному або підвищеному артеріальному тиску. Часто коронарні та мозкові пароксизми розвиваються одночасно на висоті серцевого больового нападу.

При затуханні больового серцевого синдрому неврологічні порушення зникають. У більшості хворих коронарно-мозкові симптоми перебігають за механізмом судинної мозкової недостатності. У клінічній картині спостерігається збільшення загальнономозкової та локальної симптоматики у

вигляді дифузного головного болю, запаморочення, загальмованості, у тяжких випадках — у вигляді судомних нападів. Рухові та чутливі порушення та мовні розлади можуть бути короткочасними. Установлено, що ТІА (кризи) призводять до вторинних дисциркуляторних розладів і прогресування хронічної церебральної недостатності, тобто ІХС та хронічна серцева недостатність спричинюють прогресування цереброваскулярної недостатності. Виникає хибне коло: порушення серцевої діяльності призводить до змін функції мозку, що спричинює подальше порушення функції серця і судин [9, 14].

Апоплектиформні синдроми. Гострі порушення мозкового кровообігу за типом інсульту є найтяжчими виявами кардіocereбральних синдромів. Наші спостереження показали, що часто при розвитку гострої коронарної недостатності (на тлі інфаркту міокарда, гострої стенокардії) можуть виникати гострі розлади мозкового кровообігу за типом тромбозу мозкових судин, нетромботичного розм'якшення, емболії судин мозку, геморагічного інсульту, субарахноїдального крововиливу. Клінічна картина цих порушень залежала від басейну ураження, локалізації ураження мозку, набряку мозку без зміщення серединних структур або зі зміщенням [12, 16, 17].

Синдром хронічного порушення мозкового кровообігу (енцефалопатії). У хворих із поєднаними коронарно-церебральними розладами патологія нервової системи розвивається на тлі значних атеросклеротичних змін судин мозку. Поступово формується психоорганічний синдром, що супроводжується зниженням інтелектуально-мнестичних функцій. Реєструють ТІА. У багатьох хворих в анамнезі є повторні гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу [17, 18, 20].

При прогресуванні дисциркуляторні розлади спричинюють ішемію мозку, виникнення кістозних утворень у корі, підкірці, стовбурі мозку. У клінічній картині можуть з'явитися пароксизмальні гіперкінези типу епілепсії, елементи акінетико-ригідного синдрому, псевдобульбарного паралічу, що призводить до розвитку психоорганічного синдрому. Аналіз наших пацієнтів виявив деяку закономірність і кореляцію в розвитку хронічної недостатності мозкового та коронарного кровообігу. Патологічний процес у судинах мозку й серця розвивається паралельно.

Коронарно-спінальні дисциркуляторні синдроми. При ІХС реєструють ураження спинного мозку в ділянці шийно-грудного і поперекового потовщень у різні терміни після інфаркту міокарда. Ці зміни пов'язані з дистрофією нейронів передніх і задніх рогів, демієлінізацією нервових провідників, порушенням тону судин, що призводить до спінальної судинної недостатності з минулими порушеннями чутливості, рухової сфери, м'язового тону, функції тазових органів [9].

Установлено, що в основі поєднаних коронарно-спінальних синдромів лежать атеросклеротичні

зміни в аорті та спінальних артеріях. При виразному атеросклерозі, що супроводжує патологію коронарних артерій і аорти, спостерігаються синдроми інтермітувальної спінальної судинної недостатності. Спінальні ТІА виникають на тлі гострого інфаркту міокарда, зниження функції серця (низький серцевий викид). Ці порушення можна визначити як судинно-спінальну недостатність.

Неврологічні синдроми при пораненнях серця. Поранення серця — найзагрозливіша причина травматичного ураження людини [2]. До впровадження хірургічного лікування більшість таких пацієнтів помирали. Застосування хірургічних методів лікування поранень серця врятувало життя багатьом постраждалим. У літературі є понад 4 тис спостережень хірургічного лікування поранень серця. Зниження смертності від поранень серця вказує на великі можливості хірургічної техніки, анестезіологічного забезпечення та реаніматології. Основними причинами смертності є кровотечі й несумісність з життям поранення серця. Характерними ускладненнями після хірургічних операцій є пневмонії, гнійні плеврити, перикардити. Неврологічні ускладнення при пораненнях серця та оперативних ушивань ран трапляються рідко.

З доопераційних ускладнень найчастішим є анемічна гіпоксія мозку, що розвивається внаслідок масивної кровотечі. При пораненнях серця кровотеча частіше буває внутрішньою (у перикард (гемоперикард) і порожнину плеври (гемоторакс)).

Анемічна гіпоксія мозку частіше розвивається при пораненні лівого шлуночка, а розлади дихання — при пораненні правого шлуночка. Гіпоксія мозку відіграє провідну роль у виникненні клінічної смерті при пораненнях серця. Під час оперативного втручання частим ускладненням і причиною смерті є зупинка серця при маніпуляції із ним.

Загрозливим ускладненням під час операції та в післяопераційний період є тромбоемболія судин мозку. Причиною емболії бувають згустки крові з операційної рани, обривки ендокарда в післяопераційний період. Тромбоемболії частіше розвиваються тоді, коли пацієнти починають вставати й ходити. Початок є гострим, зазвичай із втратою свідомості. Можуть виникати судомні напади. Вогнищеві симптоми (геміпарези, афазії, зорові розлади) з'являються рано. Може спостерігатися різке зниження артеріального тиску. Клінічна картина залежить від зони локалізації ембола в судинах головного мозку.

Тяжким ускладненням при пораненнях серця є повітряна емболія судин головного мозку. Вона розвивається внаслідок засмокування пухирців повітря крізь операційну рану в лівий шлуночок під час діастолі, що призводить до дисциркуляторних розладів, дрібних крововиливів у мозок і великих вогнищ розм'якшення мозку. Швидко розвивається набряк головного мозку, що підсилює неврологічні розлади. Якщо вдається запобігти набряку

головного мозку, то неврологічні синдроми регресують [15, 23].

Неврологічні синдроми при пухлинах серця. Пухлини серця бувають доброякісними і злоякісними, первинними та вторинними. До них належать міксому, фіброми, рабдоміоми, ангіоми, саркоми, епітеліоми, рабдосаркоми. Частіше пухлини локалізуються в міокардії або порожнинах серця (міксому). Вони трапляються в 50 % випадків первинних пухлин, найчастіше — в лівому передсерді, рідше — у біфуркації легеневих артерій або міжшлуночкової перегородці. Клінічна картина залежить від локалізації, величини та характеру пухлини.

При пухлинах серця спостерігаються церебральні симптоми у вигляді втрати свідомості та геміпарезів. Облітерація венозного отвору спричинює напади втрати свідомості типу Морганьї—Адамса—Стокса, а пухлини в клапанах — клапанні вади. У хворих розвиваються астенічний синдром і синдром вегетативно-судинної дистонії.

Неврологічні синдроми при порушенні серцевого ритму. Одним із важливих умов адекватного кровообігу головного мозку є ритмічна діяльність серця. Порушення серцевого ритму супроводжується змінами у нервовій системі, а зміни серцевого ритму — органічними ураженнями ЦНС. Так, під час нейрохірургічних операцій на головному мозку виникають порушення серцевого ритму [13, 25, 26].

Порушення серцевого ритму — одна із частих причин церебральних розладів. Серцеві аритмії (атріовентрикулярні блокади, пароксизмальні тахікардії, миготливі аритмії, екстрасистолії) супроводжуються ослабленням серцевої діяльності, що призводить до зменшення мозкового кровотоку та церебральної гіпоксії. Недостатність мозкового кровообігу має різні клінічні вияви залежно від тяжкості й протяжності серцевих порушень. Найчастіше вони виявляються запамороченням. Описані порушення мозкового кровообігу з вогнищевою і загальномоозковою неврологічною симптоматикою.

Епілептичний синдром при повній атріовентрикулярній блокаді (синдром Морганьї—Адамса—Стокса (СМАС)). Причинами повної атріовентрикулярної блокади (АВБ) можуть бути коронарокардіосклероз, постінфарктний кардіосклероз, міокардити, пухлини серця, дефекти перегородки. Найтиповішою ознакою АВБ є брадикардія.

Напад СМАС призводить до гострої гіпоксії головного мозку, оскільки різко знижується хвилиний об'єм серця. Виявляється трьома формами шлуночкової недостатності: шлуночковою асистолією, шлуночковою тахікардією, змішаною формою, за якої напади втрати свідомості виникають на тлі тахіаритмічної діяльності шлуночків і яка може призвести до асистолії. Клінічна картина залежить від характеру аритмії, тяжкості й тривалості порушень серцевої діяльності.

Вважають, що напади СМАС залежать від переходу нормального синусового ритму до АВБ.

Частота нападів СМАС варіює від дуже рідкісних до дуже частих (від 1 до 240 на добу). Найвиразнішою та поширеною формою нападу СМАС є епілептичний синдром. Окрім генералізованого судомного синдрому за типом великого судомного нападу, часто спостерігаються фокальні епілептичні напади. Судомним нападам можуть передувати аури. Напади СМАС можуть спричинити ТІА у вигляді синкопальних станів і гіпоксемічної коми.

Синкопальні стани при повній АВБ. Повна АВБ серця не в усіх випадках супроводжується картиною епілептиформного синдрому з втратою свідомості. Нерідко спостерігаються «стерті» форми нападів, які перебігають без втрати свідомості.

Напади СМАС можуть виявлятися запамороченням (синкопе). У них можуть бути передвісники у вигляді запаморочення та вегетативно-вісцеральних виявів. Різноманітність клінічної картини нападів СМАС може пояснюватися ураженням різних частин головного мозку. Має значення регіонарна недостатність мозкового кровообігу, наявність «схритих» зон ураження головного мозку [28].

Синкопальні стани при транзиторному серцевому блоці. Цей блок може виникати на тлі нормального синусового ритму внаслідок функціональних змін провідникової системи серця або рефлекторно і супроводжується асистолією. Церебральні порушення залежать від часу асистолії та виявляються запамороченнями (синкопе) і тонічними судомами. Пароксизмальні стани можуть рефлекторно виникати при подразненні блукаючого та черепних нервів [1, 2].

Синкопальні стани з втратою свідомості, епіпадами можуть спостерігатися при пароксизмальній тахікардії та миготливій аритмії. Остання значною мірою впливає на церебральний кровообіг [29, 30].

Мозкові емболії при миготливій аритмії. Найбільш типовим і серйозним синдромом при миготливій аритмії є емболія судин головного мозку. Миготлива аритмія спричинює тромбоутворення в лівому вуску й передсерді. Ліве передсердя наповнене тромбами, які час від часу виносяться з током крові в артеріальне русло і тромбують судини мозку. Часто це виникає повторно. Мають місце чіткі вогнищеві симптоми у вигляді геміпарезів, парезу мимічної мускулатури, язика по центральному типу, афатичних розладів при ураженні домінантної півкулі [19, 20].

Синкопальні стани при екстрасистолії. Екстрасистолічна аритмія характеризується поодинокими або груповими випадіннями шлуночкових скорочень. Мозкові порушення при екстрасистолії невиразні, короткочасні й виявляються

пароксизмальними неврологічними розладами, спричиненими дефіцитом мозкового кровообігу. Вони виявляються запамороченнями у вигляді легкого приглушення, короткочасної втрати свідомості, запаморочення, потемніння в очах [27, 31].

Неврологічні синдроми при зупинці серця. Клінічні дослідження показали, що зупинка кровообігу на 4—5 хв призводить до виразних змін функціональної діяльності головного мозку. Ці зміни можуть бути перехідними, стійкими, часто — незворотними. Важливе значення має час анемізації мозку. При короткочасній зупинці серця функції ЦНС можуть відновитися, при тривалішій зупинці виникають незворотні зміни в головному мозку. Зупинка серця на 5—6 хв призводить до грубих змін у корі головного мозку. Глибину термінальних станів у пацієнтів із зупинкою серця визначають за стадіями (Неговський):

- а) агонія, під час якої відсутня свідомість, не можна виміряти артеріальний тиск, розвивається порушення дихання;
- б) крайня стадія агонії характеризується поодинокими скороченнями серця;
- в) клінічна смерть, за якої діяльність серця відсутня.

В основі розвитку термінальних станів лежать гіпоксія мозку, зниження артеріального тиску, гіповолемія, зниження тону судин.

У багатьох дослідженнях встановлено, що після термінальних станів розвивається гостра гіпоксична енцефалопатія — від помірно виразних загальномоозкових розладів до грубих порушень функцій нервової системи та коматозних станів, що залежить від тривалості термінального стану. Часто спостерігають грубі неврологічні симптоми до парезів, паралічів, порушення чутливості, афазії до психічних порушень.

Нерідко у хворих, які перенесли клінічну смерть, спостерігали дезорієнтацію, наявність амнестичного синдрому, апатико-адинамічного стану, нападів збудження та агресивності, слухових і нюхових галюцинацій, інтелектуально-мнестичних розладів, органічної деменції.

За сприятливого перебігу після короткочасної зупинки серця в пацієнтів спостерігають минущу сомнолентність, сплутаність із хаотичними рухами і без зв'язаної мови, збудження [11].

Висновки

Дані літератури і наші спостереження показують, що неврологічні синдроми при захворюваннях серця та мозку визначаються частотою поєданого ураження мозку і серця, глибокими порушеннями життєдіяльності організму з тяжкими наслідками.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: узагальнення матеріалу та огляд літератури — І. З., А. В.; набір клінічного матеріалу — А. З., А. Б., Л. П.

Література

- Бердибеков Бі. Непритомність: етіологія, патофізіологія, діагностика та лікування (за матеріалами рекомендацій американського та європейського товариства кардіологів). Креативна кардіологія. 2017;4:361.
- Бова АА. Сучасні підходи до діагностики та лікування синкопальних станів. Військова медицина. 2012;3:120-7.
- Виничук СМ, Прокопів ММ. Гострий ішемічний інсульт. К.: Наукова думка; 2006. 285 с.
- Євтушенко СК. Введення в кардіоневрологію. Нейронауки. Теоретичні та клінічні аспекти. 2007;1:88-9.
- Зозуля ІС, Зозуля АІ. Гострі серцево-судинні захворювання та ішемічний інсульт. Український неврологічний журнал. 2013;3:118-9.
- Зозуля ІС. Взаємозв'язок патології серця і головного мозку у виникненні цереброваскулярних і серцево-судинних захворювань. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2009;18(кн. 1):397-416.
- Зозуля ІС. Гострий коронарний синдром та ішемічний інсульт. Український вісник психоневрології. 2012;20(3):98.
- Зозуля ІС, Боброва Ві, Ганджа ТІ, Боброва ОВ. Кардіогенні фактори ризику цереброваскулярної ішемії. Матеріали наукової конференції «Актуальні питання медицини невідкладних станів». 11-12 квітня 2013 р. К.; 2013. С. 165-167.
- Зозуля ІС, Волосовець АО, Зозуля АІ, Пархоменко БА. Особливості реабілітації хворих з перенесеним ішемічним інсультом на тлі кардіальної і церебральної патології. Український медичний часопис. 2022;3:27-31.
- Зозуля ІС, Зозуля АІ. Проблема цереброваскулярних захворювань в Україні та світі і їх перспективи. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014;23(1).
- Зозуля ІС, Ігрунова КМ, Ватяліцов ДВ, Павлюк ВД, Аніщук МГ, Андріяш ВВ. Експериментальна модель патогенезу раптової серцевої смерті. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2012;21(2):330-6.
- Зозуля ІС, Муравська ОМ. Особливості кардіальних порушень при ішемічному інсульті, зумовленому інфарктом міокарда. Екстрена медицина (Україна). 2013;(1):17-20.
- Зозуля ІС, Муравська ОМ. Особливості електрокардіографічних порушень при ішемічному інсульті, зумовленому інфарктом міокарда. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2013;(1):39-41.
- Зозуля ІС, Смульська НО. Клінічна характеристика епілептичного синдрому у дітей, які перенесли інсульт. Український вісник психоневрології. 2012;20(3):139-40.
- Ліхтенштейн ЕМ, Маньковський МБ, Черкас ЕВ. Про своєрідний клінічний синдром «мітральної епілепсії». Лікарська справа. 1956;5:499-504.
- Мінц АЯ. Атеросклероз мозкових судин. Київ: Здоров'я; 1970.
- Мищенко ВМ, Нікішкова ІН. Поширеність серцево-судинних чинників ризику в осіб літнього віку з «німими» інфарктами мозку. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;5:69-73.
- Мищенко ВМ. Цереброваскулярні фактори ризику розвитку «німих» інфарктів мозку. Четвертий науково-освітній форум «Академія інсульту». Київ; 2013. С. 22.
- Мищенко ТС, Мищенко ВГ, Деревецька ВГ. Профілактика кардіоемболічного інсульту у хворих із фібриляцією передсердь. Вікові аспекти неврології (Матеріали XIV Міжнародної конференції). Київ; 2012. С. 57-62.
- Нікішкова ІМ, Мищенко ВМ. Васкулярні патології як фактори ризику асиметричних уражень головного мозку (огляд літератури). Медицина сьогодні і завтра. 2015;1:72-82.
- Панченко ДІ. Про інсульт-інфарктний процес. Лікарська справа. 1954;11:969-73.
- Сараджигивили ТМ, Геладзе ТМ, Габагивили ВМ. Изменение некоторых показателей церебральной гемодинамики и коронарной электроактивности при раздражении каротидного синуса у больных с нарушением мозкового кровообращения. Труды Института клин. и экспер. неврологии АН Грузии. 1963;4(2):121-31.
- Таджиев КТ. Операционные и послеоперационные осложнения при лечении митрального стеноза и борьба с ними. Душанбе; 1965.
- Chini V. Syndrome associate coronarica e cerebral. Minerva Med. 1957;48:3157.
- Corday E, Rothenberg S. The clinical aspects of cerebral vascular insufficiency. Ann Intern Med. 1957;47:626-39.
- Martelli F, Cantone D. Contributo clinic alle vasculopatie cerebrali con particolare riguardo all'associazione coronarica. Minerva Med. 1957;48:3198-200.
- Mischchenko TS, Mischchenko VM, Nikischkiva IN, Kutikov O. Combinations of cerebrovascular risk factors in elderly patients with silent brain infarctions in Ukraine. European Journal Neurology. 2016;23(supply 1):239.
- Poll YL. Circulation of the brain. Differential diagnosis and treatment of cerebrovascular disorders. JAMA. 1960;73:1527-29.
- Sky GM, Drager GA. Neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. Arch Neurol. 1960;2:511-27.
- Stephens YW. Neurological sequelae of congenital heart surgery. Arch Neurol. 1962;4:450-9.
- Tagliaferro E. Sindromi associate cervico — coronariche, e coronarico — cervical. Rass Clinicosci. 1962;6:180-4.

I.S. ZOZULYA¹, A.O. VOLOSOVETS¹, A.I. ZOZULYA², A.V. BOYKO¹, L.B. PARKHOMENKO³

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²KNP «Kyiv Regional Clinical Hospital»

³Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Cardiocerebral syndromes: brain and heart (review)

The relevance of the topic lies in determining the frequency of combined brain and heart damage, which leads to profound impairments in the body's viability, often with severe outcomes. Numerous scientific studies by both domestic and international scientists highlight the importance of the nervous system in the pathogenesis of cardiovascular diseases. There exists a close interconnection between the functions of the cardiovascular system and the regulatory influence of the nervous system, especially the cerebral cortex. The limbic system has been shown to play an important role in regulating autonomic and visceral body functions. Disruptions in nervous regulation lead to various changes in cardiovascular activity. Heart disease, in turn, induces changes in nervous system functioning. For example, the study found that 87.3 % of patients with cerebrovascular disorders exhibited changes in cardiac function. It was found that the severity of cardiovascular disturbances depended on the location of brain damage,

with the most pronounced effects observed in hemorrhagic stroke. Conversely, in cardiovascular pathology, cerebral blood flow was impaired. Ischemic stroke often developed against the backdrop of heart disease: post-infarction atherosclerosis (21 %), myocardial infarction (8.5 %), and atrial fibrillation (17 %). Various symptoms and syndromes may occur in cases of simultaneous heart and brain pathology, including visceral-autonomic, visceral-motor, visceral-neurotrophic symptoms, syncopal states, TIA, strokes, epileptic seizures, coronary-spinal dysfunction, and others.

Modern advancements in neurology, cardiology, and, particularly, cardiac surgery have facilitated a thorough and comprehensive study of cardiocerebral disorders.

The article describes neurological syndromes associated with cardiac and cerebrovascular diseases, drawing on the authors' extensive experience.

Keywords: brain and heart, cardiocerebral diseases, aetiology, pathogenesis, clinic.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Зозуля ІС, Волосовець АО, Зозуля АІ, Бойко АВ, Пархоменко ЛБ. Кардіоцеребральні синдроми: мозок і серце: огляд літератури. Український неврологічний журнал. 2024;2-3:17-23. doi: 10.30978/UNJ2024-2-3-17.

Zozulya IS, Volosovets AO, Zozulya AI, Boyko AV, Parkhomenko LB. (Cardiocerebral syndromes: brain and heart (review)). Ukrainian Neurological Journal. 2024;2-3:17-23. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-2-3-17>. Ukrainian.



М.О. МИХАЙЛІЧЕНКО

Університетська клініка Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця, Київ

Особливості динаміки відновлення порушених когнітивних функцій у пацієнтів із хронічною ішемією мозку після перенесеного COVID-19

Мета роботи — вивчити поширеність та ступінь виразності когнітивних порушень у пацієнтів із хронічною ішемією мозку (ХІМ) після симптоматичної коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19).

Матеріали та методи. Обстежено 60 пацієнтів (12 чоловіків і 48 жінок) із ХІМ після симптоматичного COVID-19 (основна група) та 40 пацієнтів (9 чоловіків і 31 жінка) із ХІМ без перенесеного симптоматичного COVID-19 (контрольна група). Середній вік пацієнтів основної групи становив $(62,4 \pm 9,0)$ року, пацієнтів контрольної групи — $(58, \pm 9,4)$ року. Пацієнтів основної групи обстежували тричі: через 4—12 тиж після симптоматичного COVID-19 (1-ша точка спостереження), через 6 та 12 міс (відповідно 2-га та 3-тя точки). Для оцінки наявності та ступеня виразності когнітивних порушень використовували Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій.

Результати. У всіх пацієнтів контрольної групи когнітивні функції були не порушені, тоді як лише у 8,3 % пацієнтів основної групи через 4—12 тиж після COVID-19 когнітивні функції були в межах норми, більшість пацієнтів (76,7 %) мали помірні когнітивні порушення (ПКП), 15,0 % — виразні когнітивні порушення. Когнітивні функції були значно кращими ($p < 0,001$) через 6 і 12 міс після симптоматичного COVID-19. Частка пацієнтів із нормальними когнітивними функціями збільшилася до 28,6 та 60,0 % відповідно, тоді як частка пацієнтів із ПКП зменшилася до 65,3 % ($p > 0,05$) і 34,3 % ($p < 0,001$).

Висновки. Симптоматичний COVID-19 погіршив когнітивні функції в 91,7 % пацієнтів із ХІМ, але в більшості з них зареєстровано тенденцію до поліпшення. Через рік після COVID-19 лише 40,0 % пацієнтів із ХІМ мали порушені когнітивні функції. Отримані дані свідчать про те, що когнітивні функції в пацієнтів із ХІМ інтенсивно відновлюються протягом першого року після симптоматичного COVID-19.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, COVID-19, когнітивні порушення, Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій.

Хронічна ішемія мозку (ХІМ) — це захворювання церебральних судин, спричинене сукупністю патофізіологічних процесів і неврологічних синдромів, що мають різноманітні варіанти перебігу та презентації при нейровізуалізаційних дослідженнях [4, 6].

Клінічні варіанти перебігу ХІМ залежать від причини захворювання, виду ураження структур головного мозку та зони його ураження. Можливими наслідками персистення ХІМ є розвиток інсульту,

формування когнітивного зниження, що прогресує, деменція, порушення ходьби, дисфункція тазових органів та психіатричні синдроми, особливо зі спектра афективних розладів [6].

У пацієнтів із ХІМ, які перенесли коронавірусну хворобу-2019 (COVID-19), високий ризик погіршення когнітивних функцій унаслідок порушення церебрального кровотоку в стратегічних ділянках головного мозку, спричиненого ендотеліальною дисфункцією, яка є характерним клінічним виявом у пацієнтів із COVID-19 [3]. Перенесений COVID-19 може призвести до формування постковідного

Стаття надійшла до редакції 26 серпня 2024 р.

синдрому (long-COVID). Постковідний синдром діагностують при збереженні симптомів із боку різних систем організму протягом ≥ 4 тиж. При цьому синдромі можуть бути уражені серцево-судинна, дихальна, травна, сечовидільна та центральна нервова система (ЦНС). Основними симптомами ураження ЦНС є загальна слабкість, підвищена стомлюваність, головний біль, «мозковий туман» (суб'єктивні когнітивні порушення), депресія, тривога та порушення сну [2].

Мета роботи — вивчити поширеність та ступінь виразності когнітивних порушень у пацієнтів із хронічною ішемією мозку після симптоматичного COVID-19.

Матеріали та методи

Обстежено 60 пацієнтів (12 чоловіків і 48 жінок) із ХІМ після симптоматичного COVID-19 (основна група) та 40 пацієнтів (9 чоловіків і 31 жінка) із ХІМ без перенесеного симптоматичного COVID-19 (контрольна група). Середній вік пацієнтів основної групи становив ($62,4 \pm 9,0$) року, пацієнтів контрольної групи — ($58,8 \pm 9,4$) року.

Пацієнтів основної групи обстежували тричі: через 4—12 тиж після симптоматичного COVID-19 (1-ша точка спостереження), через 6 та 12 міс (відповідно 2-га та 3-тя точки).

Обстеження пацієнтів проводили в Університетській клініці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в 2022—2024 рр.

Для оцінки наявності та ступеня виразності когнітивних порушень використовували Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA), розроблену у 1995 р. і підтверджену як швидкий та високочутливий інструмент для раннього виявлення когнітивних порушень у сотнях рецензованих досліджень за останніх 20 років. MoCA широко застосовують у клінічній практиці, академічних і неакадемічних дослідженнях у всьому світі [7]. Це надійний метод діагностики помірних когнітивних порушень (ПКП) або ранніх ознак деменції, зокрема в практиці лікаря-невролога та сімейного лікаря, на відміну від Короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE), при розробці якої не було передбачено діагностування ПКП і виявлення ранніх стадій деменції [5]. Використовували градацію, запропоновану розробниками тесту. Діапазони оцінок MoCA помірних когнітивних порушень отримано у валідаційному дослідженні JAGS 2005 MoCA на підставі критеріїв Петерсона. Групи когнітивних порушень середнього й тяжкого ступеня були довільно визначені за умовчанням [7]:

- не порушені когнітивні функції — ≥ 26 балів;
- помірні когнітивні порушення — 18—25 балів;
- когнітивні порушення середнього ступеня тяжкості — 10—17 балів;
- тяжкі когнітивні порушення — 0—9 балів.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою стандартного статистичного пакета аналізу

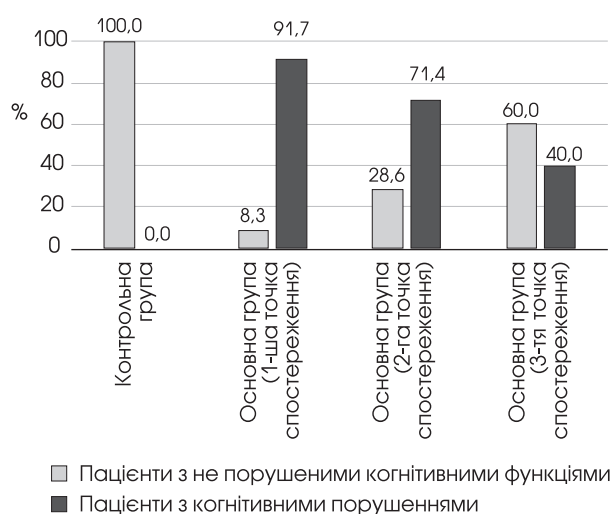


Рис. 1. Когнітивні функції в пацієнтів основної та контрольної групи

програм Microsoft Excel 2021 та Statistica 6.0. Для обробки отриманих результатів використовували непараметричний U-критерій Манна—Уїтні та кутовий критерій Фішера.

Результати та обговорення

У всіх пацієнтів контрольної групи когнітивні функції були не порушені (рис. 1). В основній групі лише 8,3 % пацієнтів через 4—12 тиж після симптоматичного COVID-19 мали когнітивні функції в межах норми. Через 6 міс частка пацієнтів із когнітивними порушеннями зменшилася до 71,4 %, через 12 міс — до 40,0 %.

У пацієнтів контрольної групи зареєстрували статистично значущо кращі когнітивні функції порівняно з основною групою в першій і другій точках спостереження ($p < 0,003$) (таблиця). Незважаючи на те, що через 12 міс після симптоматичного COVID-19 у пацієнтів із ХІМ когнітивні функції були гіршими, ніж у пацієнтів контрольної групи, різниця була статистично незначущою ($p > 0,05$). Середня оцінка за MoCA у пацієнтів контрольної групи становила ($26,8 \pm 2,2$) бала, тобто показники когнітивних функцій були в межах норми, тоді як у пацієнтів основної групи в трьох точках спостереження — від 20,9 до 25,3 бала, що відповідало ПКП.

В основній групі через 4—12 тиж більшість пацієнтів (76,7 %) мали ПКП, 15,0 % — виразні когнітивні порушення (рис. 2). Когнітивні функції були значно кращими ($p < 0,001$) через 6 і 12 міс після симптоматичного COVID-19. Частка пацієнтів із нормальними когнітивними функціями збільшилася до 28,6 та 60,0 % відповідно, тоді як частка пацієнтів із ПКП зменшилася до 65,3 % ($p > 0,05$) і 34,3 % ($p < 0,001$).

Як видно з рис. 2, частка пацієнтів із ПКП зменшилася переважно за рахунок збільшення частки пацієнтів із нормальними когнітивними функціями

Т а б л и ц я

Результати тесту МоСА у пацієнтів основної та контрольної групи

| Група пацієнтів | M/Me (LQ; UQ) | Статистичні відмінності від контрольної групи |
|-----------------------|------------------------|---|
| Контрольна група | 26,8/27,0 (26,0; 28,0) | — |
| <i>Основна група:</i> | | |
| • через 4—12 тиж | 20,9/21,0 (18,5; 24,0) | p < 0,001 |
| • через 6 міс | 23,3/24,0 (21,0; 26,0) | p < 0,003 |
| • через 12 міс | 25,3/26,0 (23,0; 28,0) | p > 0,05 |

Примітка. M — середнє арифметичне значення; Me — медіана; LQ — нижній квартиль; UQ — верхній квартиль.

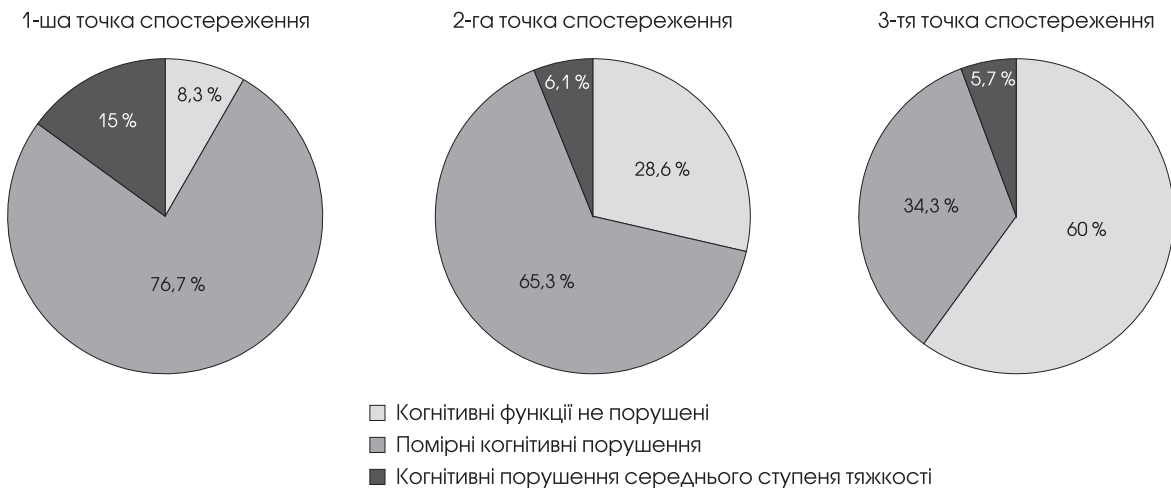


Рис. 2. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів основної групи через 4—12 тиж, 6 і 12 міс після COVID-19

як через 6 міс після симптоматичного COVID-19, так і через 12 міс.

Найгірша оцінка за результатами тесту МоСА в основній групі через 4—12 тиж після COVID-19 становила 10 балів, через 6 — 13 балів, через 12 міс — 14 балів. У групі обстежених пацієнтів із ХІМ не було осіб із виразними когнітивними порушеннями (0—9 балів за тестом МоСА).

Висновки

Симптоматичний COVID-19 погіршив когнітивні функції в 91,7 % пацієнтів із ХІМ, але в більшості із цих пацієнтів зареєстровано тенденцію до поліпшення когнітивних функцій. Через рік після COVID-19 лише 40,0 % пацієнтів із ХІМ мали порушені когнітивні функції.

Через 4—12 тиж після симптоматичного COVID-19 нормальні когнітивні функції мали лише 8,3 % пацієнтів із ХІМ, через півроку — 28,6 %, через рік — 60,0 %. Отримані дані свідчать про те, що когнітивні функції в пацієнтів із ХІМ інтенсивно відновлюються протягом першого року після симптоматичного COVID-19.

У пацієнтів із ХІМ через 4—12 тиж після симптоматичного COVID-19 когнітивні функції були знижені до рівня помірних когнітивних порушень у 15,0 % випадків, через рік — у 5,7 % (p > 0,05). В основній групі частка пацієнтів із когнітивними порушеннями становила 76,7 % через 4—12 тиж після симптоматичного COVID-19 та зменшувалася до 65,3 % через 6 міс (p > 0,05) і до 34,3 % — через 12 міс (p < 0,001).

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Benveniste H, Nedergaard M. Cerebral small vessel disease: A glymphopathy? *Curr Opin Neurobiol.* 2022 Feb;72:15-21. doi: 10.1016/j.conb.2021.07.006.
2. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
3. Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med.* 2020;9(5):1417. doi: 10.3390/jcm9051417.
4. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009 Feb;8(2):165-74. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4.
5. Hsu JL, Fan YC, Huang YL, Wang J, Chen WH, Chiu HC, Bai CH. Improved predictive ability of the Montreal Cognitive Assessment for diagnosing dementia in a community-based study. *Alzheimers Res Ther.* 2015 Nov 9;7(1):69. doi: 10.1186/s13195-015-0156-8.
6. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, Zhang JH. (2018). Cerebral small vessel disease. *Cell Transplant.* 2018 Dec;27(12):1711-1722. doi: 10.1177/0963689718795148.
7. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

M.O. MYKHAILICHENKO

University Clinic of the Bogomolets National Medical University, Kyiv

Features of cognitive functions recovery dynamics in patients with chronic cerebral ischemia after COVID-19

Objective — to investigate the prevalence and severity of cognitive impairments in patients with chronic cerebral ischemia (CCI) following symptomatic COVID-19.

Materials and methods. Sixty patients with CCI who had recovered from symptomatic COVID-19 (the main group) and forty patients with CCI without a history of symptomatic COVID-19 (the control group) were examined. The average age of patients in the main group was (62.4 ± 9.0) years, while the average age in the control group was (58.0 ± 9.4) years. Patients in the main group were examined at three time points: 4—12 weeks after symptomatic COVID-19 (first point), and 6 and 12 months post-infection (second and third points). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used to assess the presence and severity of cognitive impairments.

Results. All patients in the control group exhibited intact cognitive functions. In contrast, only 8.3 % of patients with CCI had cognitive functions within normal limits 4—12 weeks after symptomatic COVID-19, while 76.7 % had mild cognitive impairments (MCI), and 15.0 % exhibited significant cognitive impairments. Cognitive functions showed significant improvement ($p < 0.001$) at 6 and 12 months post-COVID-19. The proportion of patients with normal cognitive functions increased to 28.6 and 60.0 %, respectively, while the proportion of patients with MCI decreased to 65.3 % ($p > 0.05$) and 34.3 % ($p < 0.001$).

Conclusions. Symptomatic COVID-19 adversely affected cognitive functions in 91.7 % of patients with CCI, but most of these patients showed a trend toward improvement. One year post-COVID-19, only 40.0 % of patients with CCI still exhibited cognitive impairments. These findings suggest that cognitive functions in patients with CCI significantly recover during the first year following symptomatic COVID-19.

Keywords: chronic cerebral ischemia, COVID-19, cognitive impairments, Montreal Cognitive Assessment.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Михайліченко М.О. Особливості динаміки відновлення когнітивних порушень у пацієнтів із хронічною ішемією мозку після перенесеного COVID-19. Український неврологічний журнал. 2024;2-3:24-27. doi: 10.30978/UNJ2024-2-3-24.

Mykhailichenko MO (Features of cognitive functions recovery dynamics in patients with chronic cerebral ischemia after COVID-19). *Ukrainian Neurological Journal.* 2024;2-3:24-27. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-2-3-24>. Urkainian.



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

Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery
and Neurology, Uzhhorod National University

Recurrence rate of glioblastoma and role of extent of resection: a retrospective study

Objective — to assess the recurrence rate of surgically treated glioblastoma (GBM) and its correlation with various factors, including the extent of resection (EOR), in a cohort of 120 patients. The role of EOR as a prognostic factor in recurrence will be investigated as part of this analysis.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of 120 patients diagnosed with Wild-type Isocitrate Dehydrogenase (IDH) GBM multiforme, aged 18 years and above, who underwent surgical intervention at Uzhhorod Regional Neurosurgical Center between 2010 and 2020. These patients were subsequently treated with chemoradiotherapy. Our study aimed to investigate the recurrence rate and the impact of EOR on recurrence and overall survival in glioblastoma. The follow-up period for these patients ranged from 2 to 144 months, with a median follow-up duration of 36 months post-surgical resection. We employed the Chi-square test to assess the relationship and association between EOR and recurrence as well as overall survival variables, considering a statistically significant p-value of 0.05 or below.

Results. In our study comprising 120 cases, with 62 % being male (n = 74) and 38 % female (n = 46). On average, patients with glioblastoma survived for 14 months. The median survival time after partial and subtotal resection was 6 and 12 months, respectively, while patients who underwent gross total resection (GTR) had a median survival duration of 16 months. Regarding extent of resection (EOR), 56 % of patients had GTR (n = 67), 29 % had subtotal resection (STR) (n = 35), and 15 % had partial resection (PR) (n = 18). Throughout the follow-up period, approximately 86 % of patients had deceased since surgery (n = 103), while 14 % (n = 17) remained under follow-up. Notably, a significant association was observed between overall survival and EOR(%) (χ^2 (2) = 8.752, p < 0.05). The recurrence rate in our study, observed post-hospital discharge during a follow-up period ranging from 2 to 144 months (median 36 months), was approximately 39 % (n = 47) among patients who underwent surgical resection for glioblastoma. However, upon multivariate analysis, we found no association between resection type and EOR(%) (χ^2 (2) = 2.563, p = 0.278), with the majority of patients across all three EOR groups showing no recurrence.

Conclusions. Glioblastoma patients derive significant benefit from comprehensive treatment strategies, which typically involve maximal safe tumor resection followed by adjuvant therapy to improve overall survival outcomes. While maximal resection of the tumor is often pursued, our study did not find a significant association between the extent of resection and recurrence rates.

Keywords: glioblastoma, recurrence, extent of resection, overall survival.

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common malignant primary brain tumour in adults [8]. At present, there is no widely agreed-upon treatment plan that includes medication, surgery, or radiation for the management of GBM [18].

Extensive studies conducted in the field of neuro-oncology have shown a clear link between a greater

extent of resection (EOR) and better survival outcomes in patients newly diagnosed with GBM, research have shown that survival rates have increased gradually, ranging from 78 to 98 % [13, 17].

Only surgical resection has been linked to an increase in the median survival of GBM patients to 6 months. Combining surgical resection with radiation treatment significantly increases 12-month survival rates. Due to GBM's invasive characteristics,

Стаття надійшла до редакції 10 червня 2024 р.

the combination of radiation treatment and chemotherapy has shown additional improvements in survival rates. An important development is the implementation of concurrent chemotherapy with temozolomide (TMZ) after surgical removal of the tumour and radiation therapy. This has resulted in a considerable improvement in survival rates, with patients living for an average of 14.6 months [7].

A study published in the Journal of Neuro-Oncology has found that patients with GBM who underwent gross total resection (GTR) had a median overall survival (OS) of 18.9 months. These results highlight the impact of various factors, such as the extent of resection, on the recurrence rates of GBM. Nevertheless, the rate of recurrence among patients who had GTR was seen to be 67.7 % [10].

Objective — to assess the recurrence rate of surgically treated glioblastoma (GBM) and its correlation with various factors, including the extent of resection (EOR), in a cohort of 120 patients. The role of EOR as a prognostic factor in recurrence will be investigated as part of this analysis.

Materials and methods

Patients and methods

At the Regional Center for Neurosurgery and Neurology in Uzhhorod, Ukraine, a retrospective analysis was conducted on 120 consecutive patients diagnosed with glioblastoma who underwent surgical intervention between January 1, 2010, and December 31, 2020. Follow-up data were collected until January 1, 2022. Patient inclusion criteria encompassed an age of at least 18 years, a radiological and histopathological diagnosis of glioblastoma, and being IDH wild type. Additionally, patients were required to undergo post-operative brain MRI within 72 hours after surgery. Volumetric analysis of gadolinium-enhanced T1 MRI scans was performed both pre- and post-operatively to ascertain the extent of EOR. EOR was categorized as Partial Resection (PR) if less than 70 % of the tumor volume was removed, sub-total resection (STR) if 70—95 % of the tumor volume was excised, and GTR if more than 95 % of the tumor volume was resected. The relationship and association between EOR and variables such as recurrence and OS were assessed using the Chi-square test, with a significance level set at a p value of 0.05 or below.

Results

In this study, data from 120 retrospective cases were meticulously evaluated, with thorough analysis, comparison, and assessment of the findings.

Descriptive statistics

Surgical Resection and Survival

Following the volumetric analysis of GBM tumor volume both pre-operatively and post-operatively, it was observed that approximately 56 % of patients

Table 1
EOR(%) and survival

| | f | % |
|-------------------------|-----|------|
| <i>EOR(%)</i> | | |
| GTR | 67 | 55.8 |
| STR | 35 | 29.2 |
| PR | 18 | 15 |
| <i>Overall survival</i> | | |
| Dead | 103 | 85.8 |
| Alive | 17 | 14.2 |

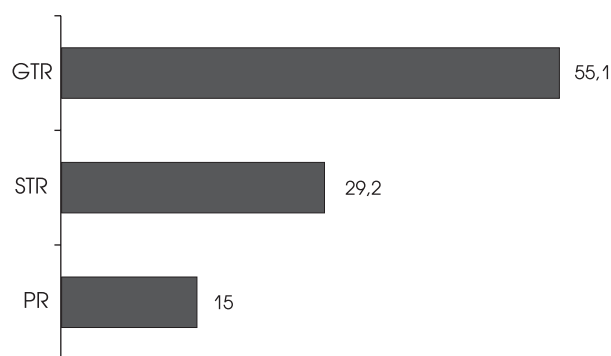


Fig. 1. Levels of EOR(%)

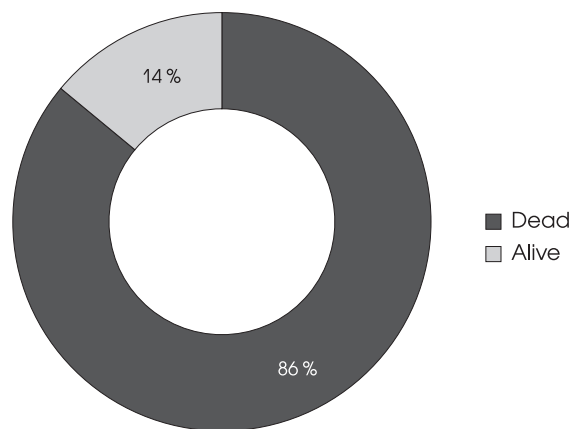


Fig. 2. Levels of EOR(%)

achieved GTR (n = 67), while nearly 29 % underwent STR (n = 35), and the remaining 15 % underwent partial resection (PR) (n = 18) (Table 1 and Fig. 1).

Throughout the follow-up period, it was noted that approximately 86 % of patients had succumbed since undergoing surgery (n = 103), leaving 14 % (n = 17) of patients still under observation (Table 1 and Fig. 2).

Recurrence

In this study, following discharge from the hospital, patients were monitored for a duration ranging from 2 to 144 months (with a median follow-up of 36 months). It was observed that approximately 39 % of patients

Table 2
Recurrence after surgical removal

| | f | % |
|------------------|----|------|
| Recurrence — YES | 47 | 39.2 |
| Recurrence — NO | 73 | 60.8 |

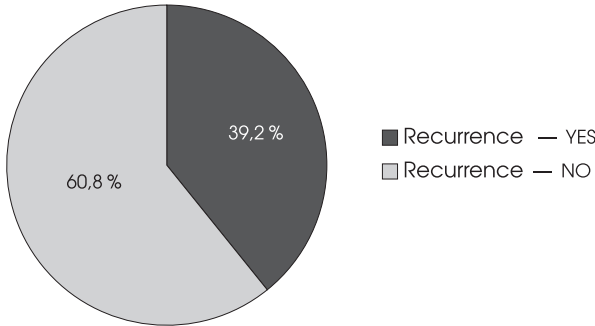


Fig. 3. Recurrence after surgical removal

(n = 47) who underwent surgical resection experienced recurrence in GBM patients (Table 2 and Fig. 3).

Multivariate Analysis

EOR Relationship with Overall Survival

A notable association was observed between OS and EOR ($\chi^2(2) = 8.752, p < 0.05$). Among patients who underwent GTR, approximately 22 % were found to be alive (n = 15). In contrast, only about 6 % of patients who underwent Subtotal Resection were alive (n = 2). Interestingly, all patients who underwent Partial Resection were deceased (100 %, n = 18). These findings underscore the significantly higher chances of survival associated with GTR compared to STR or PR (Table 3 and Fig. 4).

EOR Relationship with Recurrence

No significant association was identified between the type of resection and EOR ($\chi^2(2) = 2.563, p = 0.278$). It is noteworthy that the majority of patients across all three EOR groups did not experience recurrence (Table 4 and Fig. 5).

Discussion

In our investigation, we have delineated the median survival duration subsequent to GBM excision. Notably, our analysis underscores the impact of surgical resection extent on post-operative survival rates. Surprisingly, while recurrence rates did not demonstrate a direct correlation with median survival duration post-surgery, a significant association between the EOR and OS was observed.

Extensive studies have affirmed the substantial predictive value of EOR in determining survival outcomes. Notably, the rates of total tumor resection for GBM, characterized by its infiltrative nature, have been reported to range from 17.4 % to 40.0 %. Despite

Table 3
Chi-Square Test between Overall Survival and EOR

| | | EOR | | | | |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | GTR | STR | PR | Total | |
| Overall Survival | Dead | Count | 52 | 33 | 18 | 103 |
| | | % | 77.6 | 94.3 | 100.0 | 85.8 |
| | Alive | Count | 15 | 2 | 0 | 17 |
| | | % | 22.4 | 5.7 | 0.0 | 14.2 |
| Total | | Count | 67 | 35 | 18 | 120 |
| | | % | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|--------------------|-------|----|-----------------------------------|
| Pearson Chi-Square | 8.752 | 2 | 0.013 |

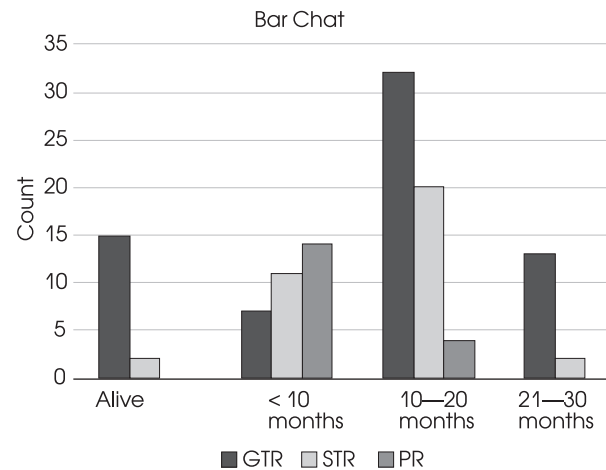


Fig. 4. Overall survival with EOR(%)

the recognition of multiple variables influencing EOR in clinical practice, empirical evidence supporting these factors remains elusive in the existing literature [8].

Through comprehensive analysis of pre-operative and post-operative volumetric data of GBM volume, we identified distinct categories of EOR in our patient cohort. Specifically, our findings revealed that 56 % of patients underwent GTR (n = 67), 29 % underwent STR (n = 35), and 15 % underwent PR (n = 18). The range of resection percentages spanned from 40.12 % to 99.87 %, with a median of 95.74 % (mean — 89.45 %, standard deviation — 13.39 %). These results underscore the efficacy of surgical interventions aimed at achieving complete excision of advancing IDH wild-type GBM. Notably, while debulking procedures appear safe for the management of rare IDH wild-type non-enhancing glioblastoma, their efficacy in improving survival outcomes remains unsubstantiated [4].

Optimal management of patients diagnosed with GBM necessitates a multidisciplinary approach

Table 4
Chi-Square Test Recurrence and EOR

| | | EOR | | | Total | |
|------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | GTR | STR | PR | | |
| Recurrence | Not recurrence | Count | 39 | 20 | 14 | 73 |
| | | % | 58.2 | 57.1 | 77.8 | 60.8 |
| Recurrence | Recurrence | Count | 28 | 15 | 4 | 47 |
| | | % | 41.8 | 42.9 | 22.2 | 39.2 |
| Total | | Count | 67 | 35 | 18 | 120 |
| | | % | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|--------------------|-------|----|-----------------------------------|
| Pearson Chi-Square | 2.563 | 2 | 0.278 |

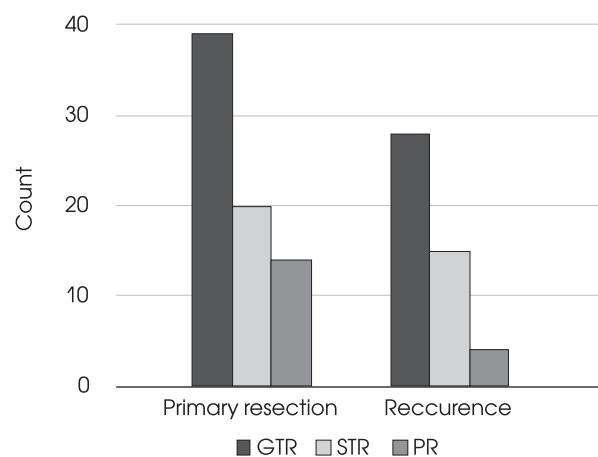


Fig. 5. Recurrence with EOR(%)

involving a team of specialized professionals. Extensive research underscores the significance of complete resection as an independent prognostic factor associated with favorable clinical outcomes. The concept of GTR continues to evolve within the medical community. Recent studies have proposed various enhancement cutoffs to define gross total resection, including thresholds such as 100 % [1, 11, 14, 16], 96 % [2], and 97 % [6, 15]. These advancements in defining resection criteria contribute to the ongoing refinement of surgical strategies aimed at enhancing patient prognosis and treatment efficacy.

N. Sanai et al. [18] demonstrated that patients with GBM who underwent complete removal of contrast-enhanced tumors exhibited superior outcomes compared to those with only 98 % reduction in tumor visibility enhancement. Additionally, their study revealed that resection rates exceeding 78 % were associated with a survival benefit among a cohort of 500 patients with GBM [18]. These findings underscore the importance of achieving high resection rates to improve clinical outcomes in GBM patients.

Advancements in the surgical management of GBM have led to a personalized and multimodal approach. Integration of advanced imaging techniques, refined surgical equipment, and meticulous intraoperative monitoring has significantly enhanced tumor resection while minimizing damage to surrounding brain tissue [5].

The consensus in current literature advocates for maximal safe surgical resection as the preferred approach [3, 19]. However, the debate surrounding the impact of PR on survival persists [9, 12]. Evidence suggests that significant resection is necessary to exert a substantial influence on survival outcomes.

From our study, it is evident that patients who underwent GTR had a significantly higher survival rate, with 22 % of them still alive ($n = 15$). Conversely, only 6 % of patients who underwent STR were still alive ($n = 2$), and all patients who underwent PR had deceased. The differences in median survival times were statistically significant between GTR (median survival time — 16 months) and STR (median survival time — 12 months) ($\chi^2 = 11.120$, $p < 0.01$). Furthermore, GTR exhibited a significantly longer median survival time compared to PR (median survival time — 6 months; $\chi^2 = 47.929$, $p < 0.001$), and STR also showed a significantly longer survival time compared to PR ($\chi^2 = 18.613$, $p < 0.001$). These findings highlight the importance of achieving GTR for maximizing patient survival outcomes. Additionally, the statistically significant relationship between OS and EOR% further emphasizes the impact of surgical resection completeness on patient prognosis ($\chi^2(2) = 8.752$, $p < 0.05$).

The recurrence rate of GBM varies considerably based on several factors, including the extent of surgical resection. Research published in the Journal of Neuro-Oncology indicates that patients who underwent GTR a median OS of 18.9 months. However, the recurrence incidence for these patients was reported to be 67.7 % [10]. Conversely, patients who underwent maximal safe resection exhibited a median OS of 15.2 months, as per findings published in the Journal of Neurosurgery. In this study, individuals who underwent gross complete resection experienced a recurrence incidence of 77.8 % [10]. These findings underscore the complexity of managing GBM and highlight the need for further research to optimize treatment strategies and improve patient outcomes.

The research indicates that patients with glioblastoma who underwent STR experienced a median OS of 11.2 months. Moreover, the recurrence incidence for patients who underwent STR was reported to be 90.9 % [13]. These findings emphasize the challenges associated with managing glioblastoma and highlight the importance of exploring strategies to improve treatment outcomes and reduce recurrence rates.

In our study, we observed a recurrence rate of 39 % ($n = 47$) among GBM patients who underwent surgical resection, with patients being followed for a median

of 36 months after hospital discharge. Interestingly, our analysis did not reveal a significant correlation between the type of resection and extent of resection percentage (EOR%) ($\chi^2 (2) = 2.563, p = 0.278$). Notably, there was a lack of recurrence observed across all three EOR groups (Fig. 5). These findings underscore the complex nature of GBM recurrence and highlight the need for further investigation into factors influencing tumor recurrence post-surgical resection.

Limitation

While our retrospective study provides valuable insights, it is important to acknowledge its limitations, including a small sample size and potential selection bias inherent in cohort studies. The requirement for pre- and post-operative tests for volumetric analysis may have led to the exclusion of certain glioblastoma patients from our study cohort. Additionally, the lack of routine measurement of EOR with postoperative MRI at our hospital may have impacted the accuracy of our findings. Moving forward, larger and more representative studies involving comparative imaging

techniques are warranted to validate our findings and provide a more comprehensive understanding of the relationship between EOR and clinical outcomes in glioblastoma patients.

Conclusions

The treatment of glioblastoma necessitates comprehensive therapeutic strategies, including maximal safe resection coupled with adjuvant therapy, to enhance OS rates. Despite the maximal resection of tumors, our study revealed no significant association between the extent of resection and recurrence, with only 14 % of patients surviving. These findings underscore the complexity of managing GBM and highlight the need for further research to elucidate factors influencing recurrence and survival outcomes. Nonetheless, our study provides valuable insights that may guide treatment decisions regarding extent of resection and adjuvant therapy, aid in identifying patients at higher risk of recurrence, and inform postoperative surveillance imaging protocols for individuals with GBM.

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

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

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

No conflict of interests.

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.

References

- Beiko J, Suki D, Hess KR, Fox BD, Cheung V, Cabral M, et al. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro Oncol.* 2014 Jan;16(1):81-91. doi: 10.1093/neuonc/not159.
- Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *J Neurosurg.* 2012 Dec;117(6):1032-8. doi: 10.3171/2012.9.JNS12504.
- Brem SS, Bierman PJ, Brem H, Butowski N, Chamberlain MC, Chiocca EA, et al. Central Nervous System Cancers. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011 Apr;9(4):352-400. doi: 10.6004/jnccn.2011.0036.
- Cahill DP. Extent of Resection of Glioblastoma. *Neurosurg Clin N Am.* 2021 Jan;32(1):23-29. doi: 10.1016/j.nec.2020.09.006.
- 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):155-159. doi: 10.22141/2224-0713.19.5.2023.1015.
- Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. Glioblastoma: a literature review. *International Neurological Journal.* 2023;18(8):32-37. doi: 10.22141/2224-0713.18.8.2022.987.
- 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):345-354. doi: 10.3889/oamjms.2022.8970.
- Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. Role of extent of resection on the survival of glioblastoma multiforme: A monocentric retrospective study. *Romanian Neurosurgery.* 2023;37(2):190-197. <https://doi.org/10.33962/roneuro-2023-034>.
- Hart MG, Metcalfe SE, Grant R, Grant GR, Solyom EF, Grosset DG. Biopsy versus resection for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jun 6;6(6):CD002034. doi: 10.1002/14651858.CD002034.pub2.
- Ius T, Isola M, Budai R, et al. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients. *J Neurosurg.* 2012 Dec;117(6):1039-52. doi: 10.3171/2012.8.JNS12393.
- Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Ninkkrah G, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol.* 2013 Dec;24(12):3117-23. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419367328>.
- Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, Ostertag CB. Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 1993 May;78(5):762-6. doi: 10.3171/jns.1993.78.5.0762.
- Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190-8. doi: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.
- Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: *Neuro Oncol.* 2004 Jul;6(3):227-35. doi: 10.1215/S1152851703000620.
- Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, Bina R, Wilson JR, Coons SW, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *J Neurosurg.* 2014 Apr;120(4):846-53. doi: 10.3171/2013.12.JNS13184.
- Pessina F, Navarria P, Cozzi L, Ascolese AM, Simonelli M, Santoro A, et al. Maximize surgical resection beyond contrast-enhancing boundaries in newly diagnosed glioblastoma multiforme: is it useful

- and safe? A single institution retrospective experience. *J Neurooncol.* 2017 Oct;135(1):129-139. doi: 10.1007/s11060-017-2559-9.
17. Sanai N, Berger MS. Operative Techniques for Gliomas and the Value of Extent of Resection. *Neurotherapeutics.* 2009 Jul;6(3):478-86. PMID: 19560738. PMCID: PMC5084184.
18. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011 Jul;115(1):3-8. doi: 10.3171/2011.2.jns10998.
19. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008 Jul 31;359(5):492-507. doi: 10.1056/NEJMra0708126.

Д. ЧАУЛАГАІН, В.І. СМОЛАНКА, А.В. СМОЛАНКА, Т. ГАВРИЛІВ

Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології
Ужгородського національного університету

Частота рецидивів гліобластоми та роль обсягу резекції: ретроспективне дослідження

Мета роботи — оцінити частоту рецидивів хірургічно вилікуваної гліобластоми (ГБМ) та її кореляції з різними факторами, включаючи ступінь резекції (EOR), у когорті зі 120 пацієнтів. У рамках цього аналізу досліджено роль ПНП як прогностичного фактора рецидиву.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз даних 120 пацієнтів із діагнозом мультиформна гліобластома (ГБМ) ізотитратдегідрогенази дикого типу (ІЗД) віком понад 18 років, яким проведено оперативне втручання в Ужгородському обласному нейрохірургічному центрі в 2010—2020 рр. і хіміопроменеву терапію. Вивчали частоту рецидивів і вплив обсягу резекції (ОР) на рецидив та загальну виживаність. Період спостереження після хірургічної резекції становив від 2 до 144 міс (середня тривалість спостереження — 36 міс). Застосовували тест χ^2 , щоб оцінити зв'язок між ОР і рецидивом та показниками виживаності. Статистично значущим вважали значення $p < 0,05$.

Результати. Серед пацієнтів було 74 (62 %) чоловіки та 46 (38 %) жінок. Розподіл за ОР був таким: 67 (56 %) пацієнтам проведено тотальну резекцію, 35 (29 %) — субтотальну резекцію, 18 (15 %) — часткову резекцію. Середня виживаність пацієнтів із ГБМ становила 14 міс, зокрема після часткової та субтотальної резекції — 6 і 12 міс відповідно, після тотальної резекції — 16 міс. Протягом усього періоду спостереження 103 (86 %) пацієнти померли після операції, а 17 (14 %) — залишалися під спостереженням. Установлено значний зв'язок між загальною виживаністю та ОР ($\chi^2(2) = 8,752$; $p < 0,05$). Частота рецидивів після виписки з лікарні впродовж періоду спостереження від 2 до 144 міс (медіана — 36 міс) становила 39 %. Однак за результатами багатofакторного аналізу не виявлено зв'язку між типом резекції та ОР ($\chi^2(2) = 2,563$; $p = 0,278$). У більшості пацієнтів у трьох групах, виділених за ОР, не було рецидивів.

Висновки. Пацієнти з ГБМ отримують значну користь від комплексних стратегій лікування, які зазвичай передбачають максимально безпечну резекцію пухлини й проведення ад'ювантної терапії для поліпшення загальних результатів виживання. Хоча часто намагаються досягти максимальної резекції пухлини, наше дослідження не виявило суттєвого зв'язку між ОР та частотою рецидивів.

Ключові слова: гліобластома, рецидив, обсяг резекції, загальна виживаність.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Chaulagain D, Smolanka VI, Smolanka AV, Havryliv T. Recurrence rate of glioblastoma and role of extent of resection: a retrospective study. *Український неврологічний журнал.* 2024;2-3:28-33. doi: 10.30978/UNJ2024-2-3-28.

Chaulagain D, Smolanka VI, Smolanka AV, Havryliv T. Recurrence rate of glioblastoma and role of extent of resection: a retrospective study. *Ukrainian Neurological Journal.* 2024;2-3:28-33. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-2-3-28>. Ukrainian.

С.Г. СОВА¹, М.М. ОРОС², Н.І. ФІСТЕП²¹Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ²Ужгородський національний університет

Пухлини головного мозку (гліобластома): аналіз чинників, що впливають на результат оперативного лікування

Гліобластома (ГБМ) є найбільш поширеною та найагресивнішою формою пухлин головного мозку, яка відноситься до астроцитом з несприятливим прогнозом і становить близько 52 % первинних і до 20 % інтракраніальних пухлин мозку. Радикальне нейрохірургічне втручання сьогодні визнається найбільш ефективним методом лікування цього різновиду онкологічної патології. Дослідження в галузі оптимізації технік оперативного втручання, визначення факторів, що впливають на обсяг резекції, ідентифікація ризиків несприятливого прогнозу, а також розвитку інтра- й постопераційних ускладнень залишаються пріоритетними напрямками сучасної нейроонкології та визначають тривалість і якість життя хворих на ГБМ.

У представленому дослідженні ретроспективно проаналізовано 118 медичних карт стаціонарних дорослих пацієнтів, які проходили лікування в період з 2010 до 2020 р. з приводу ГБМ. Метою дослідження було збільшення виживаності хворих на ГБМ під час та після її оперативного лікування шляхом визначення оптимального обсягу резекції (ОР). Для аналізу даних та їхніх зв'язків використовували методи описової статистики, багатофакторного аналізу, а також регресійні моделі Кокса, аналіз виживаності за Капланом—Меєром та метод логістичної регресії із застосуванням пакетів статистичних програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics Grad Pack 29.0 BASE та EZR v. 1.50 (R statistical software version 4.0, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія) з прийнятим критичним рівнем значущості $p < 0,05$. Результати проведених досліджень виявили значний зв'язок між ОР і виживаністю хворих, при цьому тотальна резекція (ТР) корелювала з найвищими показниками виживаності у цих пацієнтів. Стать і вік не виявили істотного впливу, тоді як об'єм пухлини, перед- та післяопераційний індекс Карновського (К), а також супутня ад'ювантна терапія були визначені як вагомні прогностичні чинники покращення прогнозу. Практичне значення отриманих в роботі результатів підкреслюють важливість максимізації ОР, використання інтраопераційних інструментів і надання пріоритету хірургічним операціям для пацієнтів з ГБМ, а впровадження цих результатів в практику Ужгородського обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології покращить ефективність лікування пацієнтів, хворих на ГБМ, та збільшить показники їхньої виживаності.

Ключові слова: обсяг резекції, гліобластома, хірургічне лікування, тотальна резекція, субтотальна резекція, часткова резекція, якість життя, виживаність.

Гліобластома (ГБМ) — це пухлина головного мозку, яка виникає з астроцитів, «опорної або адгезивної тканини» мозку. До цих пухлин відносять широкий спектр найагресивніших новоутворень головного мозку, які важко піддаються лікуванню та мають найбільш несприятливий прогноз щодо виживаності хворих. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), гліобластома, також відома як астроцитом IV ступеня за

класифікацією ВООЗ, є найпоширенішою первинною пухлиною головного мозку (60—75 % від усіх астроцитарних пухлин і 15 % від усіх злоякісних пухлин головного мозку) [3].

Хірургічне лікування ГБМ є складним і суперечливим [7]. Незважаючи на прогрес хірургічних і радіаційних технологій, а також індивідуалізований терапевтичний підхід, очікувана тривалість життя пацієнтів із діагнозом ГБМ істотно не змінюється. При цьому реакція хворих на лікування дуже відрізняється. Нині ступінь складності необхідного

Стаття надійшла до редакції 28 червня 2024 р.

втручання та важкість ураження головного мозку при ГБМ продовжують встановлювати суб'єктивно, спираючись на досвід та кваліфікацію хірурга класифікувати необхідну операцію на «повну» або «неповну», замість того, щоб використовувати розташування та розмір пухлини для визначення обсягу резекції. Через суб'єктивний характер оцінок і ймовірність того, що вони ґрунтуються на недостатніх наукових даних, хірурги можуть виконувати втручання в недостатньому об'ємі або переоцінювати його ефективність [5]. Тому сьогодні видається найбільш актуальним якомога точніше визначення необхідного об'єму хірургічної резекції пухлини задля покращення прогнозу виживаності хворих на ГБМ та покращення якості їхнього життя. Крім цього, операція є «золотим» стандартом поліпшення початкового неврологічного стану пацієнта внаслідок точної резекції та декомпресії, а також подальшого проведення ад'ювантної терапії, зокрема циторедуктивної хірургії. Згідно з літературними даними, якщо хірургічна резекція перевищує 98 % об'єму пухлини, тривалість виживаності таких хворих знаходиться в діапазоні від 52 до 86 тиж, а якщо менше 98 %, то цей діапазон зменшується і становить від 35 до 64 тиж [1, 2].

На прогноз пацієнтів із ГБМ впливають різні чинники (вік, розташування пухлини, її об'єм, обсяг резекції (ОР), ад'ювантна терапія тощо). Хірургічна резекція і роль нейрохірургів є основоположними в лікуванні ГБМ, що є складним завданням через специфічні особливості та біологічні властивості цих пухлин [5, 6].

Мета роботи — збільшення виживаності хворих на ГБМ під час та після її оперативного лікування шляхом визначення оптимального обсягу резекції.

Матеріали та методи

Дані отримані з медичних карт 118 стаціонарних хворих, прооперованих за період з 2010 до 2020 р. з приводу ГБМ головного мозку в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології (м. Ужгород). Для аналізу даних та їхніх зв'язків використовували методи описової статистики, багатофакторного аналізу, а також регресійні моделі Кокса, аналіз виживаності за Капланом—Мейером та метод логістичної регресії із застосуванням пакетів статистичних програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics Grad Pack 29.0 BASE та EZR v. 1.50 (R statistical software version 4.0, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія) з прийнятим критичним рівнем значущості $p < 0,05$.

Результати

Вік пацієнтів коливався від 25 до 70 років і в середньому складав 51 рік ($Me = 49,8$; $\sigma = 10,3$). Оперувались ГБМ величиною від 0,6 до 163,8 мм³, середній об'єм — 25,7 мм³ ($Me = 38,3$; $\sigma = 34,9$). Післяопераційний об'єм пухлин знаходився у межах від 0,003 до 80,46 мм³ і в середньому склав

0,9 мм³ ($Me = 5,1$; $\sigma = 11,0$). Обсяг резекції (ОР) коливався від 40,1 до 99,9 % об'єму пухлини і в середньому складав 95,74 % ($Me = 89,5$; $\sigma = 13,4$). Середня тривалість виживаності пацієнтів після тотальної резекції (ТР) становила 16 міс ($Me = 12,4$; $\sigma = 8,4$). Середній час виживаності пацієнтів після субтотальної резекції становив 12 міс ($Me = 11,6$; $\sigma = 5,5$), а середній час виживаності хворих на ГБМ після часткової резекції складав 6 міс ($Me = 6,1$; $\sigma = 3,9$).

За допомогою багатофакторного аналізу досліджено зв'язки між різними факторами та ОР ГБМ. Так, стать не була суттєво пов'язана з ОР, оскільки пацієнтам як чоловічої, так і жіночої статі переважно виконували ТР. Не виявлено також значного зв'язку між віком і ОР, оскільки в більшості вікових груп також проводилась ТР. Локалізація пухлин теж не мала значущого зв'язку з ОР. При цьому виявлений значний зв'язок між передопераційним об'ємом пухлини та ОР, який свідчив про те, що більший об'єм пухлини з більшою ймовірністю призведе до субтотальної резекції (СТР) або часткової резекції (ЧР).

Крім того, як передопераційний, так і післяопераційний показники індексу Карновського (ІК) мали значний зв'язок з ОР, що свідчило про вплив важкості вихідного клінічного стану пацієнта на вибір об'єму оперативного втручання: чим нижче був показник ІК тим частіше виконувалась ТР. Не виявлено значущого зв'язку між статусом первинної та вторинної мультиформної ГБМ та ОР, але встановлений значний зв'язок між прийомом ад'ювантної (хіміопроменевої) терапії та ОР, причому більша частка пацієнтів, яким проводили ТР або СТР, отримували таку терапію на відміну від тих, кому виконано ЧР.

Рівень ускладнень після хірургічного втручання був суттєво пов'язаний з ОР. Більшу частоту ускладнень зареєстровано у пацієнтів, які перенесли СТР. Крім того, виявлено значний зв'язок між виживаністю та ОР, при цьому проведення саме ТР було пов'язано з найвищими шансами на виживання. Не встановлено наявності зв'язку між рецидивами ГБМ та ОР.

Регресійний аналіз Кокса-1 проводився для визначення зв'язку тривалості виживаності пацієнтів та ОР. Омнібусний тест коефіцієнта моделі був значущим і становив $\chi^2(2) = 34,616$ ($p < 0,001$) та свідчив про те, що регресійна модель Кокса-1 значно краще, ніж нульова, демонструє значущу різницю співвідношення ризиків за трьома рівнями ОР (ТР, СТР, ЧР). Тотальну резекцію обрано як еталонну категорію для порівняння коефіцієнта небезпеки. В цій моделі коефіцієнти регресії передбачали небезпеку смерті як функцію ОР. Позитивне значення коефіцієнта вказувало на меншу виживаність хворих після СТР і ЧР порівняно з ТР, а ЧР асоціювалась з меншою виживаністю, порівняно з СТР ($B = 0,715$; $SE = 0,236$; $Wald = 40,266$; $OR = 2,043$;

Таблиця 1

Подія виживання залежно від обсягу резекції

| ОР | Кількість прооперованих хворих з ГБМ | Кількість померлих | Кількість тих, що вижили | % тих, що вижили |
|-------|--------------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------|
| ТР | 66 | 51 | 15 | 22,7 |
| СТР | 35 | 33 | 2 | 5,7 |
| ЧР | 16 | 16 | 0 | 0,0 |
| Разом | 117 | 100 | 17 | 14,5 |

$p < 0,001$). Пацієнти, яким було проведено ЧР, мали в 8,4 разу вищі шанси померти порівняно з хворими після ТР.

У регресійній моделі Кокса-2 використовувались інші змінні параметри. Омнібусний тест коефіцієнта моделі Кокса-2 також демонстрував значущість склавши $\chi^2(20) = 62,667$ ($p < 0,001$). Це означало, що регресійна модель Кокса-2 також значно краще, ніж нульова, описує різницю коефіцієнтів ризику незалежних змінних у моделі. Для ОР ТР використано як еталонну категорію. Результати показали, що пацієнти, яким проведено СТР, мали в 1,87 разу вище шанс померти порівняно з особами після ТР ($B = 0,624$; $SE = 0,312$; $Wald = 4,014$; $OR = 1,867$; $p < 0,05$). Пацієнти, яким проведено ЧР, у 3,4 разу частіше помирали порівняно з тими, кому виконувалась ТР ($B = 1,225$; $SE = 0,558$; $Wald = 4,822$; $OR = 3,403$; $p < 0,05$). Вік пацієнтів, локалізація пухлини, перед- та післяопераційний об'єм пухлини, а також її молекулярний профіль за результатами цього аналізу не впливали на загальну виживаність ($p > 0,05$). Важливо відзначити, що проведення хіміопроменевої ад'ювантної терапії демонструвало сильний негативний зв'язок з показником післяопераційної смертності. Пацієнти, які отримали хіміопроменеву терапію, мали у 10,87 (1/0,092) разу більше шансів вижити порівняно з тими, хто її не отримав ($B = -2,383$; $SE = 0,788$; $Wald = 9,412$; $OR = 0,092$; $p < 0,01$).

Аналіз за Капланом—Меєром також проводився для визначення виживаності хворих на ГБМ залежно від ОР (табл. 1). Встановлено, що 22,7 % пацієнтів, яким проведено ТР, залишилися живими ($n = 15$). Після СТР 5,7 % ($n = 2$) пацієнтів залишилися живими, тоді як усі пацієнти, яким виконано ЧР, померли. Попарні порівняння з використанням логарифмічного рангового тесту виявили значну різницю за медіаною виживаності між ТР і СТР — 16 міс ($\chi^2 = 11,120$; $p < 0,01$), між ТР і ЧР — 12 міс ($\chi^2 = 47,929$; $p < 0,001$), а між СТР і ЧР — 6 міс ($\chi^2 = 18,613$; $p < 0,001$) відповідно.

Враховуючи те, що розподіл обраних для аналізу факторів, таких як вік, стать, перед- та післяопераційний об'єм пухлини, індекс Карновського, проведення хіміорадіотерапії, показників виживаності, рецидивів та ускладнень не відповідав закону нормального розподілу, визначення сили їхніх

Таблиця 2

Кореляція ТР за Спірменом ($p, n = 66$)

| Фактори | ρ | p |
|----------------------------|--------|--------|
| Вік | -0,285 | < 0,01 |
| Стать | 0,093 | 0,314 |
| Передопераційний об'єм ГБМ | -0,069 | 0,453 |
| Післяопераційний об'єм ГБМ | -0,425 | < 0,01 |
| ІК > 80 доопераційний | 0,319 | < 0,01 |
| ІК > 80 післяопераційний | 0,489 | < 0,01 |
| Хіміопроменева терапія | 0,354 | < 0,01 |
| Виживаність | 0,137 | 0,135 |
| Загальна виживаність | 0,137 | 0,135 |
| Рецидив | 0,060 | 0,512 |
| Ускладнення | -0,282 | < 0,01 |

зв'язків проводилось за допомогою обрахування показника Спірмена (ρ) при $n = 66$ (табл. 2). Виявлено статистично значущий зворотній слабкий зв'язок післяопераційного об'єму пухлини з ТР ($\rho = -0,425$; $p < 0,01$), що відповідало призначенню методології ТР. Після- та передопераційний ІК, навпаки, характеризувався статистично значущим прямим слабким зв'язком з ТР ($\rho = 0,489$; $p < 0,001$), що свідчило про те, що пацієнтам з перед- та післяопераційним ІК > 80 частіше виконувалась ТР. Проведення хіміопроменевої терапії демонструвало статистично значущий прямий слабкий зв'язок з ТР ($\rho = +0,354$; $p < 0,01$) — пацієнтам, яким проводилась ТР, частіше призначалась хіміопроменева терапія. Частота розвитку ускладнень після операції мала статистично значущий зворотний слабкий зв'язок з ТР ($\rho = -0,282$; $p < 0,01$), що вказувало на їхній більш рідкий розвиток у тих, кому проводилась ТР. Кореляційні зв'язки між іншими показниками дослідження й ТР були статистично незначущими ($p > 0,05$).

Статистично значущого кореляційного зв'язку СТР з зазначеними вище факторами в представленому дослідженні виявлено не було ($p > 0,05$) (табл. 3).

У табл. 4 представлені значення кореляційних зв'язків між ЧР та іншими факторами, які

Таблиця 3
Кореляція СТР з іншими змінними (p, n = 35)

| Фактори | ρ | p |
|----------------------------|--------|---------|
| Вік | 0,174 | 0,057 |
| Стать | -0,135 | 0,141 |
| Передопераційний об'єм ГБМ | -0,191 | 0,382 |
| Післяопераційний об'єм ГБМ | 0,066 | 0,476 |
| ІК > 80 доопераційний | -0,040 | 0,663 |
| ІК > 80 післяопераційний | -0,122 | 0,183 |
| Хіміопроменева терапія | -0,101 | 0,272 |
| Загальна виживаність | 0,025 | 0,782 |
| Рецидив | 0,049 | 0,599 |
| Ускладнення | 0,109 | 0,237 |
| Рецидив | 0,049 | 0,599 |
| Ускладнення | 0,109 | < 0,237 |

аналізувались у цьому дослідженні (n = 16). Так, перед- та післяопераційний об'єм пухлини мали статистично значущий прямий слабкий зв'язок з ЧР: $\rho = +0,339$; $p < 0,001$ і $\rho = +0,508$; $p < 0,001$ відповідно, що свідчило про більші розміри пухлини у хворих як перед, так і після проведеної операції ЧР. Передопераційний ІК характеризувався статистично значущим зворотним слабким зв'язком з ЧР ($\rho = -0,392$; $p < 0,001$), а післяопераційний — статистично значущим зворотним помірним зв'язком з ЧР ($\rho = -0,525$; $p < 0,001$). Проведення хіміорадіотерапії асоціювалось зі статистично значущим зворотним зв'язком слабкої сили з ЧР ГБМ ($\rho = -0,363$; $p < 0,01$) і вказувало на зменшення частоти цього виду терапії у пацієнтів, прооперованих за методикою ЧР.

Статистичний метод логістичної регресії використовувалася нами для визначення впливу незалежних змінних факторів на результат ТР пухлини. Омнібусний тест моделі був значимим і склав $\chi^2 = 74$; $df = 2$ ($p < 0,001$), що вказувало на те, що ця модель підходить для опрацювання даних. Коефіцієнт детермінації Нагелкерке склав 0,619 і свідчив про те, що незалежні змінні в моделі пояснюють близько 62 % дисперсії і мають помірний або сильний вплив на результат ТР. У свою чергу тести Хосмера і Лемешоу, які використовуються для оцінки відповідності моделі, не виявились значущими ($\chi^2 = 10,514$; $df = 8$; $p = 0,231$), що також вказувало на високу відповідність моделі опрацьованим даним. Більше того, модель класифікувала 84,2 % випадків втручань правильно, що вказувало на її високу прогностичну спроможність. Таким чином, результати логістичного регресійного аналізу вказують на те, що незалежні змінні мають значний вплив на результат ТР, а обрана модель добре підходить для цих даних і має високу

Таблиця 4
Кореляція ЧР з іншими змінними (p, n = 16)

| Фактори | ρ | p |
|----------------------------|--------|--------|
| Вік | 0,174 | 0,057 |
| Стать | 0,043 | 0,639 |
| Передопераційний об'єм ГБМ | 0,339 | < 0,01 |
| Післяопераційний об'єм ГБМ | 0,508 | < 0,01 |
| ІК > 80 доопераційний | -0,392 | < 0,01 |
| ІК > 80 післяопераційний | -0,525 | < 0,01 |
| Хіміопроменева терапія | -0,363 | < 0,01 |
| Загальна виживаність | -0,223 | 0,457 |
| Рецидив | -0,146 | 0,112 |
| Ускладнення | 0,254 | 0,085 |
| Рецидив | -0,146 | 0,112 |
| Ускладнення | 0,254 | < 0,1 |

прогностичну значимість. Так, передопераційний об'єм пухлини більше 20 мм³ мав значний вплив на вибір ТР як найбільш оптимального методу оперативного лікування ГБМ ($B = 1,628$; $SE = 0,69$; $Wald = 5,929$; $OR = 5,094$; $p < 0,05$). У пацієнтів, які мали до операції об'єм пухлини від 50 до 100 мм³, у 6,5 разів була більша ймовірність виконання ТР, ніж у тих, хто мав об'єм, менший за 50 мм³. Пацієнти, у яких передопераційний об'єм пухлини перевищував 100 мм³, мали приблизно в 270 разів більшу ймовірність проведення ТР, ніж ті, у кого об'єм пухлини був меншим за 20 мм³ ($B = 5,597$; $SE = 2,338$; $Wald = 5,733$; $OR = 269,6$; $p < 0,05$). Пацієнти, у яких передопераційний ІК перевищував 80 балів, мали приблизно у 81 раз більшу ймовірність проведення ТР, ніж хворі з ІК < 80 балів ($B = 4,398$; $SE = 1,395$; $Wald = 9,936$; $OR = 81,27$; $p < 0,01$). Пацієнтам, яким проводили хіміопроменеву терапію, приблизно втричі частіше виконують ТР, ніж хворим без хіміопроменевої терапії ($B = 1,184$; $SE = 0,587$; $Wald = 4,065$; $OR = 3,268$; $p < 0,05$). При наявності неврологічного дефіциту ймовірність проведення ТР знижується приблизно в 5,5 рази ($B = -1,698$; $SE = 0,649$; $Wald = 6,850$; $OR = 0,183$; $p < 0,01$). Усі інші змінні мали незначний вплив на ТР ($p > 0,05$).

Обговорення

Операція є найважливішою частиною лікування ГБМ. Безпечна та радикальна хірургічна резекція, що поліпшує виживання та функціональне відновлення, стала можливою завдяки використанню низки сучасних методів та технік (інтраопераційна магнітно-резонансна томографія, нейронавігація, ультразвукова діагностика та хірургія під контролем флуоресценції). Та все ж зрозумілою є необхідність впровадження чітких алгоритмів у виборі

об'єму оперативного втручання при ГБМ, оскільки тривалість життя таких хворих, незважаючи на сучасні досягнення нейрохірургії, усе ще залишається низькою. Тому, зважаючи на результати проведених ретроспективних досліджень, тотальна резекція є незалежним предиктором тривалості життя та задовільного післяопераційного функціонального відновлення, особливо у пацієнтів віком старше 18 років із гліобластою дикого типу IDH.

Хірургічне втручання дає змогу гістологічно підтвердити тип пухлини, виконати декомпресію та циторедукцію збільшивши виживаність після операції. Пацієнти з низьким ІК, великою пухлиною, похилого віку або з недоступною ділянкою не є перспективними кандидатами для такого втручання. Після первинної резекції найкращою допоміжною терапією для збільшення виживаності є комбінація променевої терапії та хіміотерапії. Порівняно з лише опроміненням його поєднання з хіміотерапією темозоломідом значно збільшує час виживання.

Лікування ГБМ залишається досі складним. Поєднання терапії з інноваційними стратегіями, спрямованими, наприклад, на пригнічення ангиогенезу, активацію апоптозу або інгібіцію різних шляхів передачі сигналу, може підвищити шанси на виживання таких хворих та поліпшити їхній прогноз.

Визначення факторів, що впливають на результат хірургічного втручання, має важливе значення, оскільки ОР визначено як предиктор виживаності пацієнтів із ГБМ. Проблеми, пов'язані з пухлиною, і технологічні проблеми можуть обмежувати оптимальну ефективність продуктивності. Виявлення

залишків пухлини під час операції є складним завданням, тому триває пошук методів, які підвищують шанс на успішну резекцію ГБМ.

Висновки

1. Дослідження виявило статистично значущі предиктори, що впливають на загальну виживаність після резекції ГБМ, — ступінь резекції, об'єм пухлини, ІК та проведення хіміопроменевої терапії після резекції.

2. Невпливаючими на виживаність та об'єм оперативного втручання факторами в представленій роботі виявились стать та вік пацієнтів, розташування пухлини, передопераційні ознаки та симптоми, післяопераційні ускладнення.

3. Тотальна резекція продемонструвала значно більшу середню виживаність порівняно з частковою і субтотальною, а також значно нижчий ризик смертності.

4. Величина ІК > 80 асоціювалася з максимальною безпечною резекцією у пацієнтів із ГБМ і збільшенням виживаності пацієнтів з ГБМ.

5. Не виявлено статистично значущої кореляції між частотою рецидивів і ступенем резекції, що свідчить про те, що інші чинники можуть впливати на ризик рецидиву.

6. Пацієнти, у яких зареєстрували післяопераційні ускладнення та розвинулась стійка непрацездатність внаслідок хірургічного втручання, мали меншу ймовірність проведення ад'ювантної терапії, що опосередковано впливало на загальну виживаність.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: загальне наукове керівництво роботою — М. О.; аналіз отриманих результатів та редагування публікації — С. С.; первинна підготовка матеріалу та первинний аналіз — Н. Ф.

Література

1. Angom RS, Nakka NMR, Bhattacharya S. Advances in Glioblastoma Therapy: An Update on Current Approaches. *Brain Sci.* 2023;13(11):1536. doi: 10.3390/brainsci13111536.
2. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, et al. A monocenter retrospective study of the surgical outcomes of adult pilocytic astrocytoma: a small case series and review of the literature. *Neurohirurgija the Serbian Journal of Neurosurgery*, 2023;3(1):21-23. doi: 10.55005/v3i1.5.
3. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. Advancements in surgical management of glioblastoma: current trends and promising future directions. *International Neurological Journal.* 2023;19(5):155-159. doi: 10.22141/2224-0713.19.5.2023.1015.
4. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. Do Extent of Resection and Tumor Volume affect the Overall Survival of Anaplastic Astrocytoma? A Retrospective Study from a Single Center. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2022;10(B):2060-2064. doi: 10.3889/oamjms.2022.10697.
5. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. Role of extent of resection on the survival of glioblastoma multiforme. *Romanian Neurosurgery.* 2023;37(2):190-197. doi: 10.33962/roneuro-2023-034.
6. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. The impact of extent of resection in surgical outcome of pilomyxoid astrocytoma: a case study. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2021;27(4), 43-48. doi: 10.25305/unj.242926.
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.

S.H. SOVA¹, M.M. OROS², N.I. FISTER²¹Bogomolets National Medical University, Kyiv²Uzhhorod National University

Brain tumors (glioblastoma): analysis of influencing factors on the result of operative treatment

Glioblastoma (GBM) is the most common and aggressive form of brain tumors, classified as an astrocytoma with a poor prognosis, accounting for approximately 52 % of primary and up to 20 % of intracranial brain tumors. Today, radical neurosurgical intervention is considered the most effective treatment method for this type of oncological pathology. Research in the field of optimization of surgical intervention techniques, determination of factors affecting the extent of resection, identification of the risks of an unfavorable prognosis, as well as the development of intra and postoperative complications remain the priority directions of modern neurooncology and determine the duration and quality of life of glioblastoma patients. In the presented study, 118 medical records of inpatient adult patients who were treated between 2010 and 2020 for glioblastoma were retrospectively analyzed.

The aim of the study was to improve the survival rate of GBM patients during and after surgical treatment by determining the optimal resection volume (RV). For data analysis and correlation assessment, descriptive statistics, multivariate analysis, Cox regression models, Kaplan-Meier survival analysis, and logistic regression methods were applied using Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics Grad Pack 29.0 BASE, and EZR v. 1.50 (R statistical software version 4.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), with a set significance level of $p < 0.05$. The study results revealed a significant correlation between resection volume and patient survival, with total resection (TR) showing the highest survival rates among these patients. Gender and age showed no significant impact, while tumor volume, pre- and postoperative Karnofsky index (KI), and adjunctive adjuvant therapy were identified as strong prognostic factors for improved outcomes. The practical significance of these findings underscores the importance of maximizing resection volume, utilizing intraoperative tools, and prioritizing surgical intervention for GBM patients. Implementing these findings in the practice of the Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology is expected to improve the effectiveness of GBM treatment and increase patient survival rates.

Keywords: volume of resection, glioblastoma, surgical treatment, total resection, subtotal resection, partial resection, quality of life, survival.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

// Сова СГ, Орос ММ, ФістерНІ. Пухлини головного мозку (гліобластома): аналіз чинників, що впливають на результат оперативного лікування. Український неврологічний журнал. 2024;2-3:34-39. doi: 10.30978/UNJ2024-2-3-34.

// SovaSH, OrosMM, FisterNI. (Brain tumors (glioblastoma): analysis of influencing factors on the result of operative treatment). Ukrainian Neurological Journal. 2024;2-3:34-39.http://doi.org/10.30978/UNJ2024-2-3-34. Ukrainian.



Л.І. СОКОЛОВА¹, Д.В. ЩЕГЛОВ³, Г. М. ЛІТОВАЛЬЦЕВА²,
О.Є. СВИРИДЮК³, Т.А. ДОВБОНОС¹, М.О. ОБЕРТЮК²,
М.С. ГУДИМ³, І.Я. КЛОПОТОВСЬКА²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

²КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4»

³ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної
нейрорентгенохірургії НАМН України», Київ

Клінічний випадок дуральної артеріовенозної фістули намету мозочка

Представлено клінічний випадок складнощів із діагностикою та лікуванням пацієнтки з дуральною артеріовенозною фістулою намету мозочка. Швидкий початок хвороби в пацієнтки М. у вересні 2023 р. і прогресування неврологічного дефіциту стали підставою для встановлення попереднього діагнозу «стовбуровий автоімунний енцефаліт». Подальший розвиток симптомів і дані додаткових методів обстеження дали змогу запідозрити гострий поперечний шийний мієліт на рівні С1—С6 із поширенням на довгастий мозок, найімовірніше, асоційований із вірусною інфекцією. Призначене лікування було неефективним. Поява нових симптомів у грудні 2023 р. і аналіз даних магнітно-резонансної томографії головного і спинного мозку, виконаної повторно, змусили запідозрити спінальну дуральну артеріовенозну фістулу, яку необхідно було диференціювати з об'ємним утворенням. Дуральна артеріовенозна фістула — це судинна аномалія, за якої артерії, що виходять із гілок сонних або хребтових артерій, впадають безпосередньо в листки твердої оболонки венозних синусів. Після проведення спінальної селективної ангіографії в пацієнтки було підтверджено дуральну артеріовенозну фістулу в ділянці намету мозочка, яка заповнюється з менінгеальної гілки кавернозного відділу лівої внутрішньої сонної артерії з дренажем у венозне сплетення спинного мозку. У ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України» було проведено оперативне втручання — ендovasкулярне роз'єднання дуральної артеріовенозної фістули. Виконувалась емболізація в «потоці» з використанням балон-асистенції для запобігання ретроградній міграції емболізата. Ангіографічно досягнуто тотальне роз'єднання співустя. У квітні 2024 р. при контрольній ангіографії виявлено заповнення фістули з дрібних менінгеальних анастомозів басейну менінгеальних гілок лівої внутрішньої сонної артерії. Було проведено мікрохірургічне лікування задля досягнення тотального роз'єднання фістули. Після операції стан пацієнтки стабілізувався.

Ключові слова: дуральна артеріовенозна фістула, діагностика, лікування.

Дуральна артеріовенозна фістула (ДАВФ) твердої оболонки — це аномальний судинний анастомоз між артеріями та венами твердої оболонки, церебральним венозним синусом і кортикальними венами, який класифікують як мальформацію внутрішньочерепних судин. Такі фістули є вкрай рідкісною патологією. Виділяють інтракраніальні та спінальні ДАВФ. Інтракраніальні ДАВФ є патологічними шунтами на основі дуральної оболонки. Їх розташування частіше супратенторіальне. Поперечно-сигмоподібне з'єднання є найпоширенішою локалізацією з невеликим переважанням

зліва. Дуральну артеріовенозну фістулу також можна виявити в ділянках намету, кам'янистого синуса, решітчастої пазухи, сильвієвої пазухи, кавернозного синуса, твердої оболонки хребта та верхнього сагітального синуса [16]. Такі фістули пов'язані з тромбозом дурального синуса, венозною гіпертензією, попередньою краніотомією та травмою, хоча багато уражень є ідіопатичними. Через відсутність чітких критеріїв і тривале встановлення діагнозу фістули можуть спричинити стійку інвалідизацію пацієнтів.

Поширеність

Захворюваність становить 0,15—0,29 на 100 тис. населення на рік [7]. Дуральні

Стаття надійшла до редакції 28 серпня 2024 р.

артеріовенозні фістули можуть виникати в будь-якому віці, але середній вік захворюваності становить від 40 до 60 років [13]. Зафіксовані випадки виникнення ДАВФ у дітей. На ДАВФ припадає 10—15 % від усіх церебральних судинних мальформацій [14].

У великому багатоцентровому дослідженні, в якому взяли участь 1077 пацієнтів із церебральними ДАВФ, середній вік пацієнтів становив $(58,7 \pm 14,8)$ року. Виявлено невелике переважання осіб чоловічої статі (56 %) [17].

Патофізіологія

Артеріовенозні фістули твердої оболонки частіше є набутими і в більшості випадків ідіопатичними. У пацієнтів із задокументованою причиною аномалії виникли переважно в результаті неоваскуляризації, спричиненої раніше тромбованим венозним синусом твердої оболонки. Також причиною виникнення фістул можуть бути травма в анамнезі та краніотомія. Імовірно, що деякі пацієнти з очевидно ідіопатичними фістулами мали попередні безсимптомні тромбози, особливо ті, в яких виявлені спадкові протромботичні стани (наприклад, дефіцит антитромбіну, протеїну С і протеїну S), тому можна припустити, що схильність до гіперкоагуляції пов'язана з розвитком артеріовенозних фістул твердої оболонки [14].

Симптоми

У деяких випадках наявність фістули є безсимптомною. Її виявляють під час нейровізуалізації при діагностиці інших захворювань головного мозку. Деякі ДАВФ можуть залишатися безсимптомними протягом тривалого періоду або інволюціонувати спонтанно [28]. Більшість пацієнтів із ДАВФ виявляють на п'ятому та шостому десятилітті із симптомами, пов'язаними з локалізацією ураження та характером венозного дренажу [19].

Клінічно ДАВФ можуть виявлятися геморагічними та негеморагічними симптомами залежно від їхнього ступеня й анатомічної локалізації. Симптомами геморагії зазвичай є лобарні крововиливи, венозні інфаркти та субдуральні гематоми. Негеморагічні симптоми надзвичайно різноманітні (внутрішньочерепна гіпертензія, головний біль, нудота, блювання, судоми, краніальні невротії та шум у вухах, що пульсує). Також можливі хронічні ускладнення, такі як глаукома, гідроцефалія, деменція, паркінсонізм і мієлопатія, що повільно прогресує [9].

Геморагічні ускладнення частіше виникають при II і III типах за Борденом, або від IIb до IV типів за Когнардом (дивись класифікацію далі). Субарахноїдальні або лобарні крововиливи незрозумілого походження мають спонукати до розгляду ДАВФ при диференційній діагностиці.

Діагностика

Візуалізаційні дослідження, під час яких можна ідентифікувати ДАВФ, — це комп'ютерна

томографічна ангіографія (КТ-ангіографія) або магнітно-резонансна ангіографія (МР-ангіографія), які демонструють розширені звивисті судини, що відповідають аномальним артеріям і венам, розширення синуса або його оклюзію. Крім того, МР-ангіографія може виявити асоційоване раннє помітне наповнення пазухи, розширені піальні судини та набряк унаслідок венозної гіпертензії [28].

Для встановлення діагнозу та планування лікування необхідно провести цифрову субтракційну ангіографію судин головного мозку. Вона дає змогу визначити фістулу, ураження зовнішнього сонного кровообігу, прохідність або тромбоз синусів, уражені розширені вени.

Класифікації

Система класифікації за Борденом виділяє ураження на основі напрямку потоку та наявності кортикального венозного дренажу [5]:

- тип I: антероградне втікання у венозний синус твердої оболони або менінгеальну вену. Зазвичай такі ураження мають доброякісний природний перебіг;
- тип II: антероградний потік у венозний синус твердої оболони. Ретроградний кортикальний венозний рефлюкс. Це ураження високого ступеня з ускладненнями у 39 % випадків;
- тип III: прямий ретроградний потік із фістули в кортикальні вени, що спричинює венозну гіпертензію. Інвалідизувальні укладення виникають у 79 % пацієнтів.

Згідно з класифікацією за Когнардом, виділяють сім категорій ДАВФ на основі розташування, напрямку потоку, наявності кортикального венозного дренажу та венозної екстазії [10]:

- тип I: обмежений синусом, антероградний кровотік і відсутність кортикального дренажу. Доброякісний клінічний перебіг;
- тип IIa: обмежений синусом, ретроградний потік у синус, відсутність кортикального дренажу, 20 % ризик внутрішньочерепної гіпертензії;
- тип IIb: дренаж у венозний синус, антероградний потік, рефлюкс у кортикальні вени, 10 % ризик кровотечі, спричиненої венозним рефлюксом;
- тип IIa+b: дренаж у венозний синус, ретроградний потік, рефлюкс у кортикальні вени, 66 % ризик кровотечі з/без внутрішньочерепної гіпертензії;
- тип III тип: прямий дренаж у кортикальну вену без венозної екстазії, 40 % ризик кровотечі;
- тип IV: прямий дренаж у кортикальну вену з венозною екстазією, 65 % ризик кровотечі;
- тип V: прямий дренаж у спинномозкові перимедулярні вени. У 50 % випадків виникає мієлопатія, що прогресує.

Відсутність кортикального венозного дренажу (КВД) (за Борденом тип I, за Когнардом тип I, IIa) є сприятливою ознакою та пов'язана з доброякісним природним перебігом. У цих пацієнтів дуральні

фістули зазвичай є випадковою знахідкою під час обстеження або мають симптоми підсиленого дренажу дуральної вени (наприклад, шум у вухах, що пульсує, екзофтальм). Ризик внутрішньочерепного крововиливу внаслідок уражень цих типів є надзвичайно низьким [12].

Наявність КВД (за Борденом тип II і III, за Когнардом тип IIb-V) є несприятливою прогностичною ознакою, тому ДАВФ належить до категорії вищого ризику ускладнень. Повідомлялося, що при цих ураженнях щорічна смертність становить 10,4 %, річний ризик внутрішньочерепного крововиливу — 8,1 %, річний ризик негеморагічного неврологічного дефіциту — 6,9 % [26]. Поділяючи ураження з КВД (за Борденом тип II і III, за Когнардом тип IIb-V) на симптоматичні та безсимптомні типи, можна підвищити точність стратифікації ризику. Між симптоматичним і безсимптомним типами значна різниця за ризиком кровотечі: 7,4 і 1,5 % відповідно [29].

Хоча класифікація фістул є корисною для стратифікації ризику, він є мінливим. Ураження типу I можуть з часом мати КВД через розвиток венозного стенозу, венозного тромбозу або збільшення артеріального кровотоку. Зазвичай ризик такої конверсії є низьким — у 2 % уражень низького ступеня [25].

Дуральна артеріовенозна фістула типу V за Когнардом

Представлений нами клінічний випадок відноситься до ДАВФ V типу за Когнардом. Тому увагу зосереджено на клінічному перебігу, важливості діагностики та лікування саме цього типу фістул. Установлено, що ДАВФ V типу за Когнардом (Cognard V Fistula (CVF)) характеризуються перимедулярним венозним дренажем і асоціюються з мієлопатією в 50 % випадків [10]. Такі випадки надзвичайно рідкісні: до 2016 р. описано лише 54 випадки CVF [16]. У 2020 р. повідомлено про 73 пацієнтів із CVF, 57 з яких мали парапарез або тетрапарез [18]. Клінічні вияви CVF дуже варіабельні, але частіше це захворювання характерне для чоловіків середнього віку, виявляється висхідним тетрапарезом (62 %), дисфункцією сфінктерів (34 %), бульбарними симптомами (31 %) та провідниковими розладами чутливості, які розвиваються поступово. Близько 50% випадків можуть мати гострий початок [20]. Вважається, що тромбоз дрібних судин, інфаркт або крововилив призводять до швидкого погіршення або розвитку гострого початку [1].

У вибірці зі 100 пацієнтів із CVF із 72 обраних статей, опублікованих у PubMed, середній вік пацієнтів становив ($56,20 \pm 14,07$) року (від 18 до 79 років). Переважали чоловіки (72 %) [19]. Чинники ризику, зокрема травма голови в анамнезі, зареєстровано лише в 20,4 %. Початок CVF був переважно прогресуючим (64,9 %), тоді як багатофазний (21,6 %) чи гострий (13,4 %) траплялися

набагато рідше. Помилковий первинний діагноз встановлено 47 (58 %) пацієнтам. Середня тривалість періоду від появи симптомів до встановлення діагнозу становила 5 міс (0—48 міс). Результати лікування були різними: 57 пацієнтів мали помірну/тяжку інвалідність або померли, тоді як 28 частково або повністю одужали. Результати магнітно-резонансної томографії (МРТ): наявність порожнин (81,6 %), гіперінтенсивність T2 (80,5 %) і набряк (56,3 %). Аномалії при режимі DWI, тромбози та ефекти на T2-зваженому зображенні були рідкісними (по 2 (2,3 %) випадки). Оцінку підсилення контрасту проведено лише в 55,8 % випадків. Пацієнтам проведено ендovasкулярне лікування (48,9 %), відкрите оперативне втручання (30,4 %) або їхню комбінацію (21,3 %). У 10 (11,9 %) пацієнтів виник рецидив після першої спроби лікування [15].

Патофізіологія мієлопатії та набряку стовбура мозку подібна до описаної для фістул типу I—IV — застій і розширення венозної системи, але із залученням перимедулярних вен замість кортикальних [3]. Однак не всі CVF спричиняють мієлопатію [8]. Деякі автори припускають, що медулярно-корінцева вена, яка з'єднує спінальну перимедулярну венозну мережу з епідуральною венозною системою на шийному рівні, може запобігти виникненню венозної гіпертензії спинного мозку, тоді як відсутність сполучної вени може спричинити розвиток набухання шийно-грудних перимедулярних вен, що призводить до медулярного набряку, іноді — до виникнення спінального інфаркту через порушення артеріального постачання [8]. Двома іншими можливими теоріями, що пояснюють залучення спинного мозку в CVF, є артеріальне обкрадання та стиснення спинного мозку збільшеними венами, згустками або варикозними судинами [1]. У цьому випадку встановлення правильного діагнозу в найкоротші терміни та мінімізація частоти помилкових діагнозів мають важливе значення. За даними дослідження Amedeo De Grado та співавт., більше ніж у половини пацієнтів попередньо неправильно діагностували інші захворювання. Найпоширенішими неправильними діагнозами, про які повідомлялося, були спінальні дуральні артеріовенозні нориці [8], мієліт [6], пухлини (переважно лімфома [22] і гліома [4]) та інсульти [2].

Білково-клітинна дисоціація в лікворі може спостерігатися при артеріовенозній фістулі, тому це не слід пов'язувати з ідіопатичним поперечним мієлітом або синдромом Гієна—Барре. Погіршення або відсутність поліпшення після прийому стероїдів є підставою запідозрити незапальне захворювання спинного мозку, зокрема спінальну або внутрішньочерепну фістулу [23].

Лікування

Рішення про те, чи лікувати фістули, приймають на підставі симптомів пацієнта, наявності супутніх захворювань і ризику внутрішньочерепної

гіпертензії або крововиливу. Ураження, які є безсимптомними та згідно з класифікацією мають низький ступінь злоякісності, лікують консервативно з серійним моніторингом [28], а ураження високого ступеня з КВД або симптоматичні — за допомогою хірургічного втручання. Основними варіантами втручання є відкрита хірургія, ендovasкулярна емболізація та стереотаксична радіохірургія. Мета лікування — повне відключення нориці від її венозного дренажу. Неповне відключення може призвести до залучення інших артерій в норицю та не зменшити ризику кровотечі чи симптомів [27]. Для більшості фістул трансартеріальну та/або трансвенозну емболізацію вважають терапією першої лінії. Лікування спрямоване на повне усунення артеріовенозного шунта.

Відкрите хірургічне втручання зазвичай показано у випадках, коли ендovasкулярні підходи не дали результатів або не можуть бути виконані. Крім того, хірургічне лікування застосовують для фістул, що вражають дно передньої черепної ямки.

Стереотаксичну радіохірургію найчастіше використовують для ДАВФ низького ступеня (тип I за Борденом) зі стійкими симптомами, такими як шум у вухах, що пульсує. Цей метод також може бути використаний для фістул із несприятливою анатомією для інших втручань, у пацієнтів зі значними супутніми захворюваннями або як терапія порятунку для уражень, які не були повністю вилікувані хірургічним втручанням або ендovasкулярною емболією [27].

Прогноз

Як зазначено вище, результат залежить від ступеня неврологічного дефіциту та симптомів. Відсутність КВД (тип I за Борденом, типи I, IIa за Когнармом) є сприятливою ознакою та пов'язана з доброякісним природним перебігом і сприятливим прогнозом. Вищі ступені неврологічного дефіциту (типи II і III за Борденом, типи IIb-V за Когнармом) асоціюються зі щорічною смертністю близько 10 % і щорічним ризиком внутрішньочерепного крововиливу близько 8 %. Ризик негеморагічного неврологічного дефіциту становить близько 7 % на рік.

Незважаючи на нововведення в нейрохірургії та нейровізуалізації в останні десятиліття, ДАВФ V типу за Когнармом асоціюються з помірним/тяжким ступенем інвалідизації в двох третинах випадків.

Наявність ДАВФ може спричинити значні фізичні та психічні наслідки для здоров'я пацієнта. Ці ураження можуть суттєво знизити якість та тривалість життя хворого. У багатьох пацієнтів спостерігаються внутрішньомозкові крововиливи, які залежно від локалізації та розміру впливають на їхню рухливість і вербальну комунікацію. Пацієнти мають бути обізнаними щодо результатів цифрової субтракційної ангиографії судин головного мозку та ризику кровотечі, пов'язаного з їхнім типом фістул для прийняття обґрунтованого рішення щодо лікування. Пацієнтам слід повідомити, що ішемічні

ушкодження мають постійний характер, але лікування запобігає їхньому подальшому прогресуванню. Фізична терапія та ерготерапія необхідні для тих, хто має стійкий дефіцит.

Клінічний випадок

Пацієнтка М. з Волинської області, 42 роки. У вересні 2023 р. почала скаржитися на оніміння і відчуття холоду в стопах, навіть на теплій підлозі. Протягом тижня стан погіршився: приєдналася слабкість у нижніх кінцівках, зниження гостроти зору, головний біль та запаморочення при зміні положення тіла. Консультована неврологом за місцем проживання та госпіталізована в неврологічне відділення. За даними МРТ головного мозку та шийного відділу хребта з контрастуванням виявлено зміни в спинному мозку на рівні переходу в довгастий мозок, які вказували на мієліт або демієлінізацію. У неврологічному статусі на момент госпіталізації не виявлено патології черепних нервів, парезів кінцівок, чутливих порушень. Зафіксували високі симетричні рефлекси на нижніх кінцівках із розширенням рефлексогенних зон і легку динамічну атаксію.

Проведено обстеження.

Загальний аналіз крові: еритроцити — $4,29 \cdot 10^{12}$ г/л, гемоглобін — 127 г/л, лейкоцити — $4,4 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити — $211 \cdot 10^{12}$ г/л, лімфоцити — 31,1 %, моноцити — 5,9 %, гранулоцити — 63,0 %.

Біохімічний аналіз крові: аланінамінотрансфераза — 10,9 Од/л, аспартатамінотрансфераза — 13,9 Од/л, білірубін пряий — 3,7 мкмоль/л, білірубін загальний — 8,3 мкмоль/л, сечовина — 4,4 ммоль/л, креатинін — 73,7 мкмоль/л, глюкоза — 5,6 ммоль/л.

Гормони щитоподібної залози: тиреотропний гормон — 2,07 мкМО/мл, Т4 вільний — 16,31 нмоль/л, Т3 вільний — 3,70 пмоль/л.

Загальний аналіз сечі: жовта, прозора, рН — 7,50, питома вага — 1020, лейкоцити (+).

Аналіз ліквору — прозорий, безбарвний, цитоз — 4 кл., глюкоза — 4,01 ммоль/л, білок — 0,37 г/л, хлор — 124 ммоль/л.

Антитіла до *Treponema pallidum* — відсутні. Хоріонічний гонадотропін — 14,3 МО/л (норма < 15 МО/л). Антитіла до борелій (ELISA): IgG — 0,16, IgM — 0,58. Висновок: антитіла до борелій у сироватці відсутні. Антитіла до аквапорину 4 — титр < 1 : 80. Антитіла до NR1 рецепторів NMDA — титр < 1 : 10. Антитіла до олігоклональних IgG — відсутні.

З огляду на клінічну картину та результати МРТ встановлено діагноз: Стовбуровий автоімунний енцефаліт. Розпочато лікування «Солу-Медролом» упродовж 5 днів, потім «Біовеном» упродовж 3 днів та «Мабтерою®» 1 день, але стан пацієнтки погіршувався: наростала слабкість у нижніх кінцівках, утруднення при сечовипусканні та дефекації. З огляду на відсутність поліпшення видано направлення на повторну госпіталізацію.

У жовтні 2023 р. звернулася в неврологічне відділення № 2 Київської міської клінічної лікарні № 4 зі скаргами на затерпання пальців рук, «мурах» по всьому тілу, слабкість у нижніх кінцівках, неможливість ходити, періодичне затруднення з диханням, відсутність відчуття покликів до сечовипускання та дефекації. Хвора заперечувала наявність укусів комах, травми чи недавню вакцинацію. У неврологічному статусі на момент госпіталізації: нижній парапарез, підвищення сухожильних рефлексів, симптом Бабінського з обох боків. Гіпалгезія в правій нижній кінцівці. На момент госпіталізації був наявний субфебрилітет, який зберігався протягом 3 тиж.

Проведено люмбальну пункцію. Ліквор прозорий, глюкоза — 1,3 ммоль/л, білок — 0,066 г/л, цитоз — 2 кл., еритроцити — 0—2 у полі зору.

Антитіла в крові та лікворі: IgM *Varicella zoster* — наявні, IgM цитомегаловірусу — сумнівні.

Імунограма: Т-лімфоцити — 74,9, Т-лімфоцити-хелпери — 56,7, Т-лімфоцити супресори — 19,9. Імунорегуляторний індекс — 2,9, В-лімфоцити — 0,5. Спонтанна проліферація — 12 %. Т-мітоген — 30 %; РБТЛ — 6 %, В-мітоген — 46 %, НСТ-тест: спонтанний — 261,0, індукуючий — 58,3 %. Активність мієлопероксидази нейтрофілів — 13,05, молекули середньої маси — 4,32, циркулюючі імунні комплекси загальні — 190. Автоантитіла до антигенів головного мозку: до основного білка мієліну — 35,1, білка S-100 — 13,7, нейроспецифічної енолази — 26,0, загального антигену головного мозку — 34,2.

Загальний аналіз крові: еритроцити — $3,91 \cdot 10^{12}$ г/л, гемоглобін — 119 г/л, лейкоцити — $5,1 \cdot 10^9$ г/л, тромбоцити — $270 \cdot 10^{12}$ г/л, лімфоцити — 14 %, моноцити — 6 %, ШОЕ — 37.

Біохімічний аналіз крові: аланінамінотрансфераза — 21 Од/л, аспартатамінотрансфераза — 26 Од/л, білірубін загальний — 31,5 мкмоль/л, сечовина — 2,4 ммоль/л, креатинін — 64 мкмоль/л, глюкоза — 5,0 ммоль/л, натрій — 141, калій — 4,4, хлор — 107.

Обстеження на ВІЛ-інфекцію: негативний результат.

За даними стимуляційної електронейроміографії верхніх і нижніх кінцівок виявлено аксональне ураження обох малогомілкових нервів. Проведено повторно МРТ шийного відділу спинного мозку: МР-ознаки характерні для поздовжнього поширеного мієліту на рівні шийного відділу до рівня хребця С6 із поширенням на суміжні відділи довгастого мозку.

З огляду на дані обстежень встановлено діагноз: Гострий поперечний шийний мієліт на рівні С1—С6 із поширенням на довгастий мозок, найімовірніше, асоційований із вірусною інфекцією.

Призначено лікування ганцикловіром протягом 2 тиж і заняття з реабілітологом. Пацієнтка була виписана через місяць з незначним поліпшенням та направлена в реабілітаційний центр. Призначено

амбулаторне лікування — валганцикловір у дозі 500 мг двічі на добу впродовж 1 міс.

Однак через тиждень реабілітації стан погіршився, наростала слабкість у нижніх кінцівках, порушення сечовипускання, оніміння дистальних відділів пальців рук та ніг. Повторно госпіталізована в грудні 2023 р. У неврологічному статусі зафіксовано нестійкий горизонтальний ністагм при погляді ліворуч, рефлeksi з рук високі без ознак зниження м'язової сили. Черевні рефлeksi не викликались. Нижній глибокий центральний парапарез із клонусами колінної чашечки і стопи на лівій нозі. Підшовні рефлeksi знижені без наявності патологічних. Глибока чутливість не порушена, поверхнева — «мозаїчні розлади». Пальце-носову пробу виконувала добре з обох боків. Функція тазових органів порушена за центральним типом. Спостерігався набряк стоп і нижньої частини гомілок.

Повторне МРТ шийного відділу спинного мозку показало, що патологічна ділянка в довгастому мозку з поширенням на спинний мозок на рівні шийного відділу хребта порівняно з попередніми МРТ без змін і потребує проведення диференційної діагностики між запальними змінами (вияви поперекового мієліту?), спінальною ДАВФ та об'ємним утворенням (астроцитомо(?), що малоімовірно з огляду на стабільну МР-картину).

У зв'язку з підозрою на спінальну ДАВФ пацієнтку направлено в Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрохірургії НАМН України для проведення спінальної селективної ангіографії. За даними цього обстеження виявлено ДАВФ у ділянці намету мозочка зліва, що заповнювалася з менінгеальної гілки кавернозного відділу лівої внутрішньої сонної артерії (ВСА). Дренаж відбувався у венозне сплетення стовбура мозку та спинного мозку.

Проведено оперативне втручання: ендovasкулярне роз'єднання ДАВФ трансартеріальним доступом. Кути відходження аферента від ВСА не дали змоги виконати катетеризацію безпосередньо місця утворення артеріовенозного з'єднання. Тому проведено емболізацію в «потоці» з використанням балон-асистенції для запобігання ретроградній міграції емболізату. За даними ангіографії досягнуто тотального роз'єднання співустя (рис. 1). Тривалість втручання становила 45 хв. Операція пройшла успішно. Через тиждень після оперативного лікування зареєстрували незначну позитивну динаміку стану хворої: збільшився обсяг рухів у нижніх кінцівках. Пацієнтка була направлена в реабілітаційний центр.

Через місяць хвора відзначила наростання спастики та слабкості в нижніх кінцівках. Проведено МРТ із контрастуванням, яке продемонструвало зменшення, але збереження розширення вен спинного мозку (рис. 2В). Рекомендовано провести контрольну ангіографію, але хвора відмовилася від обстеження та була виписана.

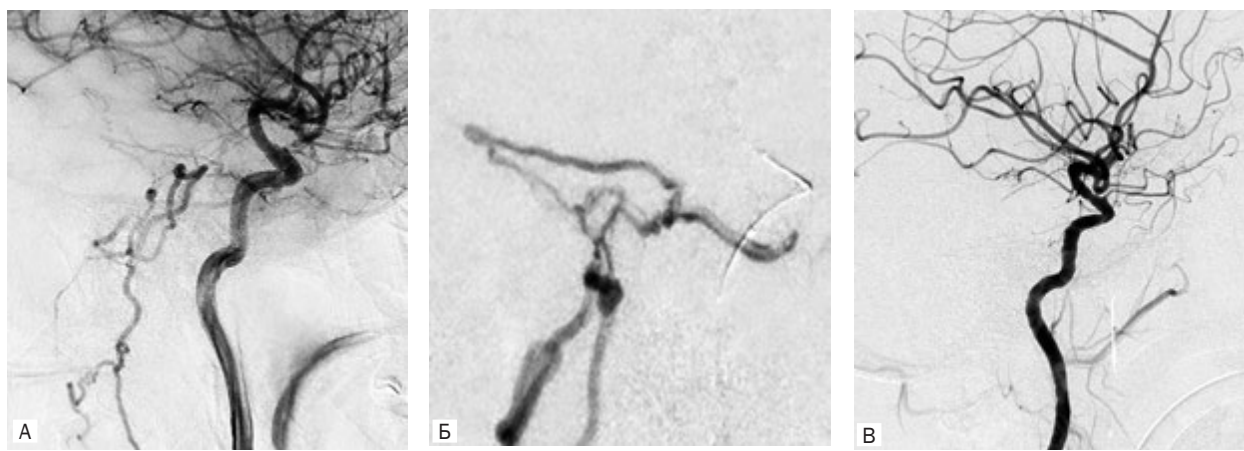


Рис. 1. Ангіографія тотального роз'єднання співустя

А — фістула заповнюється з менінго-гіпофізарного стовбура лівої ВСА, ізолюваний венозний дренаж у парастовбурове та спінальне сплетення; Б — інтраопераційне суперселективне контрастування фістули; В — післяопераційна ангіограма демонструє відсутність фістули.

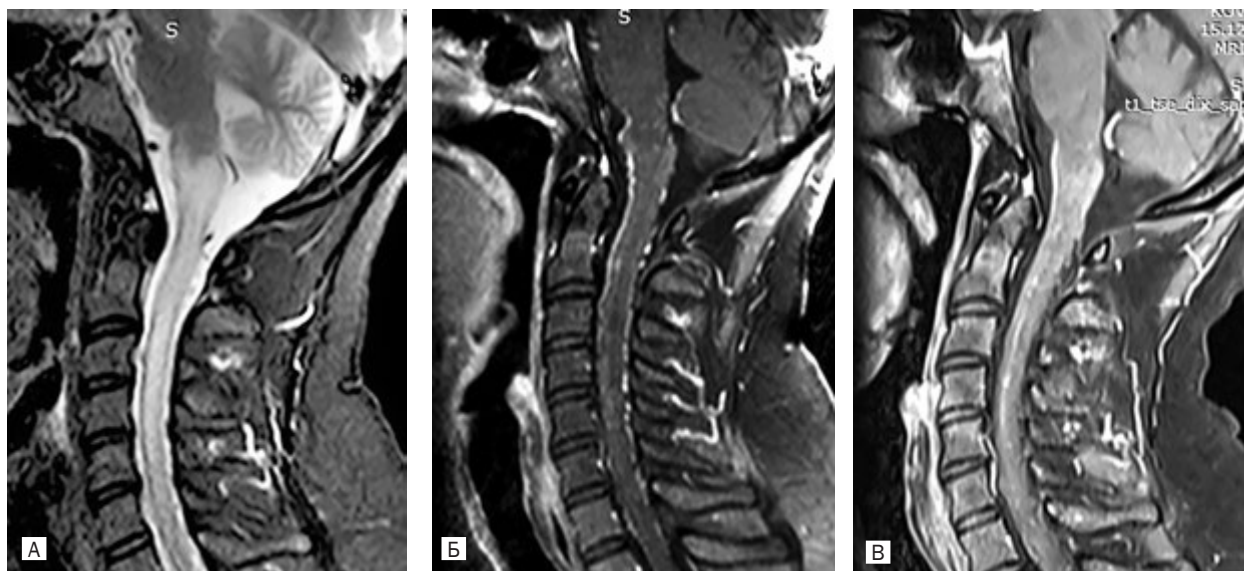


Рис. 2. МРТ розширених вен пацієнтки М.

А — краніовертебральна ділянка. Набряк стовбура мозку та шийного відділу спинного мозку; Б — контрастування розширених вен стовбура мозку та шийного відділу спинного мозку (грудень 2023); В — через місяць після емболізації. Діаметр вен зменшився, але зберігається накопичення контрасту.

У квітні 2024 р. за даними контрольної ангіографії виявлено заповнення фістули з дрібних менінгеальних анастомозів басейну менінгеальних гілок лівої ВСА (рис. 3А), зі сповільненим дренажем. Фактично вена контрастується в пізній венозній фазі церебрального кровотоку (рис. 3Б).

З огляду на відсутність артеріального доступу та неможливість ретроградного венозного роз'єднання прийнято рішення про проведення мікрохірургічного лікування.

Використано ретросигмоїдний доступ, виконано кістково-пластичну трепанацію, коагуляцію артеріовенозної фістули намету мозочка. Ускладнень не було, крововтрата — 70 мл, тривалість втручання — 90 хв. Післяопераційна ангіографія демонструвала тотальне роз'єднання фістули (рис. 3В).

Післяопераційний період перебігав без особливостей. У подальшому стан пацієнтки стабілізувався.

Через півроку стан пацієнтки залишався стабільним. Повторна МРТ не виявила набряку і розширення вен (рис. 4).

Висновки

Дуральні артеріовенозні фістули є рідкісними захворюваннями. Одна з причин стійкої інвалідизації — пізні діагностика та лікування. Дослідження показують, що затримка з діагностикою частіше пов'язана з гіршими клінічними результатами, що свідчить про те, що рання діагностика може сприяти зниженню не лише рівня смертності, а й інвалідизації. Сама по собі помилкова діагностика не пов'язана з гіршим результатом, але вона збільшує

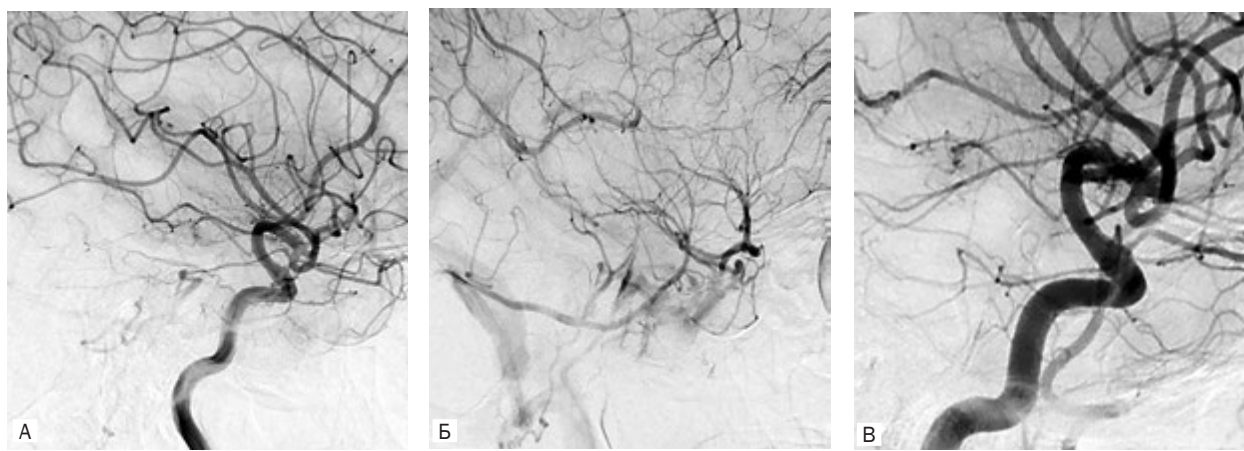


Рис. 3. Контрольна ангіографія пацієнтки М.

А, Б — заповнення фістули з дрібних менінгеальних гілок із венозним дренажем у пізню венозну фазу; В — тотальне роз'єднання фістули після мікрохірургічного втручання.



Рис. 4. МРТ пацієнтки М. через півроку

час діагностування, що спричинює розвиток стійких змін та погіршує прогноз.

Чіткої клінічної картини, яка дала б змогу швидко запідозрити ДАВФ, немає. Щоб скоротити час встановлення діагнозу, рекомендовано проводити ангіографію в пацієнтів із мієлопатією, що повільно

прогресує або рецидивує, коли причина виникнення мієліту нечітко визначена.

Отже, для швидшої діагностики зазначеного типу захворювань слід застосовувати мультидисциплінарний підхід, що, ймовірно, поліпшить раннє діагностування, лікування і якість життя.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Л. С., Д. Щ., Т. Д.;

збір та опрацювання матеріалу — Г. Л., М. О., О. С., М. Г.;

написання тексту — І. К., О. С.; редагування — Л. С., Т. Д.

Література

- Abdelsadq M, Kanodia AK, Keston P, Galea J. Unusual case of intracranial dural AV fistula presenting with acute myelopathy. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:1-5. doi: 10.1136/bcr-2016-215227.
- Akkoc Y, Atamaz F, Oran I, Durmaz B. Intracranial dural arteriovenous fistula draining into spinal perimedullary veins: a rare cause of myelopathy. *J Korean Med Sci.* 2006;21:958-62. doi: 10.3346/jkms.2006.21.5.958.
- Aminoff MJ, Barnard RO, Logue V. The pathophysiology of spinal vascular malformations. *J Neurol Sci.* 1974;23:255-63. doi: 10.1016/0022-510X(74)90229-9.
- Bernard F, Lemée JM, Faguer R, Fournier HD. Lessons to be remembered from a dural arteriovenous fistula mimicking medulla and high cervical cord glioma. *World Neurosurg.* 2018;113:312-5. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.161.
- Borden JA, Wu JK, Shucart WA. A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implications for treatment. *J Neurosurg.* 1995 Feb;82(2):166-79. doi: 10.3171/jns.1995.82.2.0166.
- Bret P, Salzmann M, Bascoulergue Y, Guyotat J. Dural arteriovenous fistula of the posterior fossa draining into the spinal medullary veins—an unusual cause of myelopathy: Case report. *Neurosurgery.* 1994;35:965-9. doi: 10.1227/00006123-199411000-00026.
- Brown RD, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology.* 1996 Apr;46(4):949-52. doi: 10.1212/wnl.46.4.949.
- Brunereau L, Gobin YP, Meder JF, et al. Intracranial dural arteriovenous fistulas with spinal venous drainage: relation between clinical presentation and angiographic findings. *Am J Neuroradiol.* 1996;17:1549-54.
- Chen CJ, Buell TJ, Diamond J, et al. Stereotactic radiosurgery for high-grade intracranial dural arteriovenous fistulas. *World Neurosurg.* 2018 Aug;116:e640-e648. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.062.
- Cognard C, Gobin YP, Pierot L, et al. Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology.* 1995;194:671-80. doi: 10.1148/radiology.194.3.7862961.
- Copelan AZ, Krishnan A, Marin H, Silbregleit R. Dural arteriovenous fistulas: a characteristic pattern of edema and enhancement of the medulla on MRI. *Am J Neuroradiol.* 2018;39:238-44. doi: 10.3174/ajnr.A5460.
- Davies MA, ter Brugge K, Willinsky R, et al. The natural history and management of intracranial dural arteriovenous fistulae. Part 2. Aggressive lesions. *Interv Neuroradiol.* 1997;3:303-11. doi: 10.1177/159101999700300405.
- Elhammady MS, Ambekar S, Heros RC. Epidemiology, clinical presentation, diagnostic evaluation, and prognosis of cerebral dural arteriovenous fistulas. *Handb Clin Neurol.* 2017;143:99-105. doi: 10.1016/B978-0-444-63640-9.00009-6.
- Gandhi D, Chen J, Pearl M, Huang J, Gemmete JJ, Kathuria S. Intracranial dural arteriovenous fistulas: classification, imaging findings, and treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Jun;33(6):1007-13. doi: 10.3174/ajnr.A2798.
- Grado A, Manfred C, Brugnera A, et al. Watch brain circulation in unexplained progressive myelopathy: a review of Cognard type V arterio-venous fistulas. *Neurol Sci.* 2023;44(10):3457-80. doi: 10.1007/s10072-023-06870-1.
- Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg.* 2013 Feb;118(2):437-43. doi: 10.3171/2012.10.JNS121280.
- Guniganti R, Giordan E, Chen CJ, Abecassis IJ, Levitt MR, Durnford A, Smith J, Samaniego EA, Derdeyn CP, Kwasnicki A, et al. Consortium for dural arteriovenous fistula outcomes research (CONDOR): rationale, design, and initial characterization of patient cohort. *J Neurosurg.* 2022; 136:951-61. doi: 10.3171/2021.1.JNS202790.
- Hou K, Li G, Qu L, Liu H, Xu K, Yu J. Intracranial dural arteriovenous fistulas with brainstem engorgement: an under-recognized entity in diagnosis and treatment. *Front Neurol.* 2020;11:526550. doi: 10.3389/fneur.2020.526550.
- Hurst RW, Bagley LJ, Galetta S, et al. Dementia resulting from dural arteriovenous fistulas: the pathologic findings of venous hypertensive encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:1267-73.
- Jermakowicz WJ, Weil AG, Vlasenko A, et al. Cognard type v intracranial dural arteriovenous fistula presenting in a pediatric patient with rapid, progressive myelopathy. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;20:158-63. doi: 10.3171/2017.3.PEDS16363.
- Pabaney AH, Robin AM, Basheer A, Malik G. Surgical management of dural arteriovenous fistula after craniotomy: case report and review of literature. *World Neurosurg.* 2016 May;89:731.e7-731.e11. doi: 10.1016/j.wneu.2016.01.058.
- Patsalides A, Tzatha E, Stubgen J-P, et al. Intracranial dural arteriovenous fistula presenting as an enhancing lesion of the medulla. *J Neurointerv Surg.* 2010;2:390-3. doi: 10.1136/jnis.2009.001750.
- Peethambar GA, Whittam DH, Huda S, et al. Intracranial dural arteriovenous fistula mistaken as cervical transverse myelitis. *Pract Neurol.* 2019;19:264-7. doi: 10.1136/practneurol-2018-002091.
- Reynolds MR, Lanzino G, Zipfel GJ. Intracranial dural arteriovenous fistulae. *Stroke.* 2017;48:1424-1.
- Satomi J, van Dijk JM, ter Brugge KG, et al. Benign cranial dural arteriovenous fistulas: outcome of conservative management based on the natural history of the lesion. *J Neurosurg.* 2002;97:767-70. doi: 10.3171/jns.2002.97.4.0767.
- van Dijk JM, ter Brugge KG, Willinsky RA, et al. Clinical course of cranial dural arteriovenous fistulas with long-term persistent cortical venous reflux. *Stroke.* 2002;33:1233-36. doi: 10.1161/01.str.0000014772.02908.44.
- Vanlandingham M, Fox B, Hoit D, Elijevich L, Arthur AS. Endovascular treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas. *Neurosurgery.* 2014 Feb;74(Suppl 1):S42-9. doi: 10.1227/NEU.000000000000180.
- Youssef PP, Schuette AJ, Cawley CM, Barrow DL. Advances in surgical approaches to dural fistulas. *Neurosurgery.* 2014 Feb;74(Suppl 1):S32-41. doi: 10.1227/NEU.0000000000000228.
- Zipfel GJ, Shah MN, Refai D, et al. Cranial dural arteriovenous fistulas: modification of angiographic classification scales based on new natural history data. *Neurosurg Focus.* 2009;26. doi: 10.3171/2009.2.FOCUS0928.

L.I. SOKOLOVA¹, D.V. SHCHEHLOV³, G.M. LITOVALTSEVA², O.Ye. SVYRYDIUK³,
T.A. DOVBONOS¹, M.O. OBERTIUK², M.O. GUDYM³, I.Ya. KLOPOTOVSKA²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²CNCE «Kyiv City Clinical Hospital No. 4»

³SI «Scientific and Practical Center for Endovascular Neuroradiology of NAMS of Ukraine», Kyiv

A clinical case of dural arteriovenous fistula of the tentorium cerebelli

A clinical case of dural arteriovenous fistula (DAVF) of the tentorium cerebelli: a challenging diagnosis and treatment of a patient with a DAVF of the tentorium cerebelli is presented. The rapid onset of the disease in patient M. in September 2023 and the progression of the neurological deficit led to a preliminary diagnosis of «brainstem autoimmune encephalitis». The further development of symptoms and data from additional diagnostic methods made it possible to suspect acute transverse cervical myelitis at the C1—C6 level, with spread to the medulla oblongata, most likely

associated with a viral infection. The prescribed treatment was ineffective. The appearance of new symptoms in December 2023 and the analysis of repeated MRI scans of the brain and spinal cord suggested a spinal DAVF, which required differentiation from a mass lesion. DAVF is a vascular anomaly in which arteries, arising from branches of the carotid or vertebral arteries, flow directly into the sheets of the dura mater surrounding the venous sinuses. After selective spinal angiography, the patient was diagnosed with a DAVF in the area of the tentorium cerebelli, supplied by the meningeal branch of the cavernous part of the left internal carotid artery, with drainage into the venous plexus of the spinal cord. At the State Institution «Scientific and Practical Center for Endovascular Neuroradiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», an operative intervention was performed — endovascular disconnection of the dural arteriovenous fistula. Embolization was performed in «flow» with balloon assistance to prevent retrograde migration of the embolic agent. Angiographically, complete separation of the fistula was achieved. In April 2024, control angiography revealed filling of the fistula from small meningeal anastomoses of the territory of the meningeal branches of the left ICA. Microsurgical treatment was then performed to achieve total disconnection of the fistula. After surgery, the patient's condition stabilized.

Keywords: dural arteriovenous fistula, diagnosis, treatment.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- // Соколова ЛІ, Щеглов ДВ, Літовальцева ГМ, Свиридчук ОЄ, Довбонос ТА, Обертюк МО, Гудим МС, Клопотівська ІЯ. Клінічний випадок дуральної артеріовенозної фістули намету мозочка. Український неврологічний журнал. 2024;2-3:40-48. doi: 10.30978/UNJ2024-2-3-40.
- // Sokolova LI, Shcheglov DV, Litovaltseva GM, Svyrydiuk OYe, Dovbonos TA, Obertiuk MO, Gudym MS, Klopotovska IYa. (A clinical case of dural arteriovenous fistula of the tentorium cerebelli). Ukrainian Neurological Journal. 2024;2-3:40-48. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-2-3-40>. Ukrainian.



О.Є. КОВАЛЕНКО^{1—3},
Н.С. РАДЗИХОВСЬКА¹, Ю.В. МАНДЗЮК¹

¹КНП «Клінічна лікарня № 15 Подільського району м. Києва»

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

³ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» ДУС, Київ

Синдром «замкненої людини» в умовах поліморбідності (клінічний випадок)

З огляду на складність диференційної діагностики та прогнозу при синдромі «замкненої людини», особливо в умовах поліморбідності, та малу кількість випадків у популяції наведено клінічний випадок пацієнта із синдромом «замкненої людини» в умовах поліморбідності з неврологічної практики авторів та проаналізовано зарубіжну та вітчизняну наукову літературу з цієї теми. Використано такі методи дослідження: системний підхід і аналіз, а також бібліосемантичний метод.

Хворий з артеріальною гіпертензією внаслідок тяжкого геморагічно-ішемічного інсульту, віддаленими наслідками закритої черепно-мозкової травми, оперативного втручання з приводу тяжкого перитоніту та карциноми щитоподібної залози в анамнезі на тлі судом втратив свідомість і був доставлений до лікарні, де отримав належну медичну допомогу у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. З огляду на тяжкий стан на тлі складної поліморбідності прогноз щодо життя пацієнта був невтішним. З тетрапарезом та порушенням мови після виходу з коматозного стану він реагував на оточуючих лише рухами очей, що було розцінене як синдром «замкненої людини». Вчасна адекватна стану пацієнта терапія та рання комплексна реабілітація сприяли стабілізації стану пацієнта, поєднанні з частковою самообслуговуванням та незалежності від оточуючих.

Синдром «замкненої людини» може супроводжувати низку тяжких органічних патологій нервової системи, але потребує диференційної діагностики з деякими органічними неврологічними патологіями та психічними порушеннями (кататонія). Тяжкий стан пацієнта зі складною поліморбідністю не слід розцінювати як фатальний, оскільки адекватна терапія та рання реабілітація можуть сприяти частковому відновленню когнітивних і фізичних функцій, зменшивши залежність пацієнта від оточуючих. Допомога пацієнтам із синдромом «замкненої людини» має бути комплексною, із залученням медичних працівників, фахівців із реабілітації, соціальних працівників та осіб із найближчого оточення (рідних і друзів).

Ключові слова: синдром «замкненої людини», поліморбідність, інсульт.

Поліморбідність (мультиморбідність) — дуже поширене нині явище. Наявність кількох патологій, особливо складних і тяжких за етіопатогенезом та клінічним перебігом, зазвичай погіршує прогноз щодо якості та тривалості життя, адже хвороби в різних комбінаціях можуть впливати на перебіг одна одної [18]. Наявність синдрому «замкненої людини» (синдром locked-in) із тяжким перебігом, який може виникнути внаслідок різних органічних захворювань нервової системи, в умовах поліморбідності знижує сприятливий прогноз щодо подальшого життя та його якості [2, 12, 19]. З огляду на

складність диференційної діагностики та прогнозу при синдромі «замкненої людини», особливо в умовах поліморбідності, та малу кількість випадків у популяції наводимо клінічний випадок із неврологічної практики авторів.

Клінічний випадок

Хворий А., 48 років, під час прийому їжі, до втрати свідомості та судомного нападу, встиг повідомити дружині про раптовий, різкий та дуже виразний головний біль, що нагадував удар по голові, загальну слабкість і нудоту. Дружина виміряла артеріальний тиск (АТ) — 200/120 мм рт. ст. Після появи судомного нападу й втрати свідомості

Стаття надійшла до редакції 15 липня 2024 р.

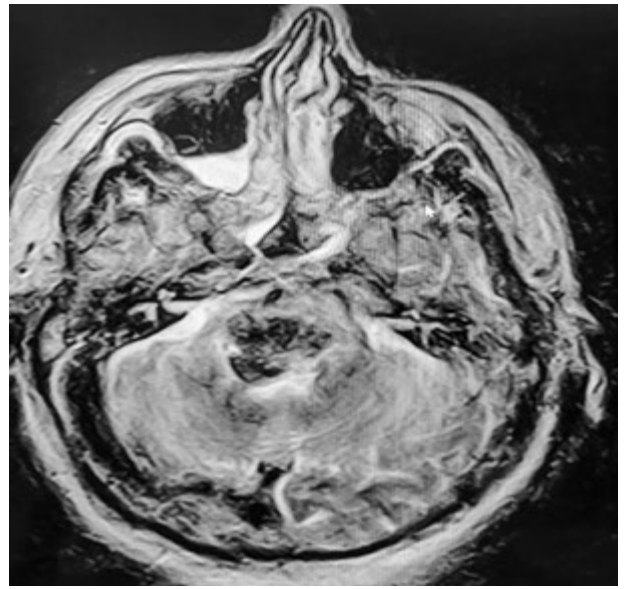
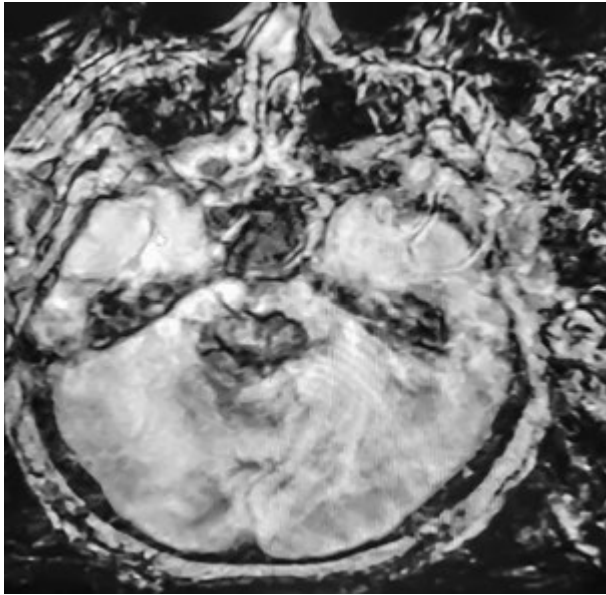


Рисунок. МРТ (фрагмент) головного мозку хворого А., 48 років.

Обстеження виконано на тлі виразних рухових артефактів. На рівні моста головного мозку візуалізується утворення з чіткими нерівними контурами, неоднорідної структури, з гіпоінтенсивним МР-сигналом у режимі T2 та T2 Flair умовного розміру 26 × 33 × 33 мм. Висновок: інсульт — гематома на рівні моста головного мозку.

дружина хворого одразу викликала швидку медичну допомогу (ШМД). До приїзду ШМД судомний напад повторився неодноразово, а також під час транспортування та в приймальному відділенні.

На момент огляду в приймальному відділенні стан хворого тяжкий, тяжкість стану зумовлена неврологічним дефіцитом. Рівень свідомості — сопор. АТ — 192/111 мм рт. ст., SpO₂ — 90—92 %. Самостійне дихання неефективне, продовжили штучну вентиляцію легень (ШВЛ) крізь лицеву маску з мішком Амбу. Періодично мають місце тоніко-клонічні судоми. Продуктивному контакту хворий не доступний. Тетрапарез. Сухожильні рефлекси без суттєвої різниці з обох боків, ослаблені. Симптом Бабінського позитивний з обох боків. З огляду на тяжкість стану пацієнта та відмову працівників ШМД від подальшого його транспортування до профільного неврологічного стаціонару з допомоги хворим з інсультом пацієнта госпіталізовано до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) клінічної лікарні № 15 Подільського району м. Києва.

З анамнезу життя: хворий страждає на артеріальну гіпертензію понад 8 років, ішемічну хворобу серця. Препарати приймав нерегулярно, показники АТ часто піднімалися до 200/100 мм рт. ст. У 1992 р. переніс закриту черепно-мозкову травму (з анамнезу, медична документація не надана). У 2019 р. виникла перфорація тонкого кишечника, ускладнена перитонітом. Переніс кілька оперативних втручань, зокрема була виведена колоностама, яку згодом закрили. У 2022 р. діагностовано папілярну карциному щитоподібної залози (PT1bN1bM0, 1-ша клінічна група), з приводу якої

проведено тиреоїдектомію з дисекцією шиї праворуч і радіойодтерапію.

У відділенні ВАІТ хворого переведено на апарат ШВЛ. Свідомість порушена до рівня коми I. Наступної доби свідомість порушилася до коми II. На 3-тю добу перебування у відділенні ВАІТ хворому на апараті ШВЛ вдалося виконати магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку (рисунок).

Після проведення візуалізації хворий був консультований черговим нейрохірургом у режимі телемедицини. З огляду на тяжкість стану хворого та локалізацію гематоми прийнято рішення щодо доцільності консервативного лікування в умовах ВАІТ [11]. Під час перебування на ШВЛ приєдналися пневмонія, ендoftальміт правого ока, пролежні на п'ятах.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 85 г/л, лейкоцити — $6,2 \cdot 10^9$ клітин/л, еритроцити — $2,6 \cdot 10^{12}$ клітин/л, еозинофіли — 1 %, паличкоядерні нейтрофіли — 4 %, сегментоядерні — 77 %, лімфоцити — 15 %, моноцити — 3 %, ШОЕ — 31 мм/год, тромбоцити — $80,0 \cdot 10^9$ клітин/л. Глюкоза в крові — 4,3 ммоль/л.

Біохімічний аналіз крові: білірубін — 8,3 мкмоль/л, сечовина — 30,0 ммоль/л, загальний білок — 60,0 г/л, креатинін — 710,0 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 18,0 Од/л, аспартатамінотрансфераза — 27,5 Од/л, γ -глутамілтранспептидаза — 57,0 Од/л, лужна фосфатаза — 232,0 Од/л, сечова кислота — 580,0 мкмоль/л, С-реактивний білок ++++.

На 17-ту добу перебування у ВАІТ через тяжкість стану пацієнта й відсутність позитивної динаміки, незважаючи на інтенсивне лікування, виникла потреба в проведенні диференційної діагностики

між вегетативним станом і синдромом «замкненої людини». Виконано електроенцефалографію, зареєстровано θ -і δ -ритми на тлі наявного α - та β -ритмів, що вказувало на користь глибокої форми сну пацієнта. Прийнято рішення щодо подальшого динамічного спостереження за станом хворого й проведення підтримувальної терапії та ранньої реабілітації.

На 28-му добу на тлі адекватної стану пацієнта та ранньої рефлекторної реабілітації хворий самостійно відкрив ліве око (праве уражене ендoftальмітом), в якому спостерігався виразний вертикальний ністагм і парез зору по горизонталі. Оточуючі звернули увагу на важливу зміну в стані пацієнта: він, хоча швидко виснажувався, на короткий час почав фіксувати погляд і реагувати рухами очей на запитання та команди, переважно в режимі «так чи ні», а також поглядом виражати деякі емоції. Однак через нестабільність дихання хворому встановлено трахеостому.

На 41-шу добу у хворого з'явилися мінімальні рухи в правій кисті, через 2 тиж — рухи в правій нижній кінцівці. Хворий почав самостійно виконувати елементарні команди медичного персоналу (фіксувати погляд, рухати пальцями правої кисті та стискати кисть у кулак). Під час перебування у відділенні ВАІТ через вияви анемії хворому було проведено переливання еритроцитарної маси. Він був консультований неврологом, терапевтом, кардіологом, отоларингологом, офтальмологом, хірургом, інфекціоністом.

На 65-ту добу після стабілізації стану хворого було переведено в палату інтенсивної терапії відділення неврології, де продовжували клініко-інструментальний і лабораторний моніторинг на тлі медикаментозної та немедикаментозної медичної допомоги. Наступної доби видалено трахеостомічну трубку. Дихання крізь ніс самостійне, сатурація — 97 %. На 3-тю добу перебування у відділенні неврології у хворого з'явилися мінімальні рухи у лівій нижній кінцівці.

На 77-му добу хворого переведено у відділення реабілітації КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва». На момент виписки в неврологічному статусі спостерігалася позитивна динаміка. Свідомість ясна, за шкалою Глазго — 15 балів. Вербальний контакт із хворим поновлено, хоча артикуляція дещо ускладнена, гнусавість через назогастральний зонд. Астенізований, дещо ейфоричний, але інструкції медичного персоналу виконує, намагається навіть із гумором спілкуватися з медичним персоналом та рідними. Черепні нерви — очні щілини $D < S$, зіниці: праву зіницю оцінити неможливо через ендoftальміт, ліва зіниця округлої форми, ністагму немає, зберігається частковий парез погляду переважно медіанно. Фотореакції жваві з лівого ока. Обличчя асиметричне за рахунок згладження лівої носогубної складки. Ковтання утруднене, установлений назогастральний зонд. Язик: девіація праворуч. Глотковий рефлекс знижений,

кашльовий збережений. Субкортикальні рефлекс: позитивний рефлекс Марінеску—Радовичі з обох боків. М'язова сила: права рука — 4,5 бала, права нога — 3,5 бала, ліва рука — 0 балів, ліва нога — 1 бал, що дає змогу пацієнту перевертатися в ліжку на бік і приймати напівсидяче положення. Сухожилкові та періостальні рефлекс: на верхніх та нижніх кінцівках $S \geq D$. Патологічні рефлекс: симптом Бабінського позитивний з обох боків. Координаторні проби з промахуванням справа, зліва виконати не може. Менінгеальні симптоми негативні. Контроль функції тазових органів порушений: установлено сечовий катетер.

Таким чином, позитивна динаміка показників і стабілізація стану пацієнта із синдромом «замкненої людини» в умовах складної поліморбідності завдяки професійному наполегливому лікуванню та ранній реабілітації в умовах інсультного блоку відділення вертеброневрології, цереброваскулярної патології, патології периферичної нервової системи та лікування хронічного болю з інсультним блоком дала змогу поліпшити прогноз і перевести пацієнта в реабілітаційне відділення.

Синдром «замкненої людини» (синоніми: синдром locked-in, вентральний синдром моста, синдром «замикання», цереброредулярний блок, стан дееферентації, синдром ізоляції, синдром відсутності рухових функцій, псевдокома) — симптомокомплекс, що характеризується повною знерухомленістю хворого за наявності тетрапарезу (тетраплегії), анартрії та псевдобульбарних симптомів зі збереженням лише руху очей у вертикальній площині та миготіння. Свідомість хворого в такому випадку збережена, але здатність до пізнавальної діяльності й адекватного мовленнєвого контакту із оточенням втрачено [2, 14, 17, 19]. Унікальним є факт, що спілкування з оточенням можливе лише за допомогою реакції очей — кліпання повіками. При тривалому збереженні синдрому «замкненої людини» хворі можуть бути навчені передавати очима навіть досить складну інформацію. Отже, пацієнт нібито замкнений (скутий) у своєму тілі, але лише реагуючи очима, може контактувати із оточенням.

Історія вивчення питання

У 1966 р. Ф. Плам і Дж.Б. Познер ввели термін «замкнений» для опису стану квадриплегії та анартрії (втрата мови внаслідок тяжкої дизартрії) зі збереженою свідомістю [24, 25].

Одним із найвідоміших людей, які перебували в псевдокомі, був редактор журналу «Elle France» Жан-Домінік Бобі. У 1995 р. у віці 43 років він пережив тяжкий інсульт, але, підморгуючи лівим оком, що залишилося непаралізованим, він за допомогою асистентки, яка вголос промовляла літери алфавіту, починаючи з найпоширеніших у французькій мові, написав книгу «Скафандр і метелик» [1]. Ця праця, яка містить 140 сторінок, потребувала 200 тис. моргань — унікальний

рекорд, що свідчив про збереження когнітивних функцій на тлі грубого соматоневрологічного дефіциту [2, 25, 27]!

Етіопатогенез

Як відомо, цей стан виникає внаслідок великих уражень кортико-спінальних і кортико-нуклеарних шляхів на рівні моста, які стрімко розвиваються, при збереженні структури покривки та ретикулярної формації, що визначає відсутність дефекту свідомості [14, 19]. Найчастішою причиною розвитку такого стану є стовбуровий інсульт [14]. Менш поширеними патологіями, з якими пов'язаний цей синдром, є об'ємні утворення, що вражають задню черепну ямку та міст, черепно-мозкова травма, розсіяний склероз, поліомієліт, міастенія, пароксизмальна міоплегія, центральний понтинний мієліноліз, артеріовенозні мальформації, вживання опіоїдів, демієлінізувальні автоімунно-запальні полінейропатії (синдром Гієна—Барре та Міллера—Фішера) [2, 14, 19].

Диференційна діагностика

Діагностика синдрому «замкненої людини» часто є складною через його схожість із низкою патологічних станів (кома, стійкий вегетативний стан, акінетичний мутизм, кататонія та психогенна несприйнятливність). Процес установлення діагнозу може тривати кілька тижнів. Члени сім'ї, які перебувають біля ліжка хворого, зазвичай першими помічають появу мінімальних рухових функцій [14].

Якщо розглядати диференційну діагностику з комою, то саме кома може передувати синдрому «замкненої людини». Розпізнати перехід розладів свідомості при комі до синдрому «замкненої людини» має важливе значення, оскільки свідомий контакт із пацієнтом дає змогу поліпшити медичну допомогу за рахунок поступової появи зворотного зв'язку. З іншого боку, синдром «замкненої людини» може трансформуватися в кому. Це залежить від етіологічного чинника й ступеня ураження. Кома — це стан глибокої втрати свідомості, стан із закритими очима без реакції на звичайні подразники із різною здатністю до підтримки дихання та стовбурових реакцій [12].

Клінічно синдром «замкненої людини» дуже подібний до акінетичного мутизму — синдрому, що формується після виходу з коми. Не випадково для нього використовують термін «псевдокома». Акінетичний мутизм виникає при тяжких і великих ушкодженнях мозку. Його пов'язують із ураженням лімбічної системи, лобних часток, підкіркових вузлів, стовбура мозку. Складність оцінки порушення свідомості при акінетичному мутизмі зумовлена також виділенням симптомокомплексу абулії, в основі якої лежить пошкодження лобних часток, клінічно вона виявляється мовленнєвою та руховою аспонтанністю при збереженні рухових систем. Феноменологічна абулія — це порушення процесів

спонукання до дії. Пацієнт стежить очима за предметом у всіх секторах поля зору, але не здійснює інших рухів і не виконує команд, хоча тонус пацієнта, рефлексі, зокрема реакція на холодову та звукову стимуляцію, зазвичай залишаються незмінними. Пацієнти перебувають у стані неспання з глибокою апатією, видаються байдужими до болю, спраги чи голоду, що є крайнім виявом спектра розладів зниженої мотивації [12, 13].

Синдром «замкненої людини» необхідно диференціювати від вегетативного стану, який характеризується повною відсутністю когнітивних функцій через переважну дисфункцію півкуль головного мозку з достатнім збереженням проміжного мозку та стовбура мозку, що підтримує збереження вегетативних і моторних рефлексів, а також циклів сну та неспання. Пацієнти можуть мати складні рефлексі, зокрема рухи очей, позіхання та мимовільні рухи на больові подразники, але не виявляють усвідомлення себе чи довкілля [2, 19]. Стан мінімальної свідомості на відміну від вегетативного стану характеризується деякими ознаками усвідомлення себе та/або довкілля (цей діагноз має лише клінічне трактування) [19].

Подібні вияви характерні для стану психогенної відсутності реакцій, який має картину тривалого, нерухомого, дисоціативного нападу, при якому в пацієнта відсутня або знижена відповідь на зовнішні подразники. Відсутність реакції може варіювати від функціональної коми до стану, що нагадує ступор або кататонію. Такі пацієнти часто опираються пасивному відкриванню очей, перевертаються, коли їх лоскочуть, щоб уникнути подразника, або повертають очі до підлоги, незалежно від того, на якому боці вони лежать. Наявність ністагму з калорійною стимуляцією в явно коматозного пацієнта підтверджує діагноз психогенної відсутності реакції, але не є цілком специфічним для цього діагнозу [12].

При кататонії клінічні вияви неоднорідні. Кататонія характеризується відсутністю органічного ураження центральної нервової системи, збереженням рівня свідомості та стовбурових рефлексів. Виявляється ригідністю, мутизмом, ехолоалією, вимушеною позою. Деякі пацієнти можуть досить тривало зберігати вимушену позу, навіть сидіти або стояти, що нерідко дивує оточення. В інших випадках людина видається несплячою, хоча реакції на оточуючі події та рухи відсутні [12]. Кататонія зазвичай асоціюється з попереднім психогенним анамнезом, органічні зміни нервової системи відсутні [14]. Хоча слід пам'ятати, що у випадках коморбідності або поліморбідності можуть бути органічні зміни, зумовлені супутньою патологією, які «плутають» діагноз, тому обов'язково слід правильно їх трактувати із застосуванням додаткових клінічних, інструментальних та лабораторних обстежень, вивчити анамнез з оточуючих джерел, за можливості.

Перспективні спостереження

Прогноз щодо майбутнього у хворих із синдрому «замкненої людини» залежить від основного захворювання [26]. Велике значення, як і при інших хворобах, має стан поліморбідності (як у наведеному клінічному випадку), що ускладнюється взаємодією кількох патологій [18].

За даними літератури, смертність і одужання сильно варіюють залежно від основної причини синдрому «замкненої людини». Синдром блокування зазвичай супроводжується високим рівнем смертності в гострому стані. Ретроспективні дослідження та моделі аналізу оцінили 5-річну та 10-річну смертність як 84 і 31 % відповідно. Огляд Дж.Р. Паттерсона та М. Грабіуса щодо 139 випадків синдрому «замкненої людини» виявив загальну смертність 60 %. Рівень смертності від судинних причин становив 67 % (70 із 105 пацієнтів) порівняно із 41 % (14 із 34 пацієнтів) для несудинних випадків. Багато тих, хто вижив у цьому дослідженні, залишалися в стані, коли рухові функції прогресували мінімально [14, 23].

Дослідження показало, що в більшій кількості несудинних причин синдрому «замкненої людини» спостерігаються випадки одужання від середнього до повного. Загалом у 18 із 34 пацієнтів, які страждали від несудинної хвороби, зареєстровано деяке відновлення рухових функцій. У 12 із 18 випадків повного одужання воно відбулося протягом перших 6 міс. І лише в 29 із 105 пацієнтів із судинними причинами синдрому «замкненої людини» відбулося певне одужання після початку захворювання. З 16 пацієнтів, які вижили через 4 міс, 13 продемонстрували ознаки помірного або повного функціонального відновлення та лише в 2 випадках зареєстровано повне відновлення [15, 23].

Особливості медичної допомоги

Хоча перевірених специфічних медичних способів позбавлення синдрому «замкненої людини» на сучасному етапі не існує, важливе значення має догляд за хворим, який має бути централізованим і координуваним у спеціалізованому реабілітаційному центрі, що має досвід лікування цього синдрому. Терапевтичний результат поліпшує мультимодальна терапія з фізичною та логопедичною складовими та використанням допоміжних пристроїв для полегшення взаємодії з довкіллям. Отже, для пацієнтів із синдромом «замкненої людини» дуже важливе значення мають підтримувальні та профілактичні заходи [14, 16].

З огляду на те, що пацієнти із синдромом «замкненої людини» перебувають у повній свідомості, їх слід активно заохочувати брати участь у прийнятті рішень, що впливають на результат терапії, на всіх етапах лікування. Важливе значення має робота медичних і соціальних працівників з оточенням хворого (родичами та близькими) для психологічного та фізичного спонукання хворого до виконання призначень і прагнення до одужання.

Принциповим у медичній допомозі пацієнту є застосування стандартів лікування основного захворювання, яке спричинило синдром «замкненої людини», а також симптоматичне підтримання життєво важливих функцій, фізична та психологічна реабілітація [14, 16, 19].

Отже, у разі важкого ішемічного або геморагічного інсульту на тлі артеріальної гіпертензії слід негайно застосувати відповідні нормативні документи — протоколи та стандарти медичної допомоги [6, 7, 11].

Об'ємні утворення, що призвели до синдрому «замкненої людини», лікують хірургічно та консервативно. Менінгіт і абсцеси можна лікувати антибіотиками широкого спектра дії [8, 9]. Терапія синдрому «замкненої людини» внаслідок центрального понтинного мієлінолізу передбачає підтримувальні заходи: корекцію електролітних порушень, зокрема гіпонатріємії. При гострих запальних демієлінізуювальних полінейропатіях (синдроми Гієна—Барре та Міллера—Фішера) та гострому енцефаломієліті застосовують внутрішньовенний імуноглобулін, плазмафорез і контрольовану вентиляцію дихальних шляхів [3, 8]. Загострення розсіяного склерозу можна лікувати високими дозами глюкокортикоїдів, етіопатогенетичне лікування — препаратами, що модифікують захворювання, гуманізованими моноклональними антитілами тощо [5], боковий аміотрофічний склероз — за допомогою симптоматичної терапії у поєднанні з підтримуваними препаратами рилузолом або едаравоном [10].

Оскільки багато пацієнтів можуть досягти певного рівня відновлення, рекомендовані активні підтримувальні заходи — інтенсивна фізична, мовна, дихальна та ковтальна терапія, застосування необхідних допоміжних пристроїв для полегшення взаємодії з оточенням та навколишнім середовищем, починаючи з госпітального періоду [4, 14, 19].

Після госпіталізації догляд має бути централізованим і координуваним у спеціалізованому реабілітаційному центрі, який має досвід лікування синдрому «замкненої людини». Догляд має передбачати виявлення та лікування рекурентних захворювань, таких як інфекції та порушення електролітного балансу, використання симптоматичної терапії (виявлення та лікування болю, порушень сну), а також запобігати знерухомленості, контрактурам, саднам роگیвки та пролежням [16].

Слід пам'ятати, що синдром блокування асоціюється з високим ризиком респіраторних ускладнень. Пацієнти потребують ретельного спостереження щодо труднощів з обробкою виділень або необхідності у ШВЛ. Відповідно, перевагу віддають фізіотерапії грудної клітки, вправам на глибоке дихання і мобілізацію грудної клітки для полегшення виділення бронхіального секрету. Комплексне лікування може сприяти формуванню колатерального кровообігу та відновленню пошкоджених нервових шляхів. Модифікація судинних чинників ризику є

обов'язковою для зниження ризику інсультів та інших судинних подій, тому дотримання стандартів і протоколів лікування васкулярної патології має важливе значення [4, 6].

З огляду на унікальну специфічність синдрому «замкненої людини» важливе значення має налагодження комунікації пацієнта з оточенням. Для застосування коду «так чи ні» базової комунікації зазвичай використовують комбінацію кліпання повік і вертикальних рухів очей. На сучасному етапі доступні різноманітні електронні пристрої для полегшення спілкування, зокрема комп'ютери, принтери, синтетичні голосові машини, що запускаються чутливими перемикачами, і датчики руху голови чи очей. Такі комунікаційні пристрої дали змогу пацієнтам спілкуватися за допомогою електронної пошти, користуватися інтернетом, читати щоденні новини, писати історії та музику та робити покупки в інтернеті. Незалежно від того, який спосіб зв'язку використовують, пристрій має бути розміщений безпосередньо біля ліжка хворого [16].

Таким чином, догляд за хворим із синдромом «замкненої людини» має бути комплексним і тривалим. Його слід обговорити із сімейним лікарем,

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О. К., Н. Р.;

збір та опрацювання матеріалу — О. К., Н. Р.;

написання тексту — Ю. М.

Література

- Бобби Ж-Д. Скафандр и бабочка. 2009. 176 с. http://loveread.es/view_global.php?id=38258.
- Григорова ІА, Сало ВІ, Тихонова ЛВ, Черненко АГ. Рідкісна неврологія. Клінічний випадок синдрому «запертої людини» при ішемічному інсульті. Міжнародний медичний журнал. 2010;(1):27-30. <http://dSPACE.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/30523/05-Grygorova.pdf?sequence=1>.
- Коваленко ОЄ, Маньковський ДС, Галуша АІ, Нечкалюк МВ, Настоящая ПІ. Гостра запальна демієлінізуюча полірадікуло-нейропатія: синдром Міллера—Фішера (випадок з практики). Здоров'я України. 2010;2(13):4-27. <https://health-ua.com/article/13842-gostra-zapalna-demielinizuyucha-poliradikulonejropatya-sindrom-millerafshera-vipa>.
- Наказ МОЗ від 02.11.2022 № 1967 «Про затвердження стандарту медичної допомоги «Вторинна профілактика інсульту»». <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-02112022--1967-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-vtorinna-profilaktika-insultu>.
- Наказ МОЗ України від 01.07.2024 № 1142 «Про затвердження Нового клінічного протоколу медичної допомоги «Розсіяний склероз у дорослих»». <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-01-07-2024-1142-pro-zatverdzhennya-novogo-klinichnogo-protokolu-medichnoyi-dopomogi-rozsiyanij-skleroz-u-doroslih>.
- Наказ МОЗ України від 12.09.2024 № 1581 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)»». <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-12-09-2024-1581-pro-zatverdzhennya-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoyi-ta-specializovanoyi-medichnoyi-dopomogi-gipertonichna-hvoroba-arterialna-gipertenziya>.
- Наказ МОЗ України від 20.06.2024 № 1070 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Ішемічний Інсульт»». <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-20-06-2024-1070-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-ishemichnij-insult>.
- Наказ МОЗ України від 24.05.2024 № 870 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Діагностика та лікування гострого розсіяного енцефаломієліту у дорослих та дітей»». <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-24052024--870-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-diaagnostika-ta-likuvannja-gostrogo-rozsiyanogo-encefalomielitu-u-doroslih-ta-ditej>.
- Настанова 00773. Менінгіт у дорослих від 28.08.2017. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3556>.
- Настанова 00799. Бічний аміатрофічний склероз (БАС) від 11.05.2016. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3580>.
- Стандарти медичної допомоги «Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому кроволиві». <https://www.dec.gov.ua/mtd/gemoragichnyj-insult>.
- Young GB. Stupor and coma in adults. Uptodate october 7, 2024 <https://medilib.ir/uptodate/show/5104>.
- Cartledge N. States related to or confused with coma. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Sep;71(Suppl 1):i18-9. doi: 10.1136/jnnp.71.suppl_1.i18. PMID: 11511737; PMCID: PMC1765564.
- Das JM, Anosike K, Asuncion RMD. Locked-in syndrome. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32644452.
- Doble JE, Haig AJ, Anderson C, Katz R. Impairment, activity, participation, life satisfaction, and survival in individuals with blocked syndrome over ten years: follow-up of a previously reported cohort. J Head Trauma Rehabil. 2003;18:435.
- Farr E, Altonji K, Harvey RL. Locked-in syndrome: practical rehabilitation management. PM R. 2021 Dec;13(12):1418-28. doi: 10.1002/pmrj.12555. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33465298.
- Halan T, Ortiz JF, Reddy D, Altamimi A, Ajibowo AO, Fabara SP.

спеціалістами з реабілітаційної медицини і найближчим оточенням — родиною та друзями [14].

Висновки

Синдром «замкненої людини» може супроводжувати низку тяжких органічних патологій нервової системи, потребує диференційної діагностики, зокрема з психічними порушеннями (кататонія), коли органічні зміни центральної нервової системи відсутні.

Тяжкий стан пацієнта, особливо на тлі поліморбідності, не слід розцінювати як фатальний, оскільки адекватна терапія та рання реабілітація можуть сприяти відновленню когнітивних та фізичних функцій різного ступеня, зменшивши залежність пацієнта від оточення.

При наданні медичної допомоги важливе значення має підтримання основних життєво важливих функцій пацієнта, лікування основного захворювання, яке призвело до синдрому «замкненої людини», а також реабілітація, як рання, так і безперервна подальша, психологічна допомога й мотиваційні заходи із залученням не лише медичних працівників первинного та спеціалізованого рівня та реабілітологів, а й рідних та друзів хворого.

- Locked-in syndrome: a systematic review of long-term management and prognosis. *Cureus*. 2021 Jul 29;13(7):e16727. doi: 10.7759/cureus.16727. PMID: 34471579; PMCID: PMC8402869.
18. Hernández B, Reilly RB, Kenny RA. Investigation of multimorbidity and prevalent disease combinations in older Irish adults using network analysis and association rules. *Sci Rep*. 2019 Oct 10;9(1):14567. doi: 10.1038/s41598-019-51135-7. PMID: 31601959.
 19. Kaplan LR. Locked-in syndrome: up to date. November 2, 2023. https://www.uptodate.com/contents/locked-in-syndrome?source=mostViewed_widget.
 20. Khurana RK, Genut AA, Yannakakis GD. Locked-in syndrome with recovery. *Ann Neurol* 1980;8:439.
 21. Kunz A, Leis S, Trinka E. Locked-in syndrome revisited. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023 Mar 29;16:17562864231160873. doi: 10.1177/17562864231160873. PMID: 37006459; PMCID: PMC10064471.
 22. Laureys S, Pellas F, Van Eeckhout P, et al. The locked-in syndrome : What is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res*. 2005;150:495-511. doi: 10.1016/S0079-6123(05)50034-7. PMID: 16186044.
 23. Patterson JR, Grabis M. Locked-in syndrome: a review of 139 cases. *Stroke*. 1986 Jul-Aug;17(4):758-64. doi: 10.1161/01.str.17.4.758. PMID: 3738962.
 24. Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser*. 1972;10:1-286. PMID: 4664014.
 25. Schnetzer L, McCoy M, Bergmann J, Kunz A, Leis S, Trinka E. Locked-in syndrome revisited. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023 Mar 29;16:17562864231160873. doi: 10.1177/17562864231160873. PMCID: PMC10064471.
 26. Shavelle RM, Strauss DJ, Katz RT. Survival of persons with locked-in syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 May;89(5):1005; author reply 1005-6. doi: 10.1016/j.apmr.2008.03.004.
 27. Teive HAG, Ferreira MG, Coutinho L, et al. The locked-in syndrome: The early French descriptions. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Dec;178(10):996-8. doi: 10.1016/j.neurol.2022.03.017. PMID: 35902307.

O.E. KOVALENKO¹⁻³, N.S. RADZIKHOVSKA¹, Yu.V. MANDZIUK¹

¹Communal Non-Profit Enterprise «Clinical Hospital No. 15 of the Podiilsky district of Kyiv»

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

³DNU «Center of Innovative Health Care Technologies», Kyiv

Lock syndrome in polymorbidity conditions (clinical case)

The clinical case of a patient with «locked-in» syndrome (LIS) in the context of polymorbidity is discussed based on the authors' personal neurological practice. Given the complexity of differential diagnosis and prognosis in locked-in syndrome, especially with polymorbid conditions and the low occurrence in the population, the objective was to share experience from clinical practice through an analytical presentation of this unique case and a review of relevant global and domestic scientific literature. Research methods included a systematic approach, analysis, and bibliosemantic methodology.

A patient with arterial hypertension following a severe hemorrhagic-ischemic stroke, with prior traumatic brain injury (TBI), a history of surgery for severe peritonitis, and thyroid carcinoma, lost consciousness after a seizure. The patient was admitted to the hospital, where he received necessary care in the ICU and intensive therapy. Given his serious condition amid complex polymorbidity, his prognosis was unfavorable. Upon regaining consciousness, he displayed tetraparesis and speech impairment, responding to his surroundings solely with eye movements, leading to a diagnosis of «locked-in» syndrome. Prompt, appropriate therapy tailored to the patient's condition and early comprehensive rehabilitation enabled stabilization, partial self-care capability, and independence from others.

«Locked-in» syndrome may accompany various severe organic pathologies of the nervous system and requires differential diagnosis from other organic neurological and psychiatric conditions, such as catatonia. The serious condition of a patient with complex polymorbidity should not be deemed fatal, as adequate therapy and early rehabilitation can partially restore cognitive and physical functions, reducing dependence on others. Support for LIS patients should be holistic, involving healthcare providers, rehabilitation specialists, social workers, and close relatives and friends.

Keywords: «locked-in» syndrome, polymorbidity, stroke.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Коваленко ОЕ, Радзіхівська НС, Мандзюк ЮВ. Синдром «замкненої людини» в умовах поліморбідності (клінічний випадок). Український неврологічний журнал. 2024;2-3:49-55. doi: 10.30978/UNJ2024-2-3-49.

Kovalenko OE, Radzikhovska NS, Mandziuk YuV. (Lock syndrome in polymorbidity conditions (clinical case)). *Ukrainian Neurological Journal*. 2024;2-3:49-55. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-2-3-49>. Ukrainian.

СЕБАСТЬЯН А. БРУНЕМАЙЄР

доктор філософії (PhD) з біохімії старіння в Оксфордському університеті (стипендіат Кларендона), магістр за напрямом «управління бізнесом в галузі біології», а також магістр за напрямом «молекулярні нейронауки» Амстердамського університету (стипендіат Amsterdam Excellence Scholar)

Еволюція фітоноотропів: акцент на Бакопі Монье*

«Мемостім®» — це фітоноотропний засіб, що містить стандартизований екстракт Бакопи Монье (150 мг) та гінкго дволопатевого (120 мг), що забезпечує всю добову дозу обох компонентів. «Мемостім®» зареєстрований у Сполученому Королівстві та продається в США під торговою назвою «Мемобоост®».

Як було продемонстровано у клінічному дослідженні препарату «Мемостім®» («Мемобоост®»), його застосування у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією (термін, який зазвичай використовується в Україні та відповідає більш широко вживаному терміну «церебральна хвороба дрібних судин») протягом 3 міс полегшує клінічні прояви цього порушення, а також збільшує рівень фактора росту нервів до 67 %. «Мемостім®» («Мемобоост®») зменшував прояви когнітивної дисфункції, покращував пам'ять і увагу. Позитивний вплив екстракту Бакопи Монье на когнітивні функції супроводжувався суттєвим ослабленням проявів тривожно-депресивного синдрому, а також підвищенням якості життя пацієнтів.

Бакопа Монье представляє собою перспективний засіб для осіб з когнітивною дисфункцією, маючи при цьому сприятливий профіль безпеки, що підтверджений тривалою історією використання в медичній практиці. Якщо ви або ваші пацієнти страждаєте на прояви когнітивної дисфункції, раціональним підходом є оцінка когнітивної функції до та після періоду використання Бакопи Монье (для відчутних змін необхідним є застосування > 1 міс, як було продемонстровано у попередніх клінічних дослідженнях). Бакопу Монье можна приймати в будь-який час доби, разом з тим деякі користувачі повідомляють про поліпшення якості сну за умови прийому безпосередньо перед сном.

Ключові слова: Бакопа Монье, «Мемостім®», когнітивна дисфункція, дисциркуляторна енцефалопатія.

Бакопа Монье — один з найбільш вивчених і популярних рослинних препаратів, що прописуються індійською системою медицини Аюрведа. У міжнародних наукових журналах було опубліковано понад 300 статей, метааналізів (які включають понад 1500 пацієнтів) про Бакопу Монье (БМ), включаючи шість ретельних клінічних досліджень, які виявили переконливі докази поліпшення когнітивних функцій [1]. Я також написав статтю в науковому журналі з розглядом нейрофармакології БМ, в якій описано близько 150 наукових журнальних статей, в яких описуються молекулярні механізми посилення когнітивних функцій і нейропротекції у різних видів тварин в лабораторних умовах [2]. У цій короткій статті я підсумую для

широкої аудиторії деякі ключові моменти з цієї більш наукової статті.

Бакопа Монье (також відома як брахмі, водяний гісоп, *Bacopa monniera* та *Herpestis monniera*) — це повзуча багаторічна рослина з дрібним довгастим листям і фіолетовими квітами, що росте в теплих водно-болотних угіддях, і походить з Австралії та Індії. Зазвичай зустрічається як бур'ян на рисових полях, БМ росте по всій території США та Східної Азії (рис. 1) [3]. В медицині використовується вся рослина.

Бакопа містить комбінацію активних сполук, а не лише одну молекулу, і тому не може бути запатентована. Однак найбільш фармакологічно активні сполуки бакопи структурно схожі, відомі як «бакозиди», і їх можна стандартизувати до певного відсотка концентрації в рослинному екстракті та помістити в таблетку — процес, подібний до заварювання чаю, а потім дегідратації рідини, щоб

* Sebastian A. Brunemeier. Evolution of phytonotropes: emphasis on *Bacopa Monnieri*. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2022;20:25-30. <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2022-20-04>.



Рис. 1. Бакопа Монье (*Bacopa Monnieri*)

залишився лише сухий порошок, що містить водорозчинні молекули (рис. 2).

На відміну від психостимуляторів, які потенційно викликають звикання і силовий вплив, хронічний і помірний прийом БМ, радше живить, ніж виснажує мозок, що підтверджується 1400-річною історією аюрведичного знання.

Вперше БМ була описана приблизно в 6 столітті нашої ери в таких текстах, як Чарака Самхіта, Атхар-Веда і Сушрута Самхіта, як лікарська рослина класу медхья-расаяна, яку приймають для загострення інтелекту і поліпшення розумових розладів. Рослина нібито використовувалася стародавніми ведичними знавцями для запам'ятовування довгих священних гімнів і писань. У побуті БМ називають брахмі, на честь індійського боготворця Брахми, особливо в поєднанні з іншими лікарськими рослинами, що нібито загострюють інтелект, такими як центелла азіатська (*Gotu Kola*) або гінкго білоба (*Gingko biloba*). БМ постійно міститься в багатьох аюрведичних рецептурах, що призначаються при когнітивних розладах, часто у поєднанні з топленим маслом для всмоктування та іншими лікарськими рослинами, що покращують когнітивні функції.

Традиційно БМ використовується при різних захворюваннях, але найбільш відома як нейротонік і засіб, що покращує пам'ять. Було проведено численні дослідження на тваринах та *in vitro*, багато з яких свідчать про її потенційні лікувальні властивості. Кілька рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень підтвердили ноотропну корисність БМ для людини. Існують також докази щодо потенційного поліпшення стану при деменції, хворобі Паркінсона та епілепсії.

Сучасні дані свідчать про те, що БМ діє за допомогою таких механізмів: антиоксидантний та нейропротекторний захист (за допомогою окисно-відновних процесів та індукції ферментів), інгібування ацетилхолінестерази та/або активація холіноацетилтрансферази, зниження рівня Р-амілоїду, збільшення мозкового кровотоку та модуляція нейромедіаторів (ацетилхоліну (АХ), 5-гідрокситриптаміну (5-ГТ), дофаміну (ДА)).

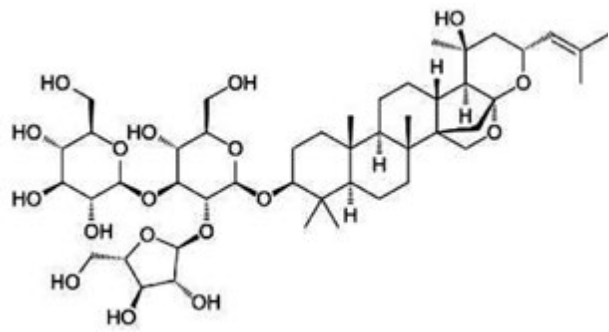


Рис. 2. Бакозид А3, одна з активних молекул Бакопи Монье (*Bacopa Monnieri*)

БМ демонструє низьку токсичність на модельних організмах і людях; незважаючи на те, що бакопа століттями використовується в індійській медицині, довгострокові дослідження токсичності на людях ще не проводились.

Окрім покращення когнітивних функцій, бакопа має низку властивостей для потенційного застосування в медицині. До них належать:

- протисудомна [4—6];
- антидепресивна [7];
- знеболююча [8—10];
- протизапальна [11];
- протимікробна [12];
- противиразкова/антихелікобактерна [13, 14];
- анксиолітична [15];
- адаптогенна [16, 17];
- антинеопластична [18, 19];
- гепатопротекторна [20];
- імуностимулююча [21—23].

Один із продуктів, доступних на ринку України, є «Мемостім®», який містить стандартизований екстракт бакопи та гінкго білоби, що покращують когнітивні здібності.

За оцінками, 3,4 млн людей страждають на деменцію в Сполучених Штатах [24], найчастіше це люди похилого віку. Очікується, що до 2030 р. кількість людей похилого віку (старше 65 років) подвоїться і досягне 72 млн, або 20 % від загальної кількості населення США [25]. Бакопа може принести користь деяким пацієнтам з деменцією та іншими формами нейродегенерації.

У дослідженнях нейронів або зрізів мозку в чашці Петрі, а також на тваринах, таких як гризуни, бакопа виступає нейропротектором. Експеримент відбувається наступним чином: вчені вводять токсини, такі як пестициди, сигаретний дим та нейротоксини, такі як ртуть. Потім вчені вводять БМ, що призводить до зменшення пошкоджень мозкової тканини та покращення когнітивних функцій у тварин. Багато токсинів, таких як пестицид ротенон, який може викликати хворобу Паркінсона, завдають шкоди, виробляючи активні форми кисню (АФК). Це «вільнорадикальні» сполуки, які можуть зруйнувати клітину в ланцюговій реакції. Екстракт

бакопи сам по собі є антиоксидантним, але ще цікавіше те, що бакопа фактично вмикає експресію генів ферментів, які діють як дуже потужні антиоксиданти, такі як супероксиддисмутаза (СОД), каталаза та глутатіонпероксидаза (ГПх).

Бакопа також зменшує нейрозапалення — процес гіперактивної імунної функції (наприклад, з боку мікроглії, резидентних імунних клітин мозку). Це схоже на аутоімунні захворювання, коли імунна система організму знищує решту організму.

Нейрозапалення посилюється з віком, черепно-мозковими травмами, неправильним харчуванням і способом життя, недостатнім сном та іншими стресовими факторами. Доведено, що БМ зменшує нейрозапалення та заспокоює імунну систему у мозку.

Крім того, бакопа посилює мозковий кровообіг, зокрема розширює судини та посилює нервово-судинні зв'язки. Старіння мозку може бути частково спричинене зменшенням кровообігу та старінням судин, подібним до серцево-судинних захворювань в інших частинах тіла. Цей тип зниження кровообігу, у разі його важкого перебігу, відомого як ішемія, є уповільненою версією інсульту — голодування клітин мозку киснем і поживними речовинами. З усіх органів в людському тілі мозок є найбільш метаболічно активним за вагою — він становить близько 5 % маси тіла, але споживає 20 % енергії. Тому зменшення кровообігу та надходження поживних речовин є дуже серйозним. Гінкго білоба та вінпоцетин — інші природні засоби, які покращують мозковий кровообіг.

У щурів похилого віку бакопа підвищує концентрацію ключових нейромедіаторів, що беруть участь у процесах мислення, зокрема дофаміну, ацетилхоліну та серотоніну. Бакопа також виявилася захисним засобом у тваринних моделях з епілепсією, хворобою Паркінсона, хворобою Альцгеймера та іншими неврологічними захворюваннями. Крім того, бакопа «вмикає» важливий ген *CREB*, який є головним регулятором пам'яті та навчання, і за відкриття якого Ерік Кандель отримав Нобелівську премію у 2000 р.

Позитивний вплив екстракту БМ на когнітивні функції пацієнтів доведено з позицій доказової медицини. За результатами великого метааналізу подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, екстракт БМ значно покращує когнітивні функції пацієнтів [26]. Експериментальні дослідження продемонстрували здатність БМ підвищувати рівень фактора росту нервів (NGF — пептид, який стимулює ріст нервових клітин) у різних структурах мозку: 47,5 % у гіпокампі та 108,7 % у префронтальній корі. Оскільки NGF є тригером відновлення нейронної тканини, підвищення його рівня при застосуванні екстракту БМ також супроводжувалося збільшенням вивільнення інших нейротрофінів, зокрема нейротрофічного фактора головного мозку (BDNF — ще один

важливий пептид, який покращує ріст і відновлення нервової тканини).

Згідно з більшістю клінічних досліджень екстракту БМ як нейрокогнітивного засобу, найбільш ефективна добова доза становить від 150 до 300 мг стандартизованого екстракту, крім того, існують результати досліджень, що доводять безпеку і переносність екстракту БМ у вищих дозах.

Когнітивно-посилюючі властивості екстракту БМ були ретельно доведені в багатьох клінічних дослідженнях, в яких брали участь люди різного віку. БМ забезпечував ноотропний ефект у режимі прийому добових доз від 150 до 300 мг протягом періоду часу від 6 до 12 тиж.

За результатами клінічних досліджень, БМ покращувала швидкість обробки інформації (зокрема візуальної), швидкість навчання та міцність пам'яті, мінімізувала стан тривожності з максимальними ефектами, помітними через 12 тиж [27]. БМ значно покращувала показники фактору робочої пам'яті, зокрема точність і швидкість просторової робочої пам'яті [27]. Дослідження [28], в якому взяли участь 76 дорослих у віці 40—65 років, показало значний вплив екстракту БМ (300 або 450 мг/добу) на тест на запам'ятовування нової інформації навіть через значний проміжок часу після тримісячного прийому. Було показано, що екстракт БМ знижує швидкість забування нещодавно отриманої інформації. Більше того, С. Рагхав та ін. [29] повідомили про покращення ментального контролю, логічної пам'яті, а також асоціативного навчання, виміряного за шкалою пам'яті Векслера, в учасників віком 55 років і старших з віковим погіршенням пам'яті в 16-тижневому дослідженні (12 тиж активного лікування), причому покращення зберігалися протягом 4 тиж після лікування [30].

Ці результати узгоджуються з висновками А. Морган та ін. [30], де було виявлено, що БМ значно покращує засвоєння та збереження пам'яті у здорових людей похилого віку у віці старше 55 років. Інші дослідження за участю осіб віком 50—75 років зі скаргами на погіршення пам'яті протягом щонайменше одного року без будь-якого серйозного когнітивного дефіциту показали, що прийом БМ у дозі 450 мг один раз на добу протягом 12 тиж покращував такі когнітивні функції, як увага та вербальна пам'ять. Крім того, було виявлено, що препарат добре переноситься [31].

С. Калабрезе та ін. [32] продемонстрували, що у пацієнтів старше 65 років, які приймали екстракт БМ по 300 мг/добу протягом 12 тиж, покращилися показники пам'яті на відкладене пригадування та час реакції на тест Струпа, а також спостерігалось зниження рівня депресії та комбінованої тривожності за шкалою тривоги Спілбергера. Добова доза добре переносилася з дуже малою кількістю побічних ефектів

Окрім нормалізації когнітивних функцій у людей похилого віку та осіб зі зниженими когнітивними

функціями, було продемонстровано, що ефективність уваги, свобода від відволікання та робоча пам'ять значно покращилися при застосуванні екстракту БМ у групі осіб з уже високими когнітивними здібностями (студенти-медики у віці 19—22 років) [33], а також у школярів у віці 6—8 років БМ продемонструвала покращення безпосередньої пам'яті, сприйняття та швидкості реакції без будь-яких побічних ефектів [33].

«Мемостім®» — це фітоноотропний засіб, що містить стандартизований екстракт БМ (150 мг в 1 капсулі) та екстракт Гінкго Білоба (120 мг в капсулі), що забезпечує повну добову дозу обох компонентів. «Мемостім®» зареєстрований у Великій Британії та продається в США під торговою назвою «Мемостім®».

Як показало клінічне дослідження препарату «Мемостім®» («Мемобуст®») [34], його застосування у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією (термін, що використовується в Україні, відповідає більш поширеному терміну «хвороба дрібних судин головного мозку») протягом 3 міс може покращити клінічні ознаки цього порушення, зокрема підвищити рівень нейротрофічних факторів (фактор росту нервів-β) до 67%. «Мемостім®» («Мемобуст®») зменшував прояви когнітивної дисфункції, покращуючи пам'ять та увагу. Позитивний вплив екстракту БМ на когнітивні функції супроводжувався зменшенням проявів тривожно-депресивного синдрому, а також підвищенням якості життя пацієнтів.

Враховуючи сучасні докази клінічної ефективності БМ та міжнародну практику її застосування в якості когнітивного засобу, наполегливо рекомендуємо звернути особливу увагу українських лікарів на фітоноотропний комплекс Мемостім® («Мемобуст®»), що містить стандартизований екстракт БМ (150 мг в 1 капсулі) та екстракт Гінкго Білоба (120 мг в 1 капсулі).

Бакопа є дуже перспективним лікарським засобом для лікування когнітивної дисфункції та має сприятливий профіль безпеки з тривалою історією застосування у людей. Якщо ви або ваші пацієнти страждаєте від когнітивної дисфункції, розгляньте можливість проведення дослідження їхніх когнітивних функцій до і після періоду застосування бакопи (> 1 міс необхідно для того, щоб помітити статистично значущі поліпшення в попередніх клінічних дослідженнях). Бакопу не слід приймати натщесерце, що може призвести до шлунково-кишкових розладів, оскільки бакопа є прохолінергічним засобом. Бакопу слід приймати разом з їжею. Всмоктування та біодоступність активних компонентів бакопи, таких як бакозиди, можна покращити, якщо одночасно приймати ліпіди, такі як кокосове молоко/тригліцериди середнього ланцюга, риб'ячий жир (ЕПК/ДГК), авокадо або інші жирні продукти. Бакопу можна приймати в будь-який час доби, але деякі користувачі повідомляють про покращення якості сну при прийомі перед сном.

Література

1. Pase, et al. The cognitive-enhancing effects of *Bacopa monnieri*: a systematic review of randomized, controlled human clinical trials. *J Altern Complement Med*. 2012.
2. Aguiar, Borowski. *Neuropharmacological Review of the Nootropic herb Bacopa Monnieri*. *Rejuvenation Research*. 2013.
3. Barrett SC, Strother JL. Taxonomy and natural history of *Bacopa* in California *Syst Bot*. 1978;5:408-419.
4. Mathew J, Gangadharan G, Kuruvilla KP, Paulose CS. Behavioral deficit and decreased GABA receptor functional regulation in the hippocampus of epileptic rats: Effect of *Bacopa monnieri*. *Neurochemical Res*. 2011;36:7-16.
5. Khan R, Krishnakumar A, Paulose CS. Decreased glutamate receptor binding and NMDA R1 gene expression in hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rats: Neuro-protective role of *Bacopa monnieri* extract. *Epilepsy Behav*. 2008;12:54-60.
6. Mathew J, Paul J, Nandhu MS, Paulose CS. *Bacopa monnieri* and *Bacoside-A* for ameliorating epilepsy associated behavioral deficits. *Fitoterapia*. 2010;81:315-322.
7. Sairam K, Dorababu M, Goel RK, Bhattacharya SK. Antidepressant activity of standardized extract of *Bacopa monnieri* in experimental models of depression in rats. *Phytomedicine*. 2002;9:207-211.
8. Abbas M, Subhan F, Mohani N, Rauf K, Ali G, Khan M. The involvement of opioidergic mechanisms in the activity of *Bacopa monnieri* extract and its toxicological studies. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2011;5:1120-1124.
9. Vohora SB, Khanna T, Athar M, Ahmad B. Analgesic activity of *bacosine*, a new triterpene isolated from *Bacopa monnieri*. *Fitoterapia*. 1997;4:361-365.
10. Afjalus S, Chakma N, Rahman M, Salahuddin M, Kumar S. Assessment of analgesic, antiarrhythmic and cytotoxic activity of ethanolic extract of the whole plant of *Bacopa monnieri* linn. *IRJP*. 2012;3(10) online publication.
11. Jain P, Khanna NK, Trehan N, Pendse VK, Godhwani JL. Anti-inflammatory effects of an Ayurvedic preparation, *Brahmi Rasayan*, in rodents. *Indian J Expt Biol*. 1994;32:633-636.
12. Azad A, Awang M, Rahman M, Akter S. Biological and pre-clinical trial evaluation of a local medicinal plant *Bacopa monnieri* (L.) *IJCRR*. 2012;4: 92-99.
13. Sairam L, Rao C, Babu M, Goel RK. Prophylactic and curative effects of *Bacopa monnieri* in gastric ulcer models. *Phytomedicine*. 2001;8:423-430.
14. Goel RK, Sairam K, Babu MD, Tavares IA, Raman A. In vitro evaluation of *Bacopa monnieri* on anti-*Helicobacter pylori* activity and accumulation of prostaglandins. *Phytomedicine*. 2003;10:523-527.
15. Bhattacharya SK, Ghosal S. Anxiolytic activity of a standardized extract of *Bacopa monnieri*: An experimental study. *Phytomedicine*. 1998;5:77-82.
16. Bhatia G, Palit G, Pal R, Singh S, Singh HK. Adaptogenic effect of *Bacopa monnieri* (Brahmi). *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;75:823-830.
17. Chowdhuri DK, Parmar D, Kakkar P, Shukla R, Seth PK, Srimal RC. Antistress effects of *bacosides* of *Bacopa monnieri*: Modulation of Hsp70 expression, superoxide dismutase and cytochrome P450 activity in rat brain. *Phytother Res*. 2002;16:639-645.
18. Deb DD, Kapoor D, Dighe DP, Padmaja D, Anand MS, D'Souza P, Deepak M, Murali B, Agarwal A. In vitro safety evaluation and anticlastogenic effect of *BacoMind* on human lymphocytes. *Biomed Environ Sci*. 2008;21:7-23.
19. Elangovan V, Govindasamy S, Ramamoorthy N, Balasubramanian. In vitro studies on the anticancer activity of *Bacopa monnieri*. *Fitoterapia*. 1995;66:211-215.
20. Ghosh T, Maity TK, Das M, Bose A, Dash DK. In vitro antioxidant and hepatoprotective activity of ethanolic extract of *Bacopa monnieri*. *IJPT*. 2007;6:77-85.
21. Yamada K, Hung P, Park TK, Park PJ, Lim BO. A comparison of the immunostimulatory effects of the medicinal herbs *Echinacea*, *Ash-*

- wagandha and Brahmi. *J Ethnopharmacol.* 2011;137:231-235.
22. Samiulla DS, Prashanth D, Amit A. Mast cell stabilising activity of *Bacopa monnieri*. *Fitoterapia.* 2001;72:284-285.
 23. Russo A, Borrelli F. *Bacopa monniera*, a reputed nootropic plant: An overview. *Phytomedicine.* 2005;12:305-317.
 24. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Stephens DC, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of dementia in the United States: The aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology.* 2007;29:125-132.
 25. Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. *Older Americans. Key Indicators of Wellbeing.* 2012.
 26. Pase MP. The cognitive-enhancing effects of *Bacopa monnieri*: a systematic review of randomized, controlled human clinical trials. *J Altern Complement Med.* 2012;18(7): 647-652.
 27. Stough C, et al. Examining the Nootropic Effects of a Special extract of *Bacopa monniera* on Human Cognitive Functioning: 90-Day Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial. *Phytother Res.* 2008;22:1629-1634.
 28. Roodenrys S, et al. Chronic Effects of Brahmi (*Bacopa monnieri*) on Human Memory. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27(2):279-281.
 29. Raghav S, et al. Randomized controlled trial of standardized *Bacopa monniera* extract in age-associated memory impairment. *Indian J Psychiatry.* 2006 Oct-Dec;48(4):238-242.
 30. Morgan A, Stevens J. Does *Bacopa monnieri* improve memory performance in older persons? Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Altern Complement Med.* 2010 Jul;16(7):753-759.
 31. Barbhuiya H, et al. Efficacy and Tolerability of BacoMind® on Memory Improvement in Elderly Participants - A Double Blind Placebo Controlled Study. *Journal of Pharmacology and Toxicology.* 2008;3(6):425-434.
 32. Calabrese C, et al. Effects of a standardized *Bacopa monnieri* extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2008 Jul;14(6):707-13.
 33. Kumar N, et al. Efficacy of Standardized Extract of *Bacopa monnieri* (Bacognize®) on Cognitive Functions of Medical Students: A Six-Week, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:4103423.
 34. Mishchenko T, et al. New opportunities in treatment of patients with discirculatory encephalopathy: emphasis on nervous growth factor. *Psychiatry, neurology and medical psychology.* 2020;3:79-88.

SEBASTIAN A. BRUNEMEIER

DPhil (PhD) training on the biochemistry of aging at the University of Oxford as a Clarendon Scholar, an MSc in Life Science Business Management and an MSc in Molecular Neuroscience from the University of Amsterdam as an Amsterdam Excellence Scholar

Evolution of phytonotropes: emphasis on *Bacopa Monnieri*

Memostim® is a phytonootropic agent, containing standardized *Bacopa Monnieri* (BM) extract (150 mg per capsule) and *Ginkgo biloba* extract (120 mg per capsule), providing the whole daily dose of both components. *Memostim*® is registered in United Kingdom and sold in United States under trade name *Memoboost*®. As shown in a clinical trial of *Memostim*® (*Memoboost*®), its use in the patients with discirculatory encephalopathy (term, commonly used in Ukraine, which corresponds more widely used term «cerebral small vessel disease») during 3 months can ameliorate the clinical signs of this disturbance, particularly, increasing the level of neurotrophic factors (nerve growth factor-beta) up to 67 %. *Memostim*® (*Memoboost*®) reduced manifestations of cognitive dysfunction, improving memory and attention. Positive influence of BM extract on the cognitive functions was followed by decreasing of manifestations of anxiety-depressive syndrome, as well increasing of the quality of life of the patients. *Bacopa* is a very promising medicine for cognitive dysfunction, and has a favorable safety profile with a long history of use in humans. If you or your patients suffer from cognitive dysfunction, consider performing a study on their cognitive function before and after a period of *Bacopa* use (> 1 month is required to notice statistically significant improvements in prior clinical trials). Dosing should not be on an empty stomach, which can result in gastrointestinal upset, as *Bacopa* is a procholineric agent. *Bacopa* should be taken with food. Absorption and bioavailability of the active constituents of *Bacopa*, such as the bacosides, may be enhanced by co-administering a lipid such as coconut milk / medium chain triglycerides, fish oil (EPA/DHA), avocado, or other fatty foods. *Bacopa* can be taken any time of day, but some users report improved sleep quality when dosed prior to bed.

Keywords: *Bacopa Monnieri*, *Memostim*®, cognitive dysfunction, discirculatory encephalopathy.



Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікацій в «Українському неврологічному журналі». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії. Категорія «Б» (накази МОН України № 32 від 15.01.2018 р., № 1437 від 18.11.2020 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors). Статті у журналі розміщуються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-ND 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>).

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.slovnuk.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: vital3@gmail.com

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

Контакти: (044) 298-00-60, e-mail: vital3@gmail.com. Кількість реклами становить близько десяти відсотків від загальної 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 співавтор несе повну відповідальність за подання рукопису.

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 _____