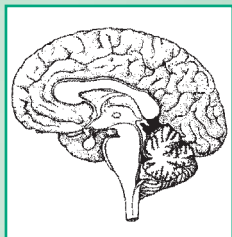


ISSN 2079-0325

DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325>



Український ВІСНИК ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ

Ukrains'kyi VISNYK PSYKHONEVROLOHII



- Том 30, випуск 4 (113), 2022
- Volume 30, issue 4 (113), 2022

DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is4-2022>

Еголанза

оланзапін

ВИБІР ПРАВИЛЬНОГО НАПРЯМКУ



СКЛАД

ТА ФОРМА ВИПУСКУ:

табл. в/плів. оболонкою 5 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 10 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 15 мг блістер, № 28



«Ми створюємо своє життя
силою свого вибору»

Річард Бах



Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/11344/01/01-03-04.



ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг¹

ЩОБ ЖИТТЯ ПРИНОСИЛО
ЗАДОВОЛЕННЯ!



- ▶ **ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ ДЕПРЕСІЇ** порушенням сну²
- ▶ **ПРОТИТРИВОЖНА ЕФЕКТИВНІСТЬ** дорівнюється бензодіазепінам³
- ▶ **СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ ЯКОСТІ** та тривалості сну⁴
- ▶ **БАЛАНС** ефективності та безпеки⁵


ANGELINI
Dileo
FARMA

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Trittico 75 мг, 150 мг, 300 мг. 2. Depression Management Guidelines, Version 6, August 2017. NHS. 3. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hecman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895. 4. Soltis-Zylharz G.M., Abu-Baki M.H., Anderer P. et al. Neuropharmacology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149. 5. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.A. et al. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study // Psychiatry (Edmont). — 2009. — 6. — 20-33. **Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.** Триттіко є похідним тразолопідину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресії, що поєднується з тривогою і порушенням сну. Відзначається швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психофізичну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку очно-зорової системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антиагоністичної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Інші можуть викликати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Виробник лікарського засобу: Азіенде Коїако Руїнате Ангеліні Франческо — А.К.Р.О. — С.п.А., Віа Векіо Дел П'юїкко, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія. Р/л МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/75577/01/02 від 29.05.2019 №1194, Ділео Фарма, 04119, м. Київ, вул. Мельникова, 83-Д, оф. 404 тел: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27. Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.



ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ

СИМОДА®

Duloxetine

подвійна дія
оригінального
дулоксетину для активних
та працюючих^{1,9}



- Дулоксетин 60 мг на добу поліпшує емоційні та фізичні симптоми депресії вже на першому тижні лікування²
- Вироблено в ЄС³
- Біоеквівалентність доведена клінічно⁴

МІАСЕР®

Mianserine

швидкий
протитривожний
ефект швейцарського
антидепресанту^{5,7}



- Міасер® 60–90 мг на добу безпечний для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями⁶
- Вироблено в Швейцарії⁷
- Біоеквівалентність доведена клінічно⁸

СИМОДА®

Duloxetine

60 мг/добу показав статистично значущу перевагу за сумарним балом HAMD-17 в порівнянні з есцеталопрамом 10 мг/добу і плацебо¹

Багатоцентрове, рандомізоване, плацебоконтрольоване, подвійне сліпе дослідження для оцінки порівняльної ефективності між дулоксетином і есцеталопрамом у пацієнтів з депресією¹



* $p \leq 0,5$ в порівнянні з плацебо; ** $p \leq 0,1$ в порівнянні з плацебо; † $p \leq 0,5$ в порівнянні з есциталопрамом. Адаптовано з Fig. 3 з [1].

Рекомендовані дози препарату Симода згідно інструкції РП UA/15445/01/01

Показання	Початкова доза мг/добу	Підтримуюча доза мг/добу	Максимальна доза мг/добу
Генералізований тривожний розлад	30	60	120
Великий депресивний розлад	60	60	120
Периферичний невропатичний біль при діабеті	60	60	120

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ СИМОДА (DULOXETINE)

Лікарська форма. Капсули гастрорезистентні тверді. Склад. Діюча речовина: duloxetine; 1 капсула гастрорезистентна тверда містить 30 мг або 60 мг дулоксетину гідрохлориду (еквівалентного дулоксетину). Показання. Лікування важких депресивних розладів. Лікування периферичного невропатичного болю при діабеті. Лікування генералізованого тривожного розладу. Протипоказання. Підвищена чутливість до дулоксетину або до будь-яких допоміжних речовин препарату, нестабільна гіпертензія, термінальна стадія ниркової недостатності, важкі захворювання печінки, поєднання із інгібіторами моноаміноксидаз, сильними інгібіторами CYP1A2, вагітним жінкам, та дітям. Категорія відпуску. За рецептом. Заявник «ФАРМЛІГА», Литовська Республіка, м. Вільнюс, вул. Мейстру, 9, LT-02189. Виробник. Балканфарм-Дупниця АД, Balkanpharma-Dupnitsa AD, вул. Самоковско шосе, 3, Дупниця 2600, Болгарія, 3 Samokovsko Shosse Str, Dupnitsa 2600, Bulgaria.

Перелік інформаційних посилань

1. Duloxetine Versus Escitalopram and Placebo in the Treatment of Patients With Major Depression CT Registry ID#7978. 2. Mallinckrodt C.H., Goldstein D.J., Detke M.J., Lu Y. et al. Duloxetine: A New Treatment for the Emotional and Physical Symptoms of Depression. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2003; 5 (1): 19–28. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Симода® РП UA/15445/01/01, UA/15445/01/02. 4. Clinical study report. A randomized, open label, two treatment, two period, two sequence, single dose, crossover, bioequivalence study of Duloxetine hydrochloride 60 mg gastro-resistant capsules, hard of Actavis Group PTC ehf, Iceland and Cymbalta® (Duloxetine hydrochloride) 60 mg hard gastro-resistant capsules of Eli Lilly Nederland BV, The Netherlands, in healthy adult subjects, under fasting conditions. Lotus labs Pvt. Ltd. Study # 2533/11.2012. 5. Murphy J. E. Mianserin in the treatment of depressive illness and anxiety states in general practice. Br. J. Clin. Pharmacol. 1978; 5: 81–85. 6. Coppen A. Workshop on the clinical pharmacology and efficacy of mianserin. Br. J. Clin. Pharmacol. 1978; 5: 91–99. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Міасер® РП UA/14722/01/01, UA/14722/01/02, UA/14722/01/03. 8. Randomized, open-labeled, 2-way crossover comparative Bioavailability Study of Laboratoire Substipharma (France) and Organon (France) Athymil® 60 mg Mianserin Hydrochloride Tablets administered as a 1x60 mg Tablet in healthy adult males under fasting conditions. Rivopharm S.A. Project № 99018. © 2019. 9. Stahl's Essential Psychopharmacology. The Prescriber's Guide Antidepressants 4th Ed. Cambridge University Press, 2011.

Даний матеріал призначений виключно для використання на спеціалізованих заходах, що розраховані на професіоналів сфери охорони здоров'я та переслідують професійні та наукові цілі. Детальна інформація про характеристики, лікувальні властивості і можливі побічні ефекти лікарських препаратів Симода та Міасер® для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників міститься в повних інструкціях для медичного застосування. Якщо у вас є питання по препаратах компанії «УАБ «ФАРМЛІГА»», ви можете звернутися до нас за адресою: «УАБ «ФАРМЛІГА»», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. Email: info@farmlyga.lt.

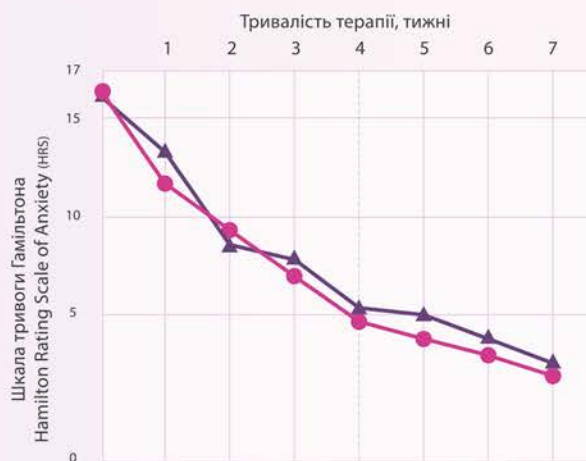
Схвалено до друку у лютому 2021 р.

МІАСЕР®

Mianserine

30 мг/добу забезпечить анкіолітичний ефект порівняний з 15 мг діазепаму⁵

Подвійне сліпе порівняльне дослідження ефективності міансерину і діазепаму при лікуванні тривоги⁵



● Міансерин 30 мг/добу (n=33) ▲ Діазепам 15 мг/добу (n=34)

Адаптовано з Fig. 2 з [5].

Рекомендовані дози препарату Міасер® згідно інструкції РП UA/14722/01/01

Показання	Початкова доза мг/добу	Підтримуюча доза мг/добу	Максимальна доза мг/добу
Депресивні стани різного походження	30	60–90	90

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МІАСЕР® (MIASER®)

Лікарська форма. Таблетки містять міансерину гідрохлорид – 10 мг, 30 мг або 60 мг. Фармакологічні властивості. Антидепресивний ефект Міасеру® подібний до ефекту інших сучасних антидепресантів. Крім того, препарат чинить також виражену анкіолітичну дію, що важливо при лікуванні хворих з депресією, асоційованою з тривожністю. Седативний ефект Міасеру®, пов'язаний з його впливом на альфа-1-адренорецептори та гістамінові H1-рецептори. Показання. Депресивні стани різного походження. Протипоказання. Маніакальні стани, тяжкі порушення функцій печінки. Міасер® відпускається тільки за рецептом лікаря. Реєстраційні посвідчення. UA/14722/01/01, UA/14722/01/02, UA/14722/01/03. Термін дії посвідчення: необмежений з 22.12.2020. Наказ МОЗ №2690 від 02.12.2021. Заявник та Виробник. Рівофарм СА, Центр Інсема, 6928, Манно, Швейцарія.



ПС
MEDOCHEMIE

МЕДОПРАМ

Есциталопрам

Душевне
здоров'я

- Лікування депресії*
- Лікування тривожних розладів*



Художник – Холлер Едвард (1882–1967) «Automat», 1927, олія, полотно, 91,4 x 71,4 см. Des Moines Art Center Permanent Collections. Des Moines, Iowa, USA.

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Медопрам.

МЕДОПРАМ • **Склад:** діюча речовина: есциталопрам; 1 таблетка, акрита плівковою оболонкою, містить есциталопрам (у вигляді есциталопраму оксалату) 5 мг, 10 мг, 20 мг; допоміжні речовини. Лікарська форма. Таблетки, акриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Код АТХ N06A B10. **Фармакологічні властивості.** Есциталопрам є антидепресантом, селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, що зумовлює клінічні і фармакологічні ефекти препарату. **Побічні реакції.** Тремор, порушення смаку, порушення сну, дискінезія, судороги; розширення зіниць; дзвін у вухах; тахікардія, брадикардія, ортостатична гіпотензія; синусити, носова кровотеча; нудота, діарея, запор, блювання, сухість у роті, шлунково-кишкові кровотечі (у т. ч. ректальні); посилене потовиділення, висипання на шкірі, облісіння, набряки; втома, набряк; та ін. **Умови зберігання та термін придатності.** Зберігати при температурі не вище 25°C в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Медокемі ЛТД» (Завод AZ), Кіпр; «Фармацевтш Аналітіш Лабораторіум Дуівен Б.В.», Нідерланди. Р.П. МОЗ України: №UA/14937/01/01; №UA/14937/01/02; №UA/14937/01/03. Наказ МОЗ України №440 від 11.03.2021.

Повна інформація про застосування лікарського засобу та повний перелік побічних реакцій міститься в Інструкції для застосування. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Перед застосуванням необхідно порадитися з лікарем. Представництво «Медокемі Лімітед»: вул. Івана Франка, 15 «Б», м. Київ, 01030 • Тел. +38 (044) 284 04 14 • www.medochemie.com • UA-MEDOPRA-2200001

Український Вісник Психоневрології UKRAINS'KYI VISNYK PSYKHONEVROLOGII

Засновник і видавець: ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «АСОЦІАЦІЯ НЕВРОЛОГІВ, ПСИХІАТРІВ І НАРКОЛОГІВ УКРАЇНИ»,
ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
Founder and publisher: PUBLIC ORGANIZATION "ASSOCIATION OF NEUROLOGISTS, PSYCHIATRISTS AND NARCOLOGISTS
OF UKRAINE", STATE INSTITUTION "INSTITUTE OF NEUROLOGY, PSYCHIATRY AND NARCOLOGY OF THE NATIONAL
ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE"

Рецензований науково-практичний медичний журнал
Peer-reviewed scientific and practical journal of medicine

Заснований у вересні 1993 р.

Founded in September, 1993

Періодичність — щокварталу

The journal is published quarterly

Журнал внесений до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктор наук та кандидат наук (доктор філософії) за галузями медичних наук (наказ МОН України від 28.12.2019 р. № 1643).

The journal is included in the list of specialized scientific publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of doctor of sciences and doctor of philosophy in the fields of medical sciences can be published (order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 28 December 2019, No. 1643)

Головний редактор
МАРУТА Наталія

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Венгер Олена (Тернопіль, Україна)

Волошина Наталія (Харків, Україна)

Дубенко Андрій (Харків, Україна)

Карабан Ірина (Київ, Україна)

Кожина Ганна (Харків, Україна) —

заступник головного редактора

Лінський Ігор (Харків, Україна)

Мінко Олександр (Харків, Україна)

Мишиєв Вячеслав (Київ, Україна)

Мищенко Владислав (Харків, Україна)

Мищенко Тамара (Харків, Україна)

Негрич Тетяна (Львів, Україна)

Овчаренко Микола (Рівне, Україна)

Пашковський Валерій (Чернівці, Україна)

Підкоритов Валерій (Харків, Україна)

Пшук Наталія (Вінниця, Україна)

Танцур Людмила (Харків, Україна)

Федченко Вікторія (Харків, Україна) —

відповідальний секретар

Чабан Олег (Київ, Україна)

Чугунов Вадим (Запоріжжя, Україна)

Юр'єва Людмила (Дніпро, Україна)

Борнштейн Натан (Тель-Авів, Ізраїль)

Брайнін Майкл (Кремс-на-Дунаї, Австрія)

Хабрат Богуслав (Варшава, Польща)

Зукер Роберт (Мічиган, США)

Chief Editor
MARUTA Nataliya

EDITORIAL STAFF:

Venger Olena (Ternopil, Ukraine)

Voloshyna Nataliia (Kharkiv, Ukraine)

Dubenko Andrii (Kharkiv, Ukraine)

Karaban Iryna (Kyiv, Ukraine)

Kozhyna Hanna (Kharkiv, Ukraine) —

deputy chief editor

Linskiy Igor (Kharkiv, Ukraine)

Minko Oleksandr (Kharkiv, Ukraine)

Mishyiev Vyacheslav (Kyiv, Ukraine)

Mishchenko Vladyslav (Kharkiv, Ukraine)

Mishchenko Tamara (Kharkiv, Ukraine)

Nehrych Tetiana (Lviv, Ukraine)

Ovcharenko Mykola (Rubizhne, Ukraine)

Pashkovskyy Valerii (Chernivtsi, Ukraine)

Pidkorytov Valerii (Kharkiv, Ukraine)

Pshuk Nataliia (Vinnytsia, Ukraine)

Tantsura Liudmyla (Kharkiv, Ukraine)

Fedchenko Viktoriia (Kharkiv, Ukraine) —

executive secretary

Chaban Oleh (Kyiv, Ukraine)

Chugunov Vadym (Zaporizhzhia, Ukraine)

Yuryeva Lyudmyla (Dnipro, Ukraine)

Bornshtein Natan (Tel-Aviv, Israel)

Brainin Michael (Krems an der Donau, Austria)

Habrat Boguslaw (Warsaw, Poland)

Zucker Robert (Michigan, USA)

Том 30, випуск 4 (113)
Харків, 2022



АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, 61068

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології

Національної академії медичних наук України».

Адреса сайту журналу: www.uvnpn.com.ua

ADDRESS OF EDITORSHIP:

46, Academician Pavlov Str., Kharkiv, Ukraine, 61068,

SI "Institute of neurology, psychiatry and narcology of the NAMS of Ukraine".

Web-site of the journal: www.uvnpn.com.ua

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ № 16345-4817ПП від 10.02.2010 р.

Certificate for state registration of print mass media KV № 16345-4817PP, dated 10 Feb, 2010

Рекомендовано до друку вченою радою ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (протокол № 2 від 17.02.2022 р.)

Approved for publication by the Academic Council of SI "Institute of neurology, psychiatry and narcology of the NAMS of Ukraine" (protocol no. 2 dated 17 February, 2022)

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ НЕВРОЛОГІЇ:

Волошина Наталія (м. Харків, Україна),
Карабань Ірина (м. Київ, Україна),
Дубенко Євген (м. Харків, Україна),
Міщенко Тамара (м. Харків, Україна).

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ ПСИХІАТРІЇ:

Венгер Олена (м. Тернопіль, Україна),
Підкоритов Валерій (м. Харків, Україна),
Чабан Олег (м. Київ, Україна).

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ НАРКОЛОГІЇ:

Лінський Ігор (м. Харків, Україна),
Мінко Олександр (м. Харків, Україна),
Чугунов Вадим (м. Запоріжжя, Україна).

До уваги авторів

До опублікування у журналі «Український вісник психоневрології» приймаються статті з проблем клінічної та експериментальної неврології, психіатрії та наркології, психотерапії, судової фармації, інших суміжних наук, оригінальні дослідження, огляди, лекції, спостереження з практики, дискусійні статті, наукова хроніка, короткі повідомлення, рецензії, а також роботи з питань викладання нейронаук, організації та управління психоневрологічною службою, статті історичного характеру, інформація про новітні лікарські засоби, про минулі та майбутні з'їзди, науково-практичні конференції та семінари.

Під час підготовки робіт до друку треба брати до уваги таке:

1. До розгляду редакційною колегією журналу приймаються роботи, що не публікувалися та не подавалися до друку раніше.

2. Оригінал роботи подається до редакції українською або англійською мовами.

3. Статті надсилаються до редакції у двох примірниках з офіційним направленням установи (1 примірник), експертним висновком (2 примірники) та електронною версією у текстовому редакторі Microsoft Word. Не треба ділити текст статті на окремі файли (крім рисунків, що виконані в інших програмах).

4. Обсяг статей не повинен перевищувати: для проблемних та оригінальних досліджень, лекцій та оглядів — 10 сторінок, для дискусійних статей — 8 сторінок, для наукової хроніки — 5 сторінок, для коротких повідомлень — 3 сторінок.

5. Роботи друкуються кеглем 14, через 1,5 інтервали з полями: ліворуч — 3,5 см, праворуч — 1 см, зверху та знизу — по 2,5 см (28—30 рядків на сторінці, 60—70 знаків у рядку).

6. Викладення робіт повинно бути чітким, містити такі розділи: вступ (з обґрунтуванням актуальності), матеріал та методи дослідження, отримані результати, їх обговорення, висновки, перелік літературних джерел.

7. Тексту статті повинні передувати індекс УДК; українською та англійською мовами: прізвище та ініціали авторів, назва статті, резюме обсягом не менш як 1800 знаків, включно з ключовими словами, відповідно до вимог до наукових фахових видань України (наказ Міністерства освіти і науки України № 32 від 6.02.2018). У тексті статті посилання на літературні джерела наводити в квадратних дужках і нумерувати в порядку їх згадування.

8. Перелік використаної літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 та ДСТУ ГОСТ 7.80:2007 і містить джерела мовою оригіналу за останні 10 років (більш ранні публікації вносять до переліку тільки у разі потреби). **Обов'язково вказувати цифровий ідентифікатор статті (збірника) DOI, якщо його немає — PMID або адресу статті в Інтернеті URI, URL.** Окрім того, перелік літератури має бути транслітерований в романському алфавіті (References).

9. Після переліку літератури наводять українською та англійською мовами без скорочень *відомості про авторів*: прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання, посада або професія, основне місце роботи чи навчання (підрозділ, кафедра, найменування установи або організації); ID ORCID у форматі <https://orcid.org/XXXX-XXXX-XXXX-XXXX>; e-mail; контактні телефони — окремим рядком.

10. Усі фізичні величини та одиниці треба наводити за системою SI, терміни — згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурами, діагностику — за допомогою Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду.

11. Таблиці повинні бути компактними, мати назву, що відповідає змісту. На усі рисунки та таблиці у тексті мають бути посилання.

12. Ілюстрації до роботи (рисунки, фотографії, графіки та діаграми) подаються у чорно-білому зображенні, з можливістю редагування. Фотографії мають бути контрастними (у цифровому форматі з роздільною здатністю не менш ніж 240 dpi), рисунки та графіки — чіткими, тонові рисунки — у форматі *.tif, 240—300 dpi, без компресії.

13. Повноформатні кольорові ілюстрації мають бути подані в електронній версії для комп'ютера типу IBM PC. Колірна модель — CMYK, 300 dpi. Векторна графіка — у форматі *.pdf. Текст (шрифти) і логотипи подавати тільки в кривих. Розмір ілюстрації — 205 x 295 мм, від цих меж має бути не менш ніж 10 мм до значимих об'єктів.

14. Текст статті та усі супровідні матеріали мають бути відредагованими та перевіреними. Стаття має бути підписаною усіма авторами.

15. Автори обов'язково заповнюють дві форми XML (українська та англійська версії) та надсилають разом зі статтею (форми XML з прикладом заповнення наведені на офіційному сайті журналу www.uvnpn.com.ua у рубриці «Авторам»).

16. Редакція залишає за собою право скорочення та виправлення надісланих статей (відповідно до «Порядку розгляду публікацій» та «Порядку рецензування публікацій», розміщених на сайті журналу).

17. Відхилені у процесі рецензування рукописи авторам не повертаються. Статті, що оформлені без дотримання вказаних правил, не розглядаються.

За зміст та оформлення статей (публікацій) відповідальність несе автор.

Статті надсилати на адресу:

вул. Ак. Павлова, 46, м. Харків, Україна, 61068
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»,
редакція журналу «Український вісник психоневрології»,
e-mail: visnuk.pn@gmail.com

Офіційний сайт журналу: www.uvnpn.com.ua

DOI журналу: <https://doi.org/10.36927/2079-0325>

Свідчення про держ. реєстрацію KB № 16345-4817ПР від 10.02.2010 р.

Громадська організація «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України», ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»,

Адреса редакції та видавця: вул. Ак. Павлова, 46, м. Харків, 61068, тел./факс: 738-32-25; e-mail: inpn@ukr.net; visnuk.pn@gmail.com

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,23 + 0,58 іл. Обл.-вид. арк. 11,15.

Оригінал-макет виготовлений ФО-П Строков Д. В., Свідчення суб'єкта видавничої справи ХК № 247 від 19.11.2009 р.

ISSN 2079-0325

DOI випуску: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is4-2022>

ЗМІСТ

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ НЕВРОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Богданова І. В., Волошина Н. П., Федосєєв С. В., Волошин-Гапонов І. К., Терещенко Л. П., Богданова Т. В. (Харків)
Особливості прояву та загально реабілітаційне значення феномена парадоксальної кінезії при хворобі Паркінсона 4

Мащенко С. С., Стоянов О. М., Калашніков В. Й., Вастьянов Р. С., Андрєєва Т. О., Олійник С. М. (Одеса, Харків)
Вегетативна та цереброваскулярна регуляція при вестибулярних дисфункціях ішемічного походження 12

Негреба Т. В., Волошина Н. П., Погуляєва Т. М., Черненко М. Є., Василовський В. В., Волошин-Гапонов І. К. (Харків)
Формування корисної та патологічної нейропластичності залежно від характеру прогнозу при різних типах перебігу у хворих зі спорадичною та сімейною формами розсіяного склерозу 18

Нікішкова І. М., Кутіков Д. О. (Харків)
Практична цінність результатів систематичних оглядів і метааналізів щодо поширеності ЕЕГ-аномалій при COVID-19 23

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПСИХІЧНИХ ТА НАРКОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Марценковський Д. І. (Київ)
Предиктори тяжкості когнітивних порушень у підлітків з депресією 30

Шорніков А. В., Огоренко В. В. (Дніпро)
Прогнозування якості психічного життя у хворих на асептичний некроз головки стегнової кістки з непсихотичними психічними розладами 35

ЛІТЕРАТУРНІ ОГЛЯДИ

Востротін О. В. (Харків)
Нейропсихологічні ознаки при правогемісферному інсульті (огляд літератури) 41

КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ

Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на розсіяний склероз 45

Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на шизофренію, шизотиповий і маячні розлади у дорослому віці 77

MECHANISMS OF FORMATION AND MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

Bogdanova I. V., Voloshyna N. P., Fedosieiev S. V., Voloshyn-Gaponov I. K., Tereshchenko L. P., Bogdanova T. V. (Kharkiv)
Peculiarities of manifestation and general rehabilitative significance of the phenomenon paradoxical kinesia in Parkinson's disease 4

Mashchenko S. S., Stoyanov O. M., Kalashnikov V. Y., Vastyanov R. S., Andreyeva T. O., Oliinyk S. M. (Odesa, Kharkiv)
Vegetative and cerebrovascular regulation in vestibular dysfunctions of ischemic origin 12

Negreba T. V., Voloshyna N. P., Pogulyeva T. N., Chernenko M. E., Vasylovsky V. V., Voloshyn-Gaponov I. K. (Kharkiv)
Formation of beneficial and pathological neuroplasticity depending on the nature of the prognosis in different types of the course in patients with sporadic and familial forms of multiple sclerosis 18

Nikishkova I. M., Kutikov D. O. (Kharkiv)
A practical value of systematic reviews and meta-analyses on prevalence of EEG abnormalities in COVID-19 23

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF MENTAL AND NARCOLOGICAL DISORDERS

Martsenkovskiy D. I. (Kyiv)
Predictors of the severity of cognitive impairment in adolescents with depression 30

Shornikov A. V., Ogorenko V. V. (Dnipro)
Prediction of the quality of mental life in patients with aseptic necrosis of the femoral head with non-psychotic mental disorders 35

LITERATURE REVIEW

Vostrotin O. V. (Kharkiv)
Neuropsychological symptoms of a right hemisphere stroke (literature review) 41

CLINICAL PROTOCOLS

Clinical protocol of tertiary (highly specialized) medical care for patients with multiple sclerosis 45

Clinical protocol of tertiary (highly specialized) medical care for patients with schizophrenia, schizotypal and delusional disorders in adulthood 77

I. В. Богданова, Н. П. Волошина, С. В. Федосєєв, І. К. Волошин-Гапонов, Л. П. Терещенко, Т. В. Богданова

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВУ ТА ЗАГАЛЬНОРЕАБІЛІТАЦІЙНЕ ЗНАЧЕННЯ ФЕНОМЕНА ПАРАДОКСАЛЬНОЇ КІНЕЗІЇ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

I. V. Bogdanova, N. P. Voloshyna, S. V. Fedosieiev, I. K. Voloshyn-Gaponov, L. P. Tereshchenko, T. V. Bogdanova

PECULIARITIES OF MANIFESTATION AND GENERAL REHABILITATIVE SIGNIFICANCE OF THE PHENOMENON PARADOXICAL KINESIA IN PARKINSON'S DISEASE

Ключові слова: Хвороба Паркінсона, парадоксальна кінезія, когнітивний потенціал, реабілітація

Мета дослідження: виявлення чинників, що сприяють виникненню парадоксальних кінезій (ПК) при хворобі Паркінсона (ХП), оцінка їх частоти і клінічних проявів (за даними результатів інтерв'ю).

Всі пацієнти, у яких брали інтерв'ю, були поділені на дві групи. Перша група (45 осіб) — хворі без симптомів деменції, друга група (18 осіб) — хворі з симптомами деменції. Оцінка за шкалою MMSE проведена не більше, ніж за три місяці до цього опитування щодо оцінки частоти виникнення феномена ПК (до введення карантинних обмежень).

Пацієнти з ХП спочатку практично не мають уявлень про феномен ПК, але при інформуванні (індивідуальному та груповому) у групі пацієнтів без клінічно значущого когнітивного зниження розуміння суті та можливостей застосування ПК збільшується з 6,7 % до 88,9 % респондентів. Пацієнти з ХП, які когнітивно збережені, відзначають прояви ПК у вигляді спонтанної можливості швидше і спритно виконувати рухи в 82,2 % спостережень, водночас вітальні рухи контролю постави, ходьби, рівноваги спостерігаються у 93,3 % пацієнтів, виконання складних актів — у 51,1 % спостережень.

Факторами, що сприяють прояву ПК, часто (у понад 50,0 % випадків) у групі пацієнтів без значущого когнітивного зниження є — ритм, лічення, підказки (84,4 %), прослуховування музики (93,3 %), навколишнє середовище (64,4% респондентів), сильні емоції (93,3 %); спілкування із певними людьми (88,9 %); якість сну (80,0 %); менш частими, але практично застосовуваними є внутрішній наказ та свідомий контроль (48,9 %) та візуалізація рухового акту (40,0 %).

Реалізацію феномена ПК за допомогою факторів, що її виявляють, можна використовувати під час проведення занять з рухової реабілітації, але потрібним є збережений когнітивний потенціал хворих. Реабілітаційний потенціал хворих на ХП визначений як середнього або низького рівня. Такого рівня реабілітаційного потенціалу загалом достатньо для втілення розроблених індивідуальних програм реабілітації.

Key words: Parkinson's disease, paradoxical kinesia, cognitive potential, rehabilitation

The purpose of the study: is to identify the factors contributing to the occurrence of paradoxical kinesias (PK) in Parkinson's disease (PD) and to assess their frequency and clinical manifestations (according to the results of interviews).

All patients interviewed were divided into two groups. The first group (45 people) — patients without symptoms of dementia, the second group (18 people) — patients with symptoms of dementia.

The MMSE assessment was conducted no more than three months before this survey to assess the frequency of PK phenomenon, before the introduction of quarantine restrictions.

Patients with PD initially have virtually no idea about the phenomenon of PK, but when informed (individually and in groups) in a group of patients without clinically significant cognitive decline, understanding of the essence and possibilities of PK increases from 6.7% to 88.9% of respondents. Patients with PD, cognitively preserved, note the manifestations of PK in the form of a spontaneous ability to perform movements faster and more dexterously in 82.2% of observations, with vital movements of posture control, walking, and balance observed in 93.3% of patients, and the performance of complex acts in 51.1% of observations.

Factors contributing to the manifestation of PK are often (in more than 50.0% of cases) in the group of patients without significant cognitive decline is - rhythm, counting, cues (84.4%), listening to music (93.3% of answers), environment (64.4%), strong emotions (93.3%); communication with certain people (88.9 %; answers); quality of sleep (80.0 %); less frequent, but practically applicable are internal order and conscious control (48.9 %) and visualization of the motor act (40.0 %).

The realization of the phenomenon of PK with the help of factors that reveal it can be used in conducting classes on motor rehabilitation, but it is necessary to preserve the cognitive potential of patients. The rehabilitation potential of patients with PD is defined as medium or low level. This level of rehabilitation potential is generally sufficient for the implementation of the developed individual rehabilitation programs.

Хвороба Паркінсона (ХП) є найпоширенішим хронічним нейродегенеративним захворюванням. ХП розвивається відносно повільно, але має схильність до прогресування і відрізняється широким поліморфізмом клінічних проявів. На сучасному етапі аналізу даних про ХП формується уявлення про системний характер захворювання із залученням практично всіх рівнів нервової системи і організму загалом в патологічний каскад [1—5].

Захворювання суттєво впливає на якість життя, и не тільки хворих, але і на їхнє соціальне оточення і, відповідно, становить значущу економічну проблему для суспільства.

Сучасна медицина поки що не може вилікувати захворювання, однак наявні методи консервативного, оперативного лікування і раціональні реабілітаційні заходи дають змогу значно сповільнити його прогресування та покращити якість життя хворих. Основною терапевтичною тактикою при ХП залишається використання комбінацій препаратів для компенсації/відновлення/поліпшення дофамінергічної передачі, тобто акцент терапії протягом останніх десятиліть залишається на впливі на органічний пул дофамінових нейронів чорної субстанції та базальних гангліїв головного мозку [1; 6]. Прогресування захворювання, виснажливий ефект медикаментозної терапії, який супроводжується ятрогенними побічними проявами, роблять актуальним пошук інших (додаткових) методів лікування, додаткових немедикаментозних терапевтичних заходів при ХП, які ґрунтуються на можливостях нейропластичності та підвищенні адаптації.

Парадоксальну кінезію (*kinesia paradoxa*) можна успішно використовувати як стратегію компенсації та інструмент реабілітації на ранній та середній стадіях ХП [7].

Парадоксальні кінезії — це парадокс, якщо вважати, що моторика опосередковується єдиною руховою системою. Однак, є достатньо доказів того, що в нервовій системі представлені кілька систем, що визначають і контролюють рухові можливості. У своєму огляді з проблеми парадоксальної кінезії автори В. В. Козак і Л. Ротару проаналізували додаткові шляхи реалізації моторних функцій за допомогою активації і реалізації регуляторних процесів руху альтернативних функціональних зв'язків, як-от альтернативні корково-базальні зв'язки; альтернативні норадренергічні шляхи; альтернативні зв'язки з мозочком і можливості звільнення додаткових запасів дофаміну [8].

Хоча сповільненість рухів є типовою особливістю ХП, навіть пацієнти з важкими формами інвалідності зберігають здатність виробляти нормальні рухові реакції в контексті нагальних ситуацій або ситуацій, викликаних зовнішніми причинами. Спостереження Benedicte Ballanger, Stéphane Thobois [et al.] показують, що парадоксальні кінезії не є виключно ознакою ХП або побічним продуктом дисфункції базальних гангліїв, а є загальною властивістю рухової системи [7].

У здорових людей ці паралельні системи реалізації та контролю за рухом також співіснують, але їх експресія перекривається пірамідною і екстрапірамідною системами краще, ніж у людей з ХП, у яких виражений дисбаланс швидких і повільних систем рухового контролю, і це зумовлює парадоксальність низки рухових можливостей у них.

Багато авторів розглядають доцільність використання парадоксальних кінезій як стратегії компенсації та інструменту вправ на ранній і середній фазах ХП, оскільки можливо ефективно використовувати альтернативні системи, коли первинна рухова система не працює.

Найчастіше описані парадоксальні кінезії в стресових або небезпечних для життя ситуаціях, оскільки це ті моменти, коли і пацієнт, і люди, які його оточують, акцентовані на подію [9—12]. Однак, парадоксальні кінезії можуть проявлятися при переживанні позитивного впливу. Ще Олівер Сакс відзначав, що знайома музика може викликати парадоксальну кінезію у пацієнтів з тяжкою акінезією [13].

Можливість реалізувати парадоксальні кінезії при переживанні невід'ємних подій видається дуже цінною для розробки реабілітаційних програм при ХП.

Однак, особливий інтерес становить виявлення чинників, що сприяють прояву парадоксальних кінезій, оцінка їх частоти і клінічних проявів, що дасть змогу розробити алгоритм реалізації повторних проявів цього феномена.

З огляду на дані наукової літератури з проблеми парадоксальної кінезії при ХП, під час виконання цього дослідження було поставлене і виконане завдання: розробити оригінальний опитувальник для виявлення і оцінки феномена парадоксальної кінезії у хворого на ХП.

На процеси лікування та реабілітації, безумовно, впливають порушення когнітивних функцій — одна з найбільш значущих характеристик нейродегенеративних захворювань. Для психометричної діагностики порушень когнітивних функцій є велика кількість різноманітних тестів [14—16]. Ми в групі пацієнтів з ХП проводили опитування (в телефонному режимі в період карантинних обмежень, зумовлених COVID-19) із застосуванням шкали Mini-Mental State Examination (MMSE). Результати наведені в таблицях 1, 2 та на рисунку 1.

Таблиця 1. Скринінгова оцінка стану хворих (когнітивні порушення та деменція) за шкалою MMSE

Порушення	Виразність за шкалою MMSE		Кількість хворих	
			абс.	%
Когнітивні порушення (n = 45)	норма	від 30 до 28 балів	28	44,4 ± 9,4
	легкі	від 28 до 25 балів	10	15,9 ± 11,6
	помірні	від 25 до 21 балів	7	11,1 ± 4,9
Деменція (n = 18)	легка	від 20 до 18 балів	10	15,9 ± 11,6
	помірна	від 18 до 10 балів	8	12,7 ± 5,4

Примітка. Тут і далі: n — кількість опитаних хворих

Таблиця 2. Частота проявів феномена парадоксальної кінезії у пацієнтів з хворобою Паркінсона (за результатами інтерв'ю)

Запитання	Позитивна відповідь			
	група 1: показники за MMSE ≥ 25 балів, (n = 45)		група 2: показники за MMSE < 25 балів (n = 18)	
	абс.	%	абс.	%
A. Чи відомо вам про феномен парадоксальної кінезії при ХП	3	6,7 $\pm$ 3,7	0	0
B. Чи помічали ви, що виявляється (раптом, раптово, спонтанно) можливість більш швидко або спритно виконувати рухи	37	82,2 $\pm$ 5,7	2	11,1 $\pm$ 7,4
C. Чи є можливим спонтанне (раптове) поліпшення можливостей контролювати поставу, положення голови, ходьбу, рівновагу	42	93,3 $\pm$ 3,7	6	33,3 $\pm$ 11,1
D. Чи можливо більш легке виконання складних рухових актів (наприклад, біг, їзда на велосипеді, танці і т. ін.) порівняно з рутинною руховою активністю і под.	23	51,1 $\pm$ 7,4	0	0
E. Що допомагає вам покращувати рух: Ритм, рахунок, підказки	38	84,4 $\pm$ 5,7	4	22,2 $\pm$ 9,8
F. Внутрішній наказ і свідомий контроль	22	48,9 $\pm$ 7,4	3	16,7 $\pm$ 8,8
G. Спогад, як цей рух відбувався раніше і візуалізація рухового акту	18	40,0 $\pm$ 7,3	0	0
Спогади та відтворення умов, що супроводжували рухи раніше: H. Прослуховування музики	42	93,3 $\pm$ 3,7	13	72,2 $\pm$ 10,5
I. Попадання в потрібне середовище і оточення (поїздка на дачу, на батьківщину і под.), умовно — «машина часу»	29	64,4 $\pm$ 7,1	9	50,0 $\pm$ 11,8
J. Сильні емоції (негативні, позитивні)	42	93,3 $\pm$ 3,7	16	88,9 $\pm$ 7,4
K. Спілкування з певними людьми (лікар / мед. робітник, знайомі, друзі та под.)	40	88,9 $\pm$ 4,7	12	66,7 $\pm$ 11,1
L. Якість сну	36	80,0 $\pm$ 5,9	8	44,4 $\pm$ 11,7
M. Переживання трансового стану	9	20,0 $\pm$ 5,9	0	0
N. Після роботи в цьому інтерв'ю цікава/корисна вам інформація про парадоксальну кінезію	40	88,9 $\pm$ 4,4	0	0

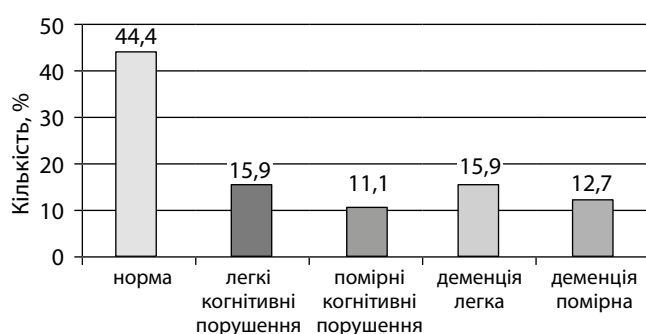


Рис. 1. Скринінгова оцінка стану хворих (когнітивні порушення та деменція) за шкалою MMSE

Усі пацієнти, у яких брали інтерв'ю, були поділені на дві групи. Перша група (45 осіб) — хворі без симптомів деменції (результат оцінки за скринінговою шкалою MMSE становив 21 і більше балів, що відповідає або нормі, або легкому, або помірному когнітивному зниженню). Друга група (18 осіб) — хворі з симптомами деменції (результат оцінки за MMSE — менш ніж 21 бал). Значущих ґендерних відмінностей в групах не було. Оцінювання за шкалою MMSE проведено не більше, ніж за три місяці до цього опитування (оцінка частоти феномена парадоксальної кінезії), до введення карантинних обмежень.

На тлі карантинних обмежень, під час попереднього телефонного контакту, пацієнти висловили згоду пройти інтерв'ю з лікарем-дослідником. Пацієнтів (7 осіб), які відмовилися брати участь в опитуванні, в подальшому до подібних форм спілкування не залучали і їхні дані виключені з результатів дослідження.

Пацієнти, які відповідали на запитання опитувальника, перебували на стабільній схемі проти-паркінсонічних препаратів, режим приймання і дози препаратів не змінювалися протягом не менше як три місяці. Пацієнти були попереджені, що рухові особливості, які оцінювали за опитувальником, не повинні бути пов'язані безпосередньо з періодами «включення» у відповідь на приймання препаратів, які містять леводопу. Навпаки, особливий акцент роблять на оцінюванні спонтанності рухів в період «виключень».

Під час аналізу результатів, наведених в таблиці 2, привертає увагу, що на «прямі» запитання (запитання A) — чи знає пацієнт про парадоксальну кінезію — більшість респондентів дали негативну відповідь: усі пацієнти групи 2 і 93,3 % пацієнтів групи 1. Тільки три людини групи 1 мали уявлення про феномен парадоксальної кінезії, оскільки вони поглиблено цікавилися літературою з проблеми ХП,

вони ж знайшли в англomовних ресурсах інформацію про можливе використання парадоксальної кінезії під час реабілітації. Пацієнти групи 2 це запитання (A) сприймали як незрозуміле.

На запитання B 82,2 % пацієнтів групи 1 і 11,1 % групи 2 відповіли позитивно і описали особливості спонтанного прояву можливості більш швидко і вправно виконувати рухи на таких прикладах: піднятися по сходах (в метро) легше, ніж йти по платформі — 17 осіб; спіймати предмет, що падає — 26 осіб; швидко перенабрати номер суб'єктивно значущого абонента у разі пропуску його виклику («улюблений онук дзвонив» і т. ін.) або швидко і вправно маніпулювати пультом від телевізора під час пошуку каналу з цікавою передачею (5 респондентів); краще проявляти дрібну моторику під час гри в шахи/шашки/фішки/кубики та інші у разі реальної зацікавленості в грі (18 осіб); проявити «голос» при спільному співі з суб'єктивно значущими людьми (на сімейних святах і т. ін.) — 4 особи; проявляти рухи під час гри/занять з дітьми, тваринами (28 респондентів); готуватися до приходу гостей, свята (легше одягнутися/«вбратися»; прикрасити ялинку, будинок, стіл і т. ін., але наголошують, що це можливо при емоційному підйомі (14 пацієнтів); виконувати рухи, які становили частину професійної чи спортивної, творчої та іншої діяльності (малювати — художнику, балетний танець — у артиста балету; грати на музичному інструменті — музикантові; складні рухи з м'ячем, імітація спортивної ходьби — у спортсмена; загортати щось у упаковку — продавцю, таке інше) — 32 пацієнти.

Також практично всі пацієнти інформували про ситуації спонтанного поліпшення руху в обставинах типу «дитина вибігла на дорогу», «здалося, що в будинок забралися чужі», «близькій людині знадобилася допомога», «несподівано озвалися» і таке інше. Однак всі респонденти наголошували раптовість цих рухів і їх короткочасність. За структурою найчастіше згадувалися можливості повороту, нахилу, прискорення, кидка, ухилення від перешкоди і таке інше.

Пацієнти групи 1 (93,3 %, що утричі більше, ніж в групі 2), відзначили, що в низці випадків відбувається спонтанне поліпшення можливостей контролювати поставу, положення голови, ходьби, рівновагу. Такі моменти, зі слів пацієнтів, також пов'язані з певними, найчастіше позитивними емоційними переживаннями і, особливо, у разі зовнішніх «підказок» або «внутрішніх» установок, наказів. Наприклад, близька людина «підказує» пацієнтові — «рівніше спину», «вище голову», «ширше крок». або пацієнт самостійно дає собі такі «накази» і на короткий час, в середньому до 2—3 хвилин, можлива реалізація цих установок.

Однак, у разі припинення фіксації уваги на контролі за рухом відбувається повернення до паркінсонічної пози та рухливості.

Пацієнти групи 1 (51,1 %) відповіли, що здатні виявляти кращі можливості рухатися під час танців,

їзди на велосипеді, плавання тощо, ніж при рутинній активності. Однак, такі здібності виявляти моторне відновлення можливі тільки у пацієнтів, які володіли такими видами складної моторики раніше. Виняток становить біг, практично всі респонденти відзначили, що при пересуванні їм легше бігти, ніж йти в звичайному темпі. На відміну від збережених або не грубо знижених (в когнітивному сенсі) пацієнтів в групі 1, в групі 2 хворих з деменцією ніхто не дав позитивного твердження на це запитання (D).

Ряд запитань опитувальника орієнтовані на з'ясування чинників, які полегшують спонтанне поліпшення моторних функцій (E — K).

В групі 1 (84,4 %) і в групі 2 (22,2 %) опитані відзначили, що задавання певного ритму за допомогою лічення, звукових ритмічних впливів і підказок значно полегшує їм відновлення і контроль за рухом. Причому частина респондентів зазначила ефект «звикання» до ритмічного впливу і використання його для подальших спроб відтворити рух. Наприклад, при періодах «off» пацієнти свідомо застосовували лічення або ритм для старту руху, поворотів, подолань перешкод. Але більша частина (77,8 %) пацієнтів 2 групи (з проявами деменції) були не в змозі зрозуміти і використовувати ці прийоми.

Як можливу альтернативу ритму, ліченню, зовнішнім підказкам 48,9 % пацієнтів групи 1 і 16,7 % пацієнтів 2 групи використовували внутрішній наказ і свідомий контроль за рухом. Пацієнт вимовляв подумки установку на виконання руху, і це полегшувало йому можливість реалізувати руховий акт, причому пацієнти відзначили, що такі уявні накази і установки у них мали досить стереотипний характер (з індивідуальними особливостями для кожного пацієнта). Як приклад — пацієнт часто для полегшення «включення» використовував речівку зі свого дитинства, яку подумки вимовляв — «Гей, хлопці, ширше крок! Нам не можна нудьгувати ніяк». Але загалом внутрішні накази і уявний контроль руху пацієнти використовували значно рідше, ніж ритм, лічення і зовнішні підказки, що можна пояснити потребою у потужнішій інтелектуальній напрузі для використання внутрішніх наказів.

Дуже цікавим і перспективним видається використання для полегшення руху спогадів, як цей рух відбувався раніше, і візуалізації рухового акту. Вісімнадцять наших пацієнтів з групи 1 підтвердили, що вони знають такий прийом і періодично їм користуються. Особливістю цих пацієнтів було те, що ці люди в минулому вели досить активний, спортивний спосіб життя і деякі були професійними спортсменами (легкоатлет, танцюрист балету, скелелаз).

Візуалізація — це такий же інструмент як, наприклад, внутрішній діалог. Спортивні психологи з США почали використовувати цілеспрямовану візуалізацію ще в 1960-х роках. У багатьох країнах Європи і США метод візуалізації в підготовці спортсменів застосовують досить давно. Спортивні психологи і тренери використовують його як при підготовці

до змагань, так і під час відновлення спортсменів після травм [17—19].

Особливий інтерес становлять роботи з застосування методу візуалізації у осіб з патологією.

В роботі Michael G. Lacourse, et al. експериментально продемонстрована конгруентна активація коркової та підкіркової моторних систем при застосуванні ефективних технік уявної практики, що ґрунтуються на уяві рухів, причому як для придбання нових навичок, так і для репетиції звичних рухів [20].

Наші пацієнти, які так чи інакше візуалізували рух перед його реалізацією, використовували узагальнений алгоритм (рис. 2). У цьому ланцюзі подій, на нашу думку, є елементи підвищеної значущості.

По-перше, це зв'язок ланок «задоволеність результатом» і «створення емоційного настрою». Як відомо, однією з функцій дофаміну є стимуляція, «підштовхування» до перемоги, до досягнення бажаного результату і задоволення, пов'язаного з цим. Дофамін «обіцяє нагороду», що, власне, і лежить в основі формування залежностей. Але в цій ситуації у пацієнтів з низьким рівнем дофаміну, тобто хворих на ХП, проживання «задоволеності результатом» і позитивно-емоційне забарвлення цього, можливо, сприяє виробленню додаткового ендogenous дофаміну, який також сприяє більш швидкій та легкій (тобто парадоксальній) реалізації наступних рухів.

По-друге, створення «стартового прапорця». Це — коли пацієнт закріплює результат візуальним образом, який в подальшому використовує для більш швидкої і легкої реалізації руху. Як «стартові прапорці» пацієнти називали образ призу, медалі за досягнутий результат, уявляли радість і схвалення улюблених людей як заохочення їх досягнень та інше.

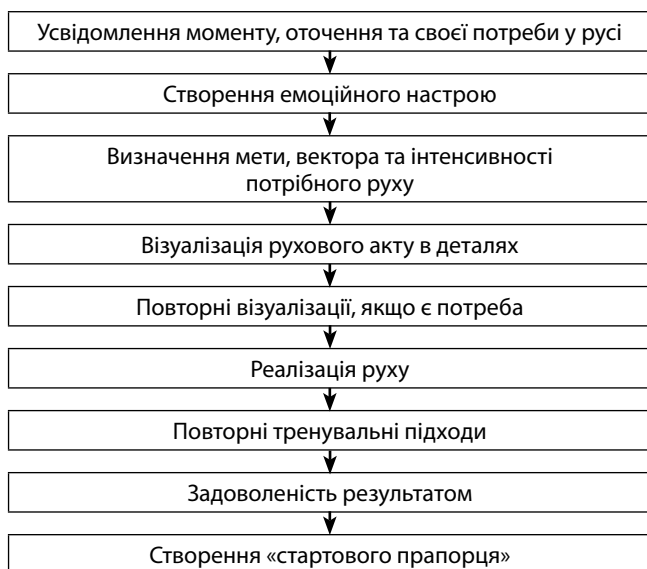


Рис. 2. Узагальнений алгоритм реалізації рухів пацієнтами, які використовують прийом візуалізації

Але, на жаль, використання прийому G і візуалізації не було у пацієнтів групи 2, значущий когнітивний дефіцит у них робив практично неможливим застосування складного і творчого акту візуалізації.

Але і в групі 1 цей підхід застосовували тільки заздалегідь навчені пацієнти і спортсмени. Проте, потенціал для реабілітації пацієнтів з ХП в такому підході є досить вагомим.

На відміну від візуалізації безпосередньо рухів, більш ефективними виявилися спогади про умови, які супроводжували рухи раніше. Зокрема, більшість пацієнтів групи 1 (93,3 %) і групи 2 (72,2 %) відповіли ствердно на запитання H, тобто прослуховування знайомої/улюбленої музики сприяє більш швидкому і легкому руху. Всі респонденти відзначили, що музика повинна бути знайомою, викликати позитивні емоції і бути «з минулого». Тобто якщо пісня/музика супроводжували рухову активність пацієнта до розвитку нейродегенеративного захворювання, то і на тлі поточного процесу комбінація «знайома музика + руховий акт» реалізується простіше, ніж тільки спроби виконати рух. Як приклад — відповідь пацієнтки, що їй легше ходити під музику 80-х, під яку вона танцювала свого часу і відчувала позитивні емоції (молодість, закоханість, дискотеки). Інший пацієнт пов'язував пісні В. Висоцького з найоптимальнішим періодом свого життя — «був молодий, здоровий, сильний, з усіх вікон чуло було Висоцького і зараз, коли почую його пісні, відразу випрямляюсь і легше крокую». Ці спостереження збігаються з описами парадоксальної кінезії і технік реабілітації в літературі [22, 23].

Привертає увагу, що не тільки пацієнти групи 1, але і хворі з симптомами деменції здебільшого реагували на музичну стимуляцію поліпшенням рухових можливостей. Щодо пацієнтів групи 2 — такі спостереження підтверджували родичі/доглядальниці — на сучасну або незнайому музику, зокрема шумовий музичний фон, пацієнти не реагували. Але при фіксації уваги хворого і використанні суб'єктивно значущих для нього виконань в низці випадків ставало можливим ініціювати/підтримати рухові акти.

Частою ситуацією, яка викликає подив родичів хворих на ХП, є загальне поліпшення можливостей руху при зміні навколишнього середовища. Наприклад, сезонний переїзд на дачу визначав поліпшення функції ходьби, самообслуговування і т. ін. Також подорож на «малу батьківщину» приводила до спонтанного поліпшення. Такі моменти відзначають 64,4 % хворих групи 1 і половина пацієнтів групи 2. Один з пацієнтів назвав такий стан «подорожжю на машині часу», поверненням в обстановку, в якій не було хвороби і пов'язаних з нею обмежень. Навпаки, у пацієнтів, які були обмеженими межами своєї квартири, особливо в групі 2 і в період карантину, відбувалося поступове, але досить явне погіршення моторики, швидка втрата захисних рухових рефлексів (ухилення від перешкод, угруповання при втраті рівноваги і ризик падіння). Також відбувалося поступове звуження обсягу обов'язкових щоденних рухових актів, явно наростала потреба в сторонній допомозі для елементарного самообслуговування. У разі зміни обстановки можливо було спонтанне відновлення обсягу рухів. Це відзначають особи,

які доглядають хворих — «вдома мама весь час просить її підняти, перевернути, не хоче самостійно намагатися щось робити, воліє лежати або сидіти, але на дачі ходить подвір'ям, виявляє інтерес до самостійного пересування».

Переважає більшість пацієнтів як групи 1, так і групи 2, відзначала, що сильні емоції — позитивні (радість, захоплення, подив) і негативні (гнів, переляк) видозмінювали їхню моторику, спонтанно могли проявитися можливості до більш повного, «багатого», насиченого деталями рухового акту. Як яскравий приклад: наша пацієнтка вночі почула гуркіт (у старого стола зламалася опора і з нього впав телевізор), пацієнтка вирішила, що це пограбування і сильно злякалася за сім'ю сина, члени якої спали в дальній кімнаті і нічого не почули. Пацієнтка (з діагнозом ХП стадії 4 відповідно до шкали Хен — Яр, тобто з вираженими руховими обмеженнями і потребою в сторонній допомозі для самообслуговування) раптом схопилася з ліжка, оббігла все приміщення, заглядаючи в усі укриття в пошуках уявних грабіжників, при цьому вона «озброїлася» праскою для самооборони і готова була її застосувати. Коли ж її син, розбуджений шумом, зрозумів причину нічної події і сказав матері, що впав телевізор, вона якось відразу знітилася, зачовгала в свою кімнату і «з розлюченої тигриці моментально перетворилася на людину з важкими проявами ХП». На запитання, як же вона змогла самостійно встати з ліжка і бігати по домі, вона відповіла, що дуже сильно злякалася за сина і його дітей.

Інший приклад демонструє парадоксальну кінезію на сильне почуття радості. Після багатоденної відсутності повернувся улюблений кіт і пацієнт, який сильно любить кота і нудгував без нього, самостійно встав з крісла і швидко пішов на кухню, де годували кота, щоб особисто його побачити.

Ці приклади відрізняються розгорнутою, «багатою» картиною моторного відновлення, але більшість епізодів, які пацієнти відзначали у відповідь на емоційне переживання — це раптовий короткочасний прояв несподіваного руху (поворот, несподівана міміка (усмішка), випрямлення постави, широкий крок і т. ін.).

Отже, реалізацію феномена парадоксальної кінезії за допомогою факторів, що її виявляють, можна використовувати під час проведення занять з рухової реабілітації, але потрібним є збережений когнітивний потенціал хворих. Реабілітаційний потенціал хворих на ХП визначений як середнього або низького рівня. Такого рівня реабілітаційного потенціалу загалом достатньо для втілення розроблених індивідуальних програм реабілітації.

Список літератури

1. Карабань І. М. Агоністи дофамінових рецепторів у комплексній патогенетичній терапії хвороби Паркінсона / І. М. Карабань, Н. В. Карасевич // Міжнародний неврологічний журнал. 2017. № 5. С. 52—58. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45070>.

2. Пономарьов В. В. Діагностика хвороби Паркінсона на ранніх стадіях захворювання / В. В. Пономарьов, Е. В. Мазуренко // Медичні новини. 2012. № 1. С. 13—16.

3. Богданова І. В. Стан метаболічних і регуляторних процесів у хворих на хворобу Паркінсона в залежності від ступеня тяжкості та схеми лікування // Український вісник психоневрології. 2012. Т. 29, вип. 2 (71). С. 5—8.

4. Слободин Т. Н. Современные представления о патогенезе болезни Паркинсона // НейроNEWS. 2011. № 7 (34). С. 24—27.

5. Волошина Н. П. Постави і патологічні пози у хворих з хворобою Паркінсона (діагностика, клінічна інтерпретація) / Н. П. Волошина, С. В. Федосєєв, І. В. Богданова // I International Scientific and Theoretical Conference "Interdisciplinary Research: Scientific Horizons and Perspectives". Vilnius, Republic of Lithuania — 12 March 2021. Vol. 3. P. 74—79.

6. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I) [Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment (part 1)] / Kulisevsky J., Luquin M. R., Arbelo J. M. [et al.] // Neurologia. 2013 October. Vol. 28, Issue 8. P. 503—521. Spanish. DOI: 10.1016/j.nrl.2013.05.001.

7. "Paradoxical Kinesis" is not a Hallmark of Parkinson's disease but a general property of the motor system / Benedicte Ballanger, Stéphane Thobois, Pierre Baraduc, Robert Turner, Emmanuel Broussolle [et al.] // Movement Disorders, Wiley. 2006. No. 21 (9). P. 1490—1495. DOI: 10.1002/mds.20987.

8. Козак В. В. Парадоксальні кинезії при хворобі Паркінсона: теорії виникнення і їх практичне застосування / В. В. Козак, Л. Ротару // Журнал неврології і психіатрії. 2016. № 2. С. 109—115. DOI: 10.17116/jnevro201611621109-115.

9. Glickstein M. Paradoxical movement in Parkinson's disease / M. Glickstein, J. Stein // TINS. 1991. No. 14. P. 480—482.

10. Schlesinger I. Paradoxical kinesis at war / I. Schlesinger, I. Eriq, D. Yarnitsky // Mov Disord. 2007. No. 22 (16). P. 2394—2397. DOI: 10.1002/mds.21739.

11. Hammond T. C. New developments: falls, drooling & exercise in Parkinson's Disease // The Parkinson's Source. Issue 40. APDA Magazine. 2010.

12. Protracted benefit from paradoxical kinesis in typical and atypical parkinsonism's / L. Bonanni, A. Thomas, F. Anzellotti [et al.] // Neurol Sci. 2010. No. 31 (6). P. 751—756. DOI: 10.1007/s10072-010-0403-5.

13. Sacks O. Awakenings. New York : Duckworth & Co., 1973. 408 p.

14. Рассказова Е. И. Применение скрининговых шкал в нейропсихологической реабилитации: возможности, требования и ограничения / Е. И. Рассказова, М. С. Ковязина, Н. А. Варако // Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». 2016. Т. 9, № 3. С. 5—15. DOI: 10.14529/psy160301.

15. Folstein M. F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // J Psychiatr Res. 1975 Nov. No. 12 (3). P. 189—198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

16. Mitchell A. J. The Mini-Mental State Examination (MMSE): an update on its diagnostic validity for cognitive disorders // In: A. J. Lerner (Ed.) Cognitive screening instruments. A practical approach. London: Springer, 2013. P. 15—46. <https://neurosys.ru/diagnostika/osmotr/ocenka-narusheniya-kognitivnih-funkciy/test-mmse>.

17. Боженова Н. А. Использование метода визуализации при подготовке студентов-спортсменов / Н. А. Боженова, А. А. Джумагалиева, О. А. Заикина // Международный студенческий научный вестник. 2018. № 5. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=1880>.

18. Koyama S. Duration of mentally simulated movement before and after a golf shot / S. Koyama, K. Tsuruhara, Y. Yamamoto // *Percept Mot Skills*. 2009 Feb. No. 108 (1). P. 327—338. DOI: 10.2466/PMS.108.1.327—338.

19. Porretta D. L. Imagery and physical practice in the acquisition of gross motor timing of coincidence by adolescents with mild mental retardation / D. L. Porretta, P. R. Surburg // *Percept Mot Skills*. 1995 Jun. No. 80 (3 Pt 2). P. 1171—83. DOI: 10.2466/pms.1995.80.3c.1171.

20. Brain activation during execution and motor imagery of novel and skilled sequential hand movements / [G. Michael Lacourse, L. R. Elizabeth Orr, C. Steven Cramer, Michael J. Cohen] // *Neuroimage*. 2005 Sep. No. 27 (3). P. 505—519. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.025.

21. The Effect of Group Music Therapy on Mood, Speech, and Singing in Individuals with Parkinson's Disease — A Feasibility Study / C. Elefant, F. A. Baker, M. Lotan [et al.] // *J Music Ther*. 2012. No. 49 (3). P. 278—302. DOI: 10.1093/jmt/49.3.278.

22. Walking on music / [F. Styns, L. Van Noorden, D. Moelants, M. Leman] // *Human movement science*. 2007. No. 26 (5). P. 769—785. DOI: 10.1016/j.humov.2007.07.007.

References

1. Karaban I. M., Karasevych N. V. Ahonisty dofaminovykh retseptoriv u kompleksnii patohenetichnii terapii khvoroby Parkinsona. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2017. No. 5. S. 52—58. <http://www.mif-ua.com/archive/article/45070>. (In Ukrainian).

2. Ponomarev V. V., Mazurenko E. V. Diahnostyka khvoroby Parkinsona na rannikh stadiakh zakhvoriuvannia. *Medychni novyny*. 2012. No. 1. S. 13—16. (In Ukrainian).

3. Bohdanova Y. V. Stan metabolichnykh i rehuliatornykh protsesiv u khvorykh na khvorobu Parkinsona v zalezhnosti vid stupenia tiazhkosti ta skhemy likuvannia. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2012. T. 29, vyp. 2 (71). S. 5—8. (In Ukrainian).

4. Slobodin T. N. Sovremennye predstavleniya o patogeneze bolezni Parkinsona. *NejroNEWS*. 2011. No. 7(34). S. 2—27. (In Russian).

5. Voloshyna N. P., Fedosieiev S. V., Bohdanova I. V. Postava i patolohichni pozy u khvorykh z khvoroboiu Parkinsona (diahnostyka, klinichna interpretatsiia). I International Scientific and Theoretical Conference "Interdisciplinary Research: Scientific Horizons and Perspectives". Vilnius, Republic of Lithuania — 12 March 2021. Vol. 3. P. 74—79. (In Ukrainian).

6. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, Chacón J, García-Ruiz PJ, Lezcano E, Mir P, Martínez-Castrillo JC, Martínez-Torres I, Puente V, Sesar A, Valldeoriola-Serra F, Yañez R. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I) [Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment (part 1)]. *Neurologia*. 2013 Oct;28(8):503-21. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.001. (panish).

7. Ballanger B, Thobois S, Baraduc P, Turner RS, Broussolle E, Desmurget M. "Paradoxical Kinesis" is not a Hallmark of Parkinson's disease but a general property of the motor system. *Movement Disorders*, Wiley. 2006. No. 21 (9). P. 1490-1495. doi: 10.1002/mds.20987.

8. Kozak V. V., Rotaru L. Paradoksal'ny'e kinezii pri bolezni Parkinsona: teorii vozniknoveniya i ix prakticheskoe primeneniye. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii*. 2016. No. 2. S. 109-115. DOI: 10.17116/jnevro201611621109-115. (In Russian).

9. Glickstein M, Stein J. Paradoxical movement in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 1991 Nov;14(11):480-2. doi: 10.1016/0166-2236(91)90055-y.

10. Schlesinger I, Erikh I, Yarnitsky D. Paradoxical kinesia at war. *Mov Disord*. 2007 Dec;22(16):2394-7. doi: 10.1002/mds.21739.

11. Hammond TC (2010) New developments: falls, drooling & exercise in Parkinson's disease. *The Parkinson's source*. Issue 40. APDA Magazine.

12. Bonanni L, Thomas A, Anzellotti F, Monaco D, Ciccioppo F, Varanese S, Bifulchetti S, D'Amico MC, Di Iorio A, Onofri M. Protracted benefit from paradoxical kinesia in typical and atypical parkinsonisms. *Neurol Sci*. 2010 Dec;31(6):751-6. doi: 10.1007/s10072-010-0403-5.

13. Sacks O. *Awakenings*. New York : Duckworth & Co., 1973. 408 p.

14. Rasskazova E. I., Kovyazina M. S., Varako N. A. Primenenie skringovy'x shkal v nejropsixologicheskoy rehabilitacii: vozmozhnosti, trebovaniya i ogranicheniya. *Vestnik YUURGU. Seriya "Psixologiya"*. 2016. T. 9, No. 3. S. 5—15. DOI: 10.14529/psy160301. (In Russian).

15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

16. Mitchell A. J. *The Mini-Mental State Examination (MMSE): an update on its diagnostic validity for cognitive disorders*. In: A. J. Lerner (Ed.) *Cognitive screening instruments. A practical approach*. London: Springer, 2013. P. 15-46. <https://neurosys.ru/diagnostika/osmotr/ocenka-narusheniya-kognitivnih-funkciy/test-mmse>.

17. Bozhenova N. A., Dzhumagalieva A. A., Zaikina O. A. Ispol'zovanie metoda vizualizacii pri podgotovke studentov-sportsmenov. *Mezhdunarodny'j studencheskij nauchny'j vestnik*. 2018. No. 5. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=1880>. (In Russian).

18. Koyama S, Tsuruhara K, Yamamoto Y. Duration of mentally simulated movement before and after a golf shot. *Percept Mot Skills*. 2009 Feb;108(1):327-38. doi: 10.2466/PMS.108.1.327-338.

19. Porretta DL, Surburg PR. Imagery and physical practice in the acquisition of gross motor timing of coincidence by adolescents with mild mental retardation. *Percept Mot Skills*. 1995 Jun; 80(3 Pt 2):1171-83. doi: 10.2466/pms.1995.80.3c.1171.

20. G. Michael Lacourse, L. R. Elizabeth Orr, C. Steven Cramer, Michael J. Cohen. Brain activation during execution and motor imagery of novel and skilled sequential hand movements. *Neuroimage*. 2005 Sep. No. 27(3). P. 505-519. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.025.

21. Elefant C, Baker FA, Lotan M, Lagesen SK, Skeie GO. The effect of group music therapy on mood, speech, and singing in individuals with Parkinson's disease--a feasibility study. *J Music Ther*. 2012 Autumn;49(3):278-302. doi: 10.1093/jmt/49.3.278.

22. F. Styns, L. Van Noorden, D. Moelants, M. Leman. Walking on music. *Human movement science*. 2007. No. 26(5). P. 769-785. doi: 10.1016/j.humov.2007.07.007.

Надійшла до редакції 20.10.2022

Відомості про авторів:

БОГДАНОВА Ірина В'ячеславівна, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу*

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу*; e-mail: proapril@ukr.net

ФЕДОСЄЄВ Сергій Володимирович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу*

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу медицини сну Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України»; професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9599>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

ТЕРЕЩЕНКО Людмила Павлівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу*

БОГДАНОВА Таїсія Володимирівна, лікар-лаборант відділу*

* — відділ аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about the authors:

BOGDANOVA Iryna, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department**

VOLOSHYNA Nataliya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department**, e-mail: proapril@ukr.net

FEDOSIEIEV Serhii, MD, PHD, Leading Researcher of the Department**

VOLOSHYN-GAPONOV Ivan, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Full Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of V. N. Karazin's Kharkiv National University; Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

TERESHCHENKO Lyudmila, MD, PHD, Leading Researcher of the Department**

BOGDANOVA Taisia, Laboratory physician of the Department**

** — Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiples sclerosis centre of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

С. С. Мащенко, О. М. Стоянов, В. Й. Калашніков, Р. С. Вастьянов, Т. О. Андреева, С. М. Олійник

ВЕГЕТАТИВНА ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНА РЕГУЛЯЦІЯ ПРИ ВЕСТИБУЛЯРНИХ ДИСФУНКЦІЯХ ІШЕМІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

S. S. Mashchenko, O. M. Stoyanov, V. Y. Kalashnikov, R. S. Vastyanov, T. O. Andreyeva, S. M. Oliinyk

VEGETATIVE AND CEREBROVASCULAR REGULATION IN VESTIBULAR DYSFUNCTIONS OF ISCHEMIC ORIGIN

Ключові слова: *хронічна ішемія мозку, вегетативні дисфункції, дегенеративно-дистрофічні пошкодження, шийний відділ хребта, цереброваскулярна реактивність*

Key words: *chronic brain ischemia, autonomic dysfunctions, degenerative-dystrophic damage, cervical spine, cerebrovascular reactivity*

Вестибулярні дисфункції (ВД) — поширений синдром ішемічного ушкодження мозку, який має перебіг з вираженими вегетативними проявами, порушенням цереброваскулярної регуляції.

Обстежено 62 пацієнти з ВД на тлі хронічної ішемії мозку (ХІМ) в компенсованій (І група $n = 24$) та субкомпенсованій (ІІ група $n = 38$) стадіях (40,3 % чоловіків; 59,7 % жінок), віком від 18 до 55 років, середній вік становив $38,6 \pm 1,6$ років.

При ішемічному пошкодженні мозку внаслідок дегенеративно-дистрофічних змін в шийному відділі хребта зареєстровані певні механізми розвитку ВД з запамороченнями. Наявність їх у клінічній картині судинних дисемій корелює зі ступенем ушкодження, супроводжується больовими проявами, а також пов'язаними з ними скаргами та симптомами.

Вестибуло-атактичні порушення реєструвалися за допомогою інтегративного стану статолокомоторики та були підвищеними порівняно зі здоровими, та ще збільшувалися залежно від ступеня пошкодження мозку, особливо на тлі переважання ваготонії у більшості пацієнтів.

Важливим аспектом розвитку ВД є вегетативні дисфункції. Отримані дані вказують, що ВД розвивається на тлі патологічних автономних характеристик з переважною парасимпатичною спрямованістю вегетативного тону, особливо при недостатності вегетативної реактивності та патологічному вегетативному забезпеченні діяльності. Такі зміни достовірно ($p < 0,05$) збільшувалися у разі субкомпенсації ХІМ.

Психоемоційні та когнітивні розлади є коморбідними відповідно до змінених вегетативних характеристик при ВД на тлі ХІМ з певними закономірностями залежно від ступеня пошкодження мозку.

Характерною гемодинамічною ознакою в групах з компенсованою та субкомпенсованою ХІМ є наявність зниженої перфузії в основній та хребетних артеріях.

Значні зміни церебральної судинної реактивності за міогенним контуром зі зниженням коефіцієнтів реактивності KrO_2 (на тлі гіпервентиляційного навантаження) та $KrFNT$ (за функціональним нітроглицериновим тестом) є характерною ознакою субкомпенсованої стадії ХІМ. Гіперреактивність на ротаційні функціональні навантаження в обох клінічних групах має високу кореляцію з наявністю сходової та, в меншому ступені, ізольованої нестабільності.

Vestibular dysfunction (VD) is a common syndrome of ischemic brain damage that occurs with pronounced vegetative accompaniment, cerebrovascular regulation disorder.

62 patients with VD on the background of chronic brain ischemia in the compensated (I group $n = 24$) and subcompensated (II group $n = 38$) stages were examined (40.3 % men; 59.7 % women), age from 18 to 55 years, average age was 38.6 ± 1.6 years.

In case of ischemic damage to the brain due to degenerative-dystrophic changes in the cerebral cortex, certain mechanisms of the development of VD with dizziness have been registered. Their presence in the clinical picture of vascular dyschemia correlates with the degree of damage, is accompanied by pain, as well as associated complaints and symptoms.

Vestibulo-atactic disorders, recorded using the integrative state of statolocomotor, were elevated compared to healthy subjects, and further increased depending on the degree of brain damage, especially against the background of prevailing vagotonia in most patients.

Autonomic dysfunctions are an important aspect of the development of VD. The obtained data indicate that VD develops against the background of pathological autonomic characteristics with predominant parasympathetic orientation of vegetative tone, especially in the case of insufficiency of vegetative reactivity and pathological vegetative maintenance of activity. Such changes significantly ($p < 0.05$) increased in the presence of subcompensation of the chronic brain ischemia.

Psychoemotional and cognitive disorders are comorbid according to the changed autonomic characteristics in VD on the background of chronic brain ischemia with initial patterns depending on the degree of brain damage.

A characteristic hemodynamic feature in the groups with compensated and subcompensated chronic brain ischemia is the presence of reduced perfusion in main artery and vertebral artery.

Significant changes in cerebral vascular reactivity along the myogenic circuit with a decrease in KrO_2 and $KrFNT$ indicators are a characteristic feature of the subcompensated stage of chronic brain ischemia. Hyperreactivity on rotational functional loads in both clinical groups has a high correlation with the presence of staircase and, to a lesser extent, isolated instability.

Медична та соціально-економічна значущість цереброваскулярної патології у світі і далі зростає, оскільки вона є однією з головних причин смертності, інвалідності, зниження якості життя. Причому хронічні ішемічні процеси в мозку виникають набагато частіше за гострі порушення мозкового кровообігу, призводять до тривалої непрацездатності і є основними «постачальниками» вагомої кількості мозкових інсультів.

З прогресуванням хронічної ішемії мозку (ХІМ) виникають стани з когнітивним дефіцитом, рухові, сенсорні, психоемоційні та інші розлади ЦНС.

Отже, попередження розвитку грубих органічних судинних змін у мозку є найактуальнішою проблемою сучасної медицини та неврології зокрема. Для цього потрібно визначити основні фактори ризику для можливої активної профілактики виникнення цереброваскулярних подій, а головне — виявлення відповідної симптоматики на ранніх етапах розвитку на стадії компенсації патологічного процесу в мозку [1—7].

При хронічних ішемічних процесах у мозку можна виявити низку патологічних механізмів розвитку вестибулярних дисфункцій (ВД) [8; 9]. Водночас їх наявність у клінічній картині судинних дисгемій ЦНС корелює зі ступенем ураження мозку [6; 8; 9]. ВД — найбільш поширений синдром при гострій та хронічній ішемії мозку. Є велике різноманіття причин запаморочення або їх поєднань, пов'язаних з віковими змінами сенсорної системи, зниженням компенсаторних можливостей центральних механізмів рівноваги, судинно-мозковою недостатністю з переважним ураженням вертебрально-базиллярного басейну, проблемами цервікального походження [10].

Важливим аспектом виникнення ВД є зміна вегетативно-судинної реактивності, що істотно ускладнює діагностику та диференціальну діагностику запаморочень загалом, що відбивається на неадекватних підходах до терапії, профілактики тощо.

Мета роботи — клініко-патогенетичне обґрунтування розвитку ВД при наявності вегетативних та судинних дисгемій на тлі дегенеративних змін в шийному відділі хребта (ШВХ).

Обстежено 62 пацієнти з ВД на тлі ХІМ в компенсованій (І група $n = 24$) та субкомпенсованій (ІІ група $n = 38$) стадіях (40,3 % чоловіків; 59,7 % жінок), віком від 18 до 55 років, середній вік становив $38,6 \pm 1,6$ років. Контрольна група (КГ), $n = 20$ — відносно здорові люди, які проходили профвідбір. У всіх пацієнтів виявлено розлади під час обстеження стану вегетативної нервової системи відповідно до опитувальника О. М. Вейна [11]. Для об'єктивізації статистики та рівноваги був розроблений та використаний оригінальний електроконтактний пристрій для оцінки атаксії [12; 13] з обчисленням інтегративного індексу атаксії (ІІА). Рівень виразності емоційних порушень оцінювали за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії [14], когнітивну сферу — за тестом А. Р. Лурія [15].

Усім пацієнтам було проведено рентгенологічне дослідження шийного відділу хребта з функціональними навантаженнями. Рентгенографію шийного відділу проводили на цифровій рентгенографічній і флюороскопічній системі OPERA T90сех GMM (Італія). Рентгенограми виконували в стандартних режимах, в прямій і бічній проєкціях з функціональним навантаженням (згинання — розгинання).

Дослідження церебральних артерій проводили у триплексному режимі на ультразвуковому сканері Ultima-PA (Радмир, Україна). Досліджували показники усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (ТАМХ) та індексу резистентності (RI) у передніх (ПМА), середніх (СМА), задніх (ЗМА) мозкових, хребетних (ХА) та основній (ОА) артеріях. Також визначали показники цереброваскулярної реактивності мозкових судин на тлі таких функціональних навантажень:

- 1) гіперкапічне навантаження, коефіцієнт реактивності KpCO_2 ;
- 2) гіпервентиляційне навантаження, коефіцієнт реактивності KpO_2 ;
- 3) індекс вазомоторної реактивності — ІВМР;
- 4) функціональний нітрогліцериновий тест, коефіцієнт реактивності — KpFNT
- 5) ротаційні проби в шийному відділі хребта — індекс реактивності — ІрРП.

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою програми Statistica 8.0 з оцінкою критерію Вілкоксону, а також критерію U Манна — Уїтні. Статистично значущими вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Роботу проведено у рамках наукової програми ОНМедУ «Клініко-патологічні особливості, оптимізація діагностики та лікування вестибулярних дисфункцій», номер Держреєстрації 0115U006651.

Запаморочення як провідний симптом було зареєстровано в 100,0 % випадків (І та ІІ групи), в 51,6 % воно було несистемним, а в 48,4 % — системним, створювалося фізичним навантаженням (25,8 %), рухами голови (38,7 %), ортостатичними змінами (14,5 %), коливанням (зазвичай підвищенням) артеріального тиску (9,7 %).

Виявлено основні симптоми запуску супутніх патологічних механізмів вестибулопатії. Головний біль (75,8 %) мав судинні і/або вегетативні компоненти: вазомоторні (24,2 %), ішемічно-гіпоксичні (48,4 %), венозні (27,4 %) цефалгії. Локалізація: дифузна (40,3 %), в потиличній (33,9 %), тім'яній (14,5 %), лобовій (11,3 %) ділянках.

Алгічний синдром проявлявся болем в шиї (69,3 %) і переважно в процесі рухів, м'язовою слабкістю (58,1 %), у тому числі з іррадіацією в плече і в відповідну руку (37,1 %); болем в спині (56,4 %); кардіалгіями (37,1 %) та іншими больовими явищами. Напруга м'язів плечового пояса і шиї мала рефлекторно-тонічний або генералізований характер у 48,4 % випадків з виразними вегетативними проявами та з ангіоспазмом поверхневих, локальних і магістральних судин.

Крім цього, найбільш значущими симптомами були підвищення артеріального тиску (59,8 %), шум у голові (38,7 %), зниження слуху (30,6 %), ортостатична гіпотензія (19,3 %). У низці випадків — астенія (41,9 %), емоційна лабільність (58,1 %), що було розцінено як прояви псевдонеєрастенічного синдрому, який характерний для компенсованої стадії ХІМ, а також когнітивні розлади (70,9 %) і диссомнії (40,3 %).

В об'єктивному дослідженні вестибуло-постуральної провідності [16] переважали помірні вестибулярні порушення в позі Ромберга у вигляді нестійкості, похитування (69,3 %). Встановлено — дрібнорозмашистий ністагм, а також ністагмоїдні рухи без видимих ВД у момент дослідження. Проведення екстравазальної компресії часто провокувало їх.

Виявлено вестибуло-атактичні порушення легкого або середнього ступеня тяжкості [13]. Середні значення ІІА у пацієнтів з ВД були підвищені порівняно зі здоровими суб'єктами — $1,8 \pm 0,08$ відносних одиниць (відн. од.). Зі збільшенням ішемічного пошкодження мозку (в компенсованій стадії ХІМ — $2,7 \pm 0,09$ відн. од., в субкомпенсації — $3,6 \pm 1,10$ відн. од.), $p < 0,05$, тоді як високі показники ІІА супроводжували наявність ваготонії ($3,0 \pm 0,12$ відн. од. проти $2,3 \pm 0,14$ відн. од. з ейтонією), $p < 0,05$.

Прояви шийного остеохондрозу діагностовано у всіх пацієнтів, нестабільність шийного відділу хребта виявлено в половині випадків із усіх обстежених пацієнтів, частіше в сегментах С4 — С5 (77,4 %), $p < 0,05$, рідше — С3 — С4 і С5 — С6, унковертебральний артроз — в 41,9 % досліджень.

Під час дослідження вегетативного портрета пацієнтів автономні характеристики були патологічними: вегетативний тонус (ВТ) — у 96,7 % пацієнтів, переважно зміщений в бік вагальної спрямованості (53,2 %); патологічна вегетативна реактивність (ВР) у 83,9 % пацієнтів переважно мала значення недостатності (52,4 %), яка наростала зі збільшенням ішемічних ушкоджень мозку; зміни вегетативного забезпечення діяльності (ВЗД) в 85,4 % випадків виявлялися надмірністю (41,5 %) або недостатністю (47,1 %). При субкомпенсації ХІМ остання значно наростала (до 95,8 %, $p < 0,01$). Аналогічна тенденція виникала при наявності менопаузального синдрому у жінок (до 59,4 %, $p < 0,05$), при цьому ВЗД завжди було патологічним.

Клінічно значуща депресія була зареєстрована у 58,1 % випадків, причому 80,5 % з них становили жінки ($p < 0,05$), а при наявності менопаузального синдрому вона сягала 94,4 % ($p < 0,05$). При ваготонії ці показники становили 100,0 % у чоловіків і 59,5 % у жінок. Тривожність відзначалася у 30,6 %, без гендерних відмінностей, проте вона частіше виявлялася на компенсованій стадії ХІМ, а також виникала у більш молодих (на $6,9 \pm 1,3$ роки), особливо порівняно з депресивними епізодами. При дисгормонозі у жінок вона спостерігалася набагато частіше (72,9 %), з переважанням симпатикотонічного фону (51,8 %).

Що стосується когнітивних порушень, простежена очевидна тенденція до зниження продуктивності тесту на запам'ятовування слів залежно від ступеня пошкодження ЦНС.

Параметри гемодинаміки у пацієнтів І групи істотно не відрізнялися від даних КГ, лише показники кровотоку у СМА були трохи знижені, що ще раз підтверджує значення гемодинаміки СМА як індикатора церебральних судинних порушень. У пацієнтів ІІ групи спостерігалася помірне зниження показників кровотоку у СМА, ХА та ОА. Аналогічні показники у ПМА та ЗМА суттєво не відрізнялися від нормативних. Ці зміни можна пояснити появою у пацієнтів із субкомпенсацією ХІМ локальних стенозуючих процесів у магістральних артеріях, що впливають на мозкову гемодинаміку (табл. 1).

Таблиця 1. Показники ТАМХ (см/с) в церебральних артеріях у пацієнтів з хронічною ішемією мозку

	СМА	ПМА	ЗМА	ХА (V4)	ОА
I група	$57,2 \pm 8,4$	$54,3 \pm 7,3$	$38,6 \pm 5,7$	$37,5 \pm 6,1$	$36,4 \pm 4,9$
II група	$51,3 \pm 9,2$	$51,6 \pm 5,8$	$36,5 \pm 4,7$	$30,6 \pm 5,8$	$31,4 \pm 6,2$
КГ	$62,6 \pm 10,1$	$52,3 \pm 6,7$	$36,5 \pm 5,7$	$34,7 \pm 9,1$	$38,9 \pm 8,4$

Примітка: V4 — 4-й (інтракраніальний) сегмент хребетної артерії

Показники RI в ХА перевищували нормативні значення в напрямку ангіоспазму, середній RI в ІІ групі частіше інтерпретувався як дистонічний, а в І групі частіше відзначався стійкий церебральний ангіоспазм, особливо на тлі симпатикотонії (до $0,73 \pm 0,09$ од., $p < 0,05$), у випадках ейтонії цей показник знижувався ($0,53 \pm 0,08$ од.), а при ваготонії він досягав мінімального значення ($0,46 \pm 0,08$ од., $p < 0,05$).

У пацієнтів І та ІІ груп спостерігалася достовірне зниження показників $KpCO_2$ (І група — $1,17 \pm 0,04$; ІІ група — $1,14 \pm 0,03$; КГ — $1,28 \pm 0,06$, $p < 0,05$). Значення KpO_2 у І групі суттєво не змінювалися, у ІІ групі були істотно знижені (І група — $0,34 \pm 0,04$; ІІ група — $0,26 \pm 0,03$; КГ — $1,28 \pm 0,06$, $p < 0,05$). Відсутність значних змін реактивності на O_2 у І групі порівняно з ІІ групою можна пояснити тим, що вазоконстрикторний механізм регуляції у пацієнтів із судинною патологією виснажується пізніше відповідного вазодилаторного. Значення IBMP як інтегрального показника стійкості церебральної ауторегуляції були дуже знижені в І та ІІ групах (І група — $62,9 \pm 7,5$; ІІ група — $54,2 \pm 8,8$; КГ — $81,5 \pm 6,9$, $p < 0,05$). Ці зміни найбільшою мірою були властиві пацієнтам ІІ групи. Також у ІІ групі виявлено виражену гіпореактивність на ФНТ ($0,05 \pm 0,03$; КГ — $0,16 \pm 0,04$, $p < 0,05$), який є найбільш чутливим індикатором порушень функції вазодилатації на різних стадіях цереброваскулярної патології (табл. 2).

Можна припускати, що вичерпання резервів вазоконстрикторного компонента при органічному судинному ураженні мозку настає пізніше за анало-

гічні зміни вазодилататорного компонента. Зміни реактивності за міогенним контуром з прогресуванням ХІМ подібні до даних метаболічного контура ауторегуляції, а інверсія відповіді на нітрогліцеринове навантаження є маркером зриву ауторегуляції і корелює зі ступенем ішемічних пошкоджень мозку.

Таблиця 2. Показники ЦВР у пацієнтів з хронічною ішемією мозку

	KpCO ₂	KpO ₂	ІВМР	КрФНТ
I група	1,17 ± 0,04*	0,34 ± 0,04	62,9 ± 7,5*	0,11 ± 0,05
II група	1,14 ± 0,03*	0,26 ± 0,03*	54,2 ± 8,8*	0,05 ± 0,03*
КГ	1,28 ± 0,06	0,36 ± 0,03	81,5 ± 6,9	0,16 ± 0,04

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з КГ

Збільшення реактивності за показниками ІВМР, як ознака пошуку оптимального саногенетичного варіанту церебральної гемодинаміки, відбувається переважно за рахунок вазодилататорного компонента, причому він коливався у значних межах. Наведені дані свідчать про значущість ІВМР як інтегрального фактору, що відображає динамічні властивості гомеостатичного діапазону судинної ауторегуляції, у тому числі при органічному ураженні її більш високіх рівнів.

За даними рентгенологічного дослідження, ознаки сходової нестабільності (СН) у хребетно-рухових сегментах (ХРС) С2 — С6 були виявлені у 19,3 % пацієнтів I групи, у 22,1 % пацієнтів II групи. Ізольована нестабільність (ІН) у ХРС С2 — С3 відзначалася у 5,1 % пацієнтів I групи та у 6,3 % пацієнтів II групи, у ХРС С3 — С4 — у 17,4 % пацієнта I групи та у 21,7 % пацієнтів II групи, у ХРС С4 — С5 — у 4,5 % пацієнтів I групи та у 4,3 пацієнтів II групи, у ХРС С5 — С6 — у 3,2 % пацієнтів I групи та у 5,6 % пацієнтів II групи. Ознаки аномалії Кімерлі (АК) відзначалися у 8,7 % пацієнтів I групи та 5,1 % пацієнтів II групи.

У клінічній групі пацієнтів зі СН відзначалася виражена гіперреактивність на функціональні навантаження з ротацією вправо та вліво (I група — $1,27 \pm 0,03$; II група — $1,32 \pm 0,05$ проти КГ — $1,18 \pm 0,03$, $p < 0,05$). У пацієнтів з ІН також були значно підвищені показники ІрРП (I група — $1,26 \pm 0,05$; II група — $1,29 \pm 0,06$; $p < 0,05$). У групі з АК спостерігалася відносна нормореактивність на ротацію вправо та вліво (I група — $1,20 \pm 0,04$; II група — $1,19 \pm 0,03$) (табл. 3).

Таблиця 3. Показники ІрРП в основній артерії у пацієнтів зі сходовою, ізольованою нестабільністю та аномалією Кімерлі

	СН	ІН	АК
I група	1,27 ± 0,03*	1,26 ± 0,05*	1,20 ± 0,04
II група	1,32 ± 0,05*	1,29 ± 0,06*	1,19 ± 0,03
КГ	1,18 ± 0,03	1,18 ± 0,03	1,18 ± 0,03

Примітка: * — $p < 0,05$

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

При ішемічному пошкодженні мозку внаслідок дегенеративно-дистрофічних змін в ШВХ зареєстровані певні механізми розвитку ВД з запамороченнями. Наявність їх у клінічній картині судинних дисгемій корелює зі ступенем ушкодження, супроводжується больовими проявами, а також пов'язаними з ними скаргами та симптомами.

Вестибуло-атактичні порушення реєструвалися за допомогою інтегративного стану статолокомоторики, були підвищеними порівняно зі здоровими та ще збільшувалися залежно від ступеня пошкодження мозку, особливо на тлі переважної ваготонії.

Важливим аспектом розвитку вестибулярних дисфункцій є вегетативні дисфункції. Отримані дані вказують, що вестибулярна дисфункція розвивається на тлі патологічних автономних характеристик з переважною парасимпатичною спрямованістю вегетативного тону, особливо при недостатності вегетативної реактивності та патологічному вегетативному забезпеченні діяльності. Такі зміни достовірно ($p < 0,05$) збільшувалися при субкомпенсації ХІМ.

Психоемоційні та когнітивні розлади є коморбідними відповідно до змінених вегетативних характеристик при ВД на тлі ХІМ з певними закономірностями залежно від ступеня пошкодження мозку.

Характерною гемодинамічною ознакою в групах з компенсованою та субкомпенсованою ХІМ є наявність зниженої перфузії в ОА та ХА.

Істотні зміни церебральної судинної реактивності за міогенним контуром зі зниженням показників КрО₂ та КрФНТ є характерною ознакою субкомпенсованої стадії ХІМ. Гіперреактивність на ротаційні функціональні навантаження в обох клінічних групах має високу кореляцію з наявністю сходової та, в меншому ступені, — ізольованої нестабільності в ШВХ.

Список літератури

1. The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States / Tong X., Yang Q., Ritchey M. D. [et al.] // Prev Chronic Dis. 2019 Apr 25;16: E52. DOI: 10.5888/pcd16.180411.
2. Роль вегетативної системи у формуванні хронічної ішемії мозку, порушень церебральної гемодинаміки, автономному регулюванні / Стоянов О. М., Вастьянов Р. С., Калашников В. Й. [та ін.] // Український вісник психоневрології. 2022. Т. 30, вип. 3 (112). С. 39—40. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-33>.
3. Barpanda S. Pathophysiology and Epidemiology of Cerebrovascular Disease // International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health Editorial. Vol. 13; No. 7 (2021); 1—2. URL: <https://www.ijomcworld.org/articles/pathophysiology-and-epidemiology-of-cerebrovascular-disease.pdf>.
4. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences / [Muratova T., Khramtsov D., Stoyanov A., Vorokhta Yu.] // Georgian Medical News. No 2 (299) 2020. R. 83—86. URL: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V299_N2_February_2020.pdf.

5. Возможности реабилитации постинсультных когнитивных нарушений / А. Н. Стоянов, А. Р. Пулык, Д. Н. Храмцов [и др.] // Украинський вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 3 (92). С. 108—110. URL: <https://uvnnpn.com.ua/upload/iblock/1c8/1c81074476697ecd206fbb4ac3553df6.pdf>.

6. Дегенеративно-деструктивные изменения шейного отдела позвоночника и их влияния на вестибулярную и вегетативно-васкулярную системы / [Стоянов А. Н., Машченко С. С., Грищенко Г. В., Лебедь Е. П.] // Матеріали XIV міжнародної науково-практичної конференції «Вісник премоделі еврорскі контіненту — 2018» 22—30 листопада 2018 р. Vol. 8. Р. 33—38. URL: <http://library.vspu.net/jspui/bitstream/123456789/4075/1/2018-11-10-A4-tom-8 %20 %281 %29.pdf>.

7. Dobrovolskyi V. V. Possibility of therapy of acute ischemic stroke by polyphenols of flavonoid group / V. V. Dobrovolskyi, O. M. Stoyanov, S. S. Mashchenko // Journal of Education, Health and Sport. 2019; 9 (1): 388—395. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2579346>.

8. Вестибулярные дисфункции и психовегетативные расстройства при ишемии мозга на фоне шейного остеохондроза и их патогенетически ориентированная коррекция / [Бакуменко И. К., Сон А. С., Стоянов А. Н., Вастьянов Р. С.] // Neurophysiology / Нейрофизиология. 2014. Т. 46, № 3. С. 300—303. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3007/BakumenkoArt.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

9. Трінус К. Ф. Міжнародний клінічний протокол з при-сінкових порушень (запаморочень) / К. Ф. Трінус, К. Ф. Клауссен // Східно-європейський неврологічний журнал. 2015. № 4. С. 4—47. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/cenj_2015_4_3.

10. Vestibular Dysfunction / [Dougherty J. M., Carney M., Hohman M. H., Emmady P. D.]. 2022 Aug 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644352.

11. Демидас О. В. Клінічні характеристики стану вегетативної нервової системи та їх кореляційні взаємозв'язки з психометричними показниками у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії / О. В. Демидас, О. В. Ткаченко // Український медичний часопис, 4 (150) — VII/VIII 2022. С. 1—4. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.150.232312.

12. Курако Ю. Л., Стоянов О. М. Спосіб оцінки атаксії : Патент України № 10336 А; 25.12.96 р. бюл. № 4.

13. Стоянов А. Н. Клинико-инструментальная диагностика дрожательных гиперкинезов : [монография] / А. Н. Стоянов, В. З. Скоробреха. Одесса : БМБ, 2017. 83 с.

14. Zigmond A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatr Scand. 1983; 67: 361—370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

15. Сборник методик и тестов для исследования вегетативного отдела нервной системы (под общ. ред. академика Ю. Л. Курако) : пособие для учебной работы и научных исследований в области нейровегетологии. 2-е изд., перераб. и доп. Одесса : ОГМУ, 1999. 192 с.

16. Трінус К. Ф. Руководство по головокружению и расстройствам пространственной ориентации : Авторское право. Свидетельство Украины № 44450 от 25.06.2012 г. / К. Ф. Трінус, К.-Ф. Клауссен // Информационный бюллетень нейротологии, 2012, Т. 9, № 1, 85 с. URL: <https://happyvertigo.com/international-clinical-protocol-on-vestibular-disorders-dizziness/>.

References

1. Tong X, Yang Q, Ritchey MD, George MG, Jackson SL, Gillespie C, Merritt RK. The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States. *Prev Chronic Dis*. 2019 Apr 25;16:E52. doi: 10.5888/pcd16.180411.

2. Stoyanov O. M., Vastianov R. S., Kalashnikov V. I., Son A. S., Kolesnyk O. O., Oliynyk S. M. Rol vehetatyvnoi systemy u formuvanni khronichnoi ishemii mozku, porushen tserebralnoi hemodynamiky, avtonomnomu rehuliuванні. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2022. Т. 30, вып. 3 (112) 39-40. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-33>. (In Russian).

3. Barpanda S. Pathophysiology and Epidemiology of Cerebrovascular Disease. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health Editorial* — (2021) Vol. 13, No. 7 (2021) 1-2. URL: <https://www.iomcworld.org/articles/pathophysiology-and-epidemiology-of--cerebrovascular-disease.pdf>.

4. Muratova T., Khramtsov D., Stoyanov A., Vorokhta Yu. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences. *Georgian Medical News* No. 2 (299) 2020. R. 83-86. URL: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V299_N2_February_2020.pdf.

5. Stoyanov A. N., Pulyk A. R., Xramczov D. N., Kolesnik E. A., Vast'yanov R. S., Borisenko O. A. Vozmozhnosti rehabilitacii postinsul'tny'x kognitivny'x narushenij. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2017. Т. 25, вып. 3 (92). С. 108—110. URL: <https://uvnnpn.com.ua/upload/iblock/1c8/1c81074476697ecd206fbb4ac3553df6.pdf>. (In Russian).

6. Stoyanov A. N., Mashchenko S. S., Grishchenko G. V., Lebed' E. P. Degenerativno-destruktyvny'e izmeneniya shejnogo otдела pozvonochnika i ix vliyaniya na vestibulyarnuyu i vegetativno-vaskulyarnuyu sistemy' / *Materiály XIV mezínárodní vědecko-praktická konference «Vědecký průmysl evropského kontinentu – 2018»* 22—30 listopadu 2018 r. Vol. 8. Р. 33—38 URL: <http://library.vspu.net/jspui/bitstream/123456789/4075/1/2018-11-10-A4-tom-8 %20 %281 %29.pdf>. (In Russian).

7. Dobrovolskyi V. V., Stoyanov O. M., Mashchenko S. S. Possibility of therapy of acute ischemic stroke by polyphenols of flavonoid group. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9 (1): 388-395. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2579346>.

8. Bakumenko I. K., Son A. S., Stoyanov A. N., Vast'yanov R. S. Vestibulyarny'e disfunkcii i psixovegetativny'e rasstrojstva pri ishemii mozga na fone shejnogo osteochondroza i ix patogeneticheski orientirovannaya korrekciya. *Neurophysiology / Nejrofiziologiya*. 2014. Т. 46, № 3. 300—303. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3007/BakumenkoArt.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. (In Russian).

9. Trinus K. F., Klaussen K. F. Mizhnarodnyi klinichniy protokol z prysinkovykh porushen (zapamorochen). *Skhidno-ievropeyskyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2015. № 4. С. 4—47. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/cenj_2015_4_3. (In Ukrainian).

10. Dougherty JM, Carney M, Hohman MH, Emmady PD. Vestibular Dysfunction. 2022 Aug 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644352.

11. Demydas O. V., Tkachenko O. V. Klinichni kharakterystyky stanu vehetatyvnoi nervovoi systemy ta ikh koreliatsiini vzaiemozv'iazky z psykhetrychnymy pokaznykamy u patsientiv iz vyrazkoju dvanadtsiatypaloj kyshky v stadii zahostrennia ta remisii. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 4 (150) — VII/VIII 2022 1-4. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.150.232312. (In Ukrainian).

12. Kurako Iu. L., Stoyanov O. M. *Sposib otsinky ataksii*. Patent Ukrainy № 10336 A; 25.12.96 r. biul. № 4.

13. Stoyanov A. N., Skorobrexa V. Z. *Kliniko-instrumental'naya diagnostika drozhatel'nykh giperkinezov*: [monografiya]. Odessa: VMV, 2017. 83 s. [In Russian].

14. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

15. *Sbornik metodik i testov dlya issledovaniya vegetativnogo otdela nervnoj sistemy* (red. Yu. L. Kurako): posobie dlya ucheb-

noj raboty i nauchnykh issledovaniy v oblasti nejrovegetologii. 2-e izd. pererab. i dop. Odessa: OGMU, 1999. 192 s. (In Russian).

16. Trinus K. F., Klaussen K.-F. *Rukovodstvo po golovokruzheniyu i rasstrojstvam prostranstvennoj orientacii*. Informacionnyj byulleten' nejrootologii, 2012, T. 9, № 1, 85 s. Avtorskoe pravo. Svidetel'stvo Ukrainy' № 44450 ot 25.06.2012 g. URI: <https://happyvertigo.com/international-clinical-protocol-on-vestibular-disorders-dizziness/>. (In Russian).

Надійшла до редакції 26.12.2022

Відомості про авторів:

МАЩЕНКО Сергій Сергійович лікар-невролог, завідувач неврологічного відділення Одеської клінічної лікарні на залізничному транспорті, м. Одеса, Україна; e-mail: dr.mashenkos@gmail.com

СТОЯНОВ Олександр Миколайович, доктор медичних наук, професор кафедри неврології та нейрохірургії Державного закладу вищої освіти «Одеський національний медичний університет» (ОНМедУ), м. Одеса, Україна; e-mail: anstoyanov@ukr.net

КАЛАШНИКОВ Валерій Йосипович, кандидат медичних наук, доцент кафедри ультразвукової та функціональної діагностики Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна

ВАСТЬЯНОВ Руслан Сергійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. В. В. Підвисоцького ОНМедУ, м. Одеса, Україна

АНДРЕЄВА Тамара Олександрівна, аспірант кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету ім. П. Могили, м. Одеса, Україна

ОЛІЙНИК Світлана Михайлівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри неврології та нейрохірургії ОНМедУ, м. Одеса, Україна

Information about authors:

MASHCHENKO Serhii, Physician-neurologist, Head of Department of Neurology of the Odesa Clinical Hospital on the Railway Transport, Odesa, Ukraine; e-mail: dr.mashenkos@gmail.com

STOYANOV Oleksandr, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery of the State institution of Higher Education "Odesa National Medical University", Odesa, Ukraine; e-mail: anstoyanov@ukr.net

KALASHNIKOV Valerii, MD, PhD, Associate Professor of the Department of ultrasound and functional diagnostics of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

VASTYANOV Ruslan, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of V. V. Pidvysotskyi's of general and clinical Pathophysiology of the State institution of Higher Education "Odesa National Medical University", Odesa, Ukraine

ANDREYEVA Tamara, Postgraduate Student of the Department of Medical Biology and Physics, Microbiology, Histology, Physiology and Pathophysiology of the Petro Mohyla Black Sea National University, Odesa, Ukraine

OLIINYK Svitlana, MD, PhD, Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery of the State institution of Higher Education "Odesa National Medical University", Odesa, Ukraine

Т. В. Негреба, Н. П. Волошина, Т. М. Погуляєва, М. Є. Черненко, В. В. Василовський, І. К. Волошин-Гапонов

ФОРМУВАННЯ КОРИСНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ ПРОГНОЗУ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ПЕРЕБІГУ У ХВОРИХ ЗІ СПОРАДИЧНОЮ ТА СІМЕЙНОЮ ФОРМАМИ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

T. V. Negreba, N. P. Voloshyna, T. N. Pogulyeva, M. E. Chernenko, V. V. Vasylovsky, I. K. Voloshyn-Gaponov

FORMATION OF BENEFICIAL AND PATHOLOGICAL NEUROPLASTICITY DEPENDING ON THE NATURE OF THE PROGNOSIS IN DIFFERENT TYPES OF THE COURSE IN PATIENTS WITH SPORADIC AND FAMILIAL FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Ключові слова:
розсіяний склероз,
тип перебігу, харак-
тер прогнозу, корисна
та патологічна нейро-
пластичність

Мета роботи: оцінити вплив характеру прогнозу на формування корисної та патологічної нейропластичності з урахуванням типу перебігу при спорадичній та сімейній формах розсіяного склерозу (РС).

Методом анкетування та неврологічного огляду у 84 хворих проведено аналіз клінічних показників, що виникають при рецидивуючому (РП) та вторинно-прогресивному перебігу (ВПП) на різних часових етапах (дебют, рецидивуючий етап (РЕ) при РП та ВПП, етап прогресування при ВПП) при спорадичній (54 хворих) та сімейній (30 хворих) формах РС. Характер прогнозу (сприятливий для РП — 38 хворих; несприятливий для ВПП — 46 хворих) оцінювали відповідно до раніше розроблених клініко-діагностичних критеріїв за допомогою математичного аналізу. Для вивчення механізмів формування корисної та патологічної нейропластичності на моделях різних варіантів прогнозу (сприятливого та несприятливого) проаналізовано частоту клінічних показників для двох форм захворювання.

При сприятливому прогнозі РП достовірно ($p < 0,05$) переважають легкі дебюти при спорадичній та дебюти середнього ступеня тяжкості при сімейній формах. Тенденція до переважання ($p > 0,05$) отримана для моносиндромних дебютів при спорадичній і коротких олігосиндромних дебютів у поєднанні з чергуванням легких і середнього ступеня тяжкості рецидивів на РЕ при сімейній формах. При несприятливому прогнозі ВПП достовірно переважає неухильний варіант прогресування при сімейній формі. Тенденція до переважання виявлена для полісиндромного дебюту середнього ступеня тяжкості при спорадичній та для короткої ремісії після дебюту у поєднанні з чергуванням тяжких та середнього ступеня тяжкості рецидивів на РЕ при сімейній формах.

Отримані дані свідчать про менш доброякісний перебіг сімейної форми порівняно зі спорадичною внаслідок переважання деяких клінічних показників, що мають важливе прогностичне значення.

Формування альтернативних варіантів прогнозу (сприятливого при РП та несприятливого при ВПП) відбувається шляхом вибіркового залучення до єдиного патерну клінічних показників на кожному часовому етапі перебігу захворювання. Переважна більшість «різних наборів» клінічних показників при спорадичній та сімейній формах РС свідчить про диференційовану участь механізмів корисної нейропластичності для сприятливого прогнозу при РП та патологічної нейропластичності для несприятливого прогнозу при ВПП.

Keywords: multiple
sclerosis, type of MS
course, prognosis, bene-
ficial and pathological
neuroplasticity

The purpose of the study: is to assess the influence of the nature of the prognosis on the formation of beneficial and pathological neuroplasticity, taking into account the type of course in sporadic and familial forms of multiple sclerosis (MS).

Research methods: by questionnaire and neurological examination in 84 patients, the analysis of clinical parameters occurring at different time stages in relapsing MS (RMS) and secondary-progressive MS (SPMS) (debut, relapsing stage (RS) in RMS and SPMS, progression stage in SPMS) in sporadic (54 patients) and familial (30 patients) forms of multiple sclerosis (MS) was carried out. The nature of the prognosis (favourable for RMS — 38 patients; unfavourable for SPMS — 46 patients) was evaluated based on previously developed clinical diagnostic criteria using mathematical analysis. To study the mechanisms of formation of beneficial and pathological neuroplasticity on the models of different prognosis variants (favourable and unfavourable), the frequency of clinical indicators for the two forms of the disease was analyzed.

With a favourable prognosis of RMS, mild debuts in sporadic and moderate debuts in familial forms significantly ($p < 0.05$) prevail. A tendency to predominance ($p > 0.05$) was obtained for monosyndromic debuts in sporadic and short oligosyndromic debuts in combination with an alternation of mild and moderate relapses in familial forms. For the unfavourable prognosis of SPMS, the steady variant of progression in the familial form significantly prevails. A tendency to predominance was found for polysyndromic debut of moderate severity in sporadic and short remission after debuting in combination with an alternation of severe and mild relapses in familial forms of RS.

The data obtained indicate a less benign course of the familial form compared to the sporadic form due to the predominance of some clinical parameters with important prognostic value.

The formation of alternative variants of prognosis (favourable in RMS and unfavourable in SPMS) occurs by selective involvement in a single pattern of clinical indicators at each time stage of the disease. The overwhelming majority of "different sets" of clinical parameters in sporadic and familial forms of MS indicates the differential involvement of beneficial neuroplasticity mechanisms for a favourable prognosis in RMS and pathological neuroplasticity for an unfavourable prognosis in SPMS.

За останні десятиліття спостерігається неухильне збільшення кількості хворих на розсіяний склероз (РС), який зазнав суттєвого патоморфозу як окремих клінічних проявів, так і характеру перебігу загалом. Нині у світі налічується близько двох мільйонів хворих та їхня кількість і далі збільшується [1; 2]. В Україні, за офіційними статистичними даними, зареєстровано понад 20 тисяч хворих на РС, більшість з яких є особи працездатного віку [3].

Зростання захворюваності на РС, що призводить до ранньої інвалідизації переважно осіб молодого віку, зумовлює необхідність подальшого всебічного вивчення механізмів компенсації в центральній нервовій системі (ЦНС) при такому тяжкому захворюванні. Особливий інтерес під час аналізу комплексу компенсаторно-адаптаційних процесів становить феномен нейропластичності, який був виявлений близько 100 років тому [4].

Основою нейропластичності як біологічного феномена, що відіграє велику роль при відновленні порушених функцій після ушкодження мозку, є здатність різних відділів ЦНС до структурних та функціональних змін нейрональних мереж протягом усього життя людини. Це забезпечує адаптацію організму та ефективність його діяльності при змінах у зовнішньому і внутрішньому середовищі [5—7].

Однак зміна та перебудова нервової системи не завжди має позитивне біологічне значення. Поряд з корисною (фізіологічною) нейропластичністю, яка забезпечує активацію адаптивно-компенсаторних процесів, існує її альтернативний варіант — патологічна нейропластичність, для якої характерним є формування нових «помилкових» зв'язків. Якщо організм відновлюється після ушкодження ЦНС до нормального рівня життєдіяльності або з мінімальною втратою функцій, це можна вважати прикладом «позитивної» або корисної нейропластичності. При патологічній нейропластичності «помилкові» міжнейрональні зв'язки, яких немає в нормі, нерідко посилюють церебральні порушення і можуть призводити до несприятливого розвитку процесу, особливо при тривалому перебігу захворювання, що знижує адаптивний ресурс організму [8; 9].

Вивчення клінічних аспектів компенсації функцій з позицій феномена нейропластичності при таких тяжких хронічних захворюваннях нервової системи, як РС, незважаючи на науковий прорив у вивченні патогенетичних механізмів розвитку демієлінізуючого процесу, як і раніше, є «золотим стандартом» і потребує поглибленого аналізу.

Під час вивчення механізмів формування нейропластичності показано, що цей процес супроводжується якісними та кількісними нейрональними перебудовами, що призводять до структурної реорганізації різних функціональних систем, які при РС проявляються поліморфною неврологічною симптоматикою у вигляді пірамідних та чутливих порушень, симптомів ураження черепно-мозкових нервів, а також мозочковими, вестибулярними, бульбарними та кортикальними порушеннями [10; 11].

У цьому дослідженні для вивчення механізмів формування корисної та патологічної нейропластичності на моделях різних варіантів прогнозу (сприятливий при рецидивуючому (РП) та несприятливий при вторинно-прогресивному перебігу (ВПП)) проаналізовано частоту клінічних показників для спорадичної та сімейної форм РС.

Мета роботи: оцінити вплив характеру прогнозу на формування корисної та патологічної нейропластичності з урахуванням типу перебігу при спорадичній та сімейній формах РС.

Обстежено 84 хворих із спорадичною (54) та сімейною (30) формами РС. Сприятливий прогноз при спорадичній формі РП діагностований у 24 осіб, при сімейній — у 14 осіб; несприятливий прогноз при спорадичній формі ВПП — у 30 осіб; при сімейній — у 16 осіб. При сприятливому прогнозі РП середній вік для спорадичної та сімейної форм становив 41,8 та 38,1 років відповідно; середня тривалість захворювання — 14,3 роки для спорадичної та 13,6 років для сімейної форм. При несприятливому прогнозі ВПП середній вік для спорадичної та сімейної форм становив 52,1 та 56,1 років відповідно; середня тривалість захворювання — 23,1 року для спорадичної, 26,0 років для сімейної форм.

Для визначення характеру прогнозу за допомогою методу анкетування були виділені різні клінічні показники, що характеризують перебіг захворювання на різних часових етапах (дебют та рецидивуючий етап (РЕ) при РП і ВПП, етап прогресування при ВПП) [12].

Характер прогнозу оцінювали відповідно до раніше розроблених клініко-діагностичних критеріїв за допомогою методу пермутації (перестановного тесту), при якому обчислювали відмінності між середніми значеннями клінічних показників, які з високою достовірністю (рівень — 0,95) переважали при альтернативних варіантах прогнозу для різних типів перебігу для спорадичної та сімейної форм РС [13].

Результати аналізу цих показників свідчили про їхню складну структурно-функціональну організацію та різні механізми формування залежно від типів перебігу та прогнозу при РС [14—16]. Важливими діагностичними показниками для сприятливого прогнозу при РП були моносиндромний легкий і короткий дебют, повна і тривала ремісія після дебюту, тривалий РЕ з переважанням рідких коротких рецидивів легкого і середнього ступеня тяжкості, наявність повноцінних клінічних ремісій між рецидивами з мінімальним неврологічним дефіцитом або його відсутністю, висока ефективність патогенетичної та симптоматичної терапії, збереження працездатності [17; 18].

При несприятливому прогнозі ВПП переважали клінічні показники: оліго- або полісиндромні тривалі тяжкі або середньої тяжкості дебюту, коротка і неповна клінічна ремісія після дебюту, коротка тривалість РЕ або його відсутність, чергування тяжких і середньої тяжкості рецидивів на РЕ з подальшою його трансформацією в етап прогресування [19].

Під час формування несприятливого прогнозу ВПП ключову роль відіграють шляхи формування та варіанти прогресування. Перший шлях формування прогресування в зв'язку з наявністю РЕ розцінюється як більш сприятливий, завдяки повільному розвитку подальшого прогресування процесу. За відсутності РЕ (другий шлях) відбувається прискорене накопичення та формування вираженого та стійкого неврологічного дефіциту, що призводить до подальшого більш несприятливого перебігу захворювання. Варіанти прогресування (неухильний, рецидивуючий, поступальний) слід розглядати як клінічні маркери, що визначають прогноз на цьому етапі при ВПП [15; 20; 21].

Отже, прогноз слід розглядати як інтегративний показник, який включає ретроспективний аналіз провідних симптомів, що характеризують часові етапи при різних типах перебігу захворювання, з подальшою інтерпретацією клінічної картини захворювання загалом.

Під час порівняльного аналізу провідних клінічних показників, що характеризують альтернативні варіанти прогнозу, виявлено достовірні відмінності ($p < 0,05$) для сприятливого прогнозу РП з переважанням легкого дебюту при спорадичній та дебюту середнього ступеня тяжкості при сімейній формах. Також відзначена тенденція до переважання ($p > 0,05$) моносиндромних дебютів при спорадичній формі та олігосиндромних коротких дебютів у поєднанні з чергуванням легких та середнього ступеня тяжкості рецидивів на РЕ при сімейній (табл. 1).

Таблиця 1. Клініко-діагностичні критерії сприятливого прогнозу при спорадичній та сімейній формах РП РС

Показник	Спорадична форма (n = 24)	Сімейна форма (n = 14)
Моносиндромний дебют (1 синдром)	75,0 ± 8,8	57,2 ± 13,2
Олігосиндромний дебют (2—3 синдроми)	25,0 ± 8,8	42,8 ± 13,2
Легкий дебют	83,3 ± 7,6	57,2 ± 13,2
Середня тяжкість дебюту	16,7 ± 7,6	42,8 ± 13,2
Короткий дебют (до 1 місяця)	58,3 ± 10,1	71,4 ± 12,1
Повна ремісія після дебюту	75,0 ± 8,8	71,4 ± 12,1
Тривалий РЕ (більше ніж 8 років)	66,7 ± 9,6	71,4 ± 12,1
Поєднання та чергування легких та середньої тяжкості рецидивів на РЕ	58,3 ± 10,0	71,4 ± 12,1
EDSS, бали	1,6	2,2

Примітка. Тут і далі: n — кількість пацієнтів. Дані наведено у форматі (% ± m%)

При несприятливому прогнозі ВПП було отримано відмінності для неухильного варіанта прогресування, який достовірно ($p < 0,05$) переважав у хворих з сімейною формою. Тенденція до переважання

($p > 0,05$) була відзначена для полісиндромного дебюту середнього ступеня тяжкості при спорадичній формі та для короткої ремісії після дебюту у поєднанні з чергуванням тяжких та середнього ступеня тяжкості рецидивів на РЕ при сімейній (табл. 2).

Таблиця 2. Клініко-діагностичні критерії несприятливого прогнозу при спорадичній та сімейній формах ВПП РС

Показник	Спорадична форма (n = 30)	Сімейна форма (n = 16)
Олігосиндромний дебют (2—3 синдроми)	60,0 ± 8,9	50,0 ± 12,5
Полісиндромний дебют (понад 4 синдроми)	40,0 ± 8,9	25,0 ± 10,8
Середня тяжкість дебюту	73,3 ± 8,1	50,0 ± 12,5
Тривалий дебют	66,7 ± 8,6	62,5 ± 12,1
Коротка ремісія після дебюту (6—8 місяців)	73,3 ± 8,1	87,5 ± 13,5
Неповна ремісія після дебюту	86,7 ± 6,2	100,0 ± 0,0
Наявність РЕ (1-й шлях)	60,0 ± 8,9	50,0 ± 12,5
Відсутність РЕ (2-й шлях)	40,0 ± 8,9	50,0 ± 12,5
Поєднання та чергування середньої тяжкості та тяжких рецидивів на РЕ	77,8 ± 7,6	100,0 ± 0,0
Неухильний варіант прогресування	50,0 ± 8,9	75,0 ± 7,8
EDSS, бали	5,5	6,3

Переважання показників, що мають важливе діагностичне значення для різних варіантів прогнозу, а також збільшення ступеня виразності неврологічного дефіциту за шкалою інвалідизації EDSS, може свідчити про менш доброякісний перебіг процесу при сімейній формі порівняно зі спорадичною (див. табл. 1, 2).

Отже, за допомогою клініко-математичного аналізу було показано, що формування альтернативних варіантів прогнозу при різних типах перебігу РС відбувається шляхом вибіркового залучення до єдиного патерну клінічних показників, що мають діагностичне значення на кожному часовому етапі перебігу захворювання. «Різні набори» клінічних показників для обох варіантів прогнозу при РП та ВПП у хворих із спорадичною та сімейною формами РС свідчать про диференційовану участь механізмів нейропластичності в цих процесах. Можна припустити, що у формуванні сприятливого прогнозу при РП беруть участь механізми корисної, тоді як у разі несприятливого прогнозу при ВПП відбувається трансформація корисної в патологічну нейропластичність різного ступеня тяжкості залежно від форми захворювання (спорадичної або сімейної).

Отримані результати мають попередній характер і потребують подальшого вивчення з урахуванням впливу факторів спадкової обтяженості на формування корисної та патологічної нейропластичності.

Список літератури

1. Рассеянный склероз : клиническое руководство / [Бойко А. Н. и др.] ; под ред. Гусева Е. И., Завалишина И. А., Бойко А. Н. Москва : Реал Тайм, 2011. 528 с.
2. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз : руководство для врачей / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. 5-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2016. 272 с.
3. Розсіяний склероз: ситуаційний аналіз проблеми в Україні / підготувала Т. Антонюк за матеріалами www.uairs.org // *НейроNEWS*. № 3 (96)' 2018. С. 6—9.
4. Черненко М. Е. Нейропластичность: от Сантьяго Рамон-и-Кахаля до наших дней (обзор литературы) / М. Е. Черненко, В. И. Вовк // *Український вісник психоневрології*. 2018. Т. 26, вип. 1 (94). С. 116—123.
5. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis / [L. Prosperini, M. C. Piattella, C. Gianni, P. Pantano] // *Neural Plasticity*. 2015. No. 48. P. 1574. DOI: 10.1155/2015/481574.
6. Дамулин И. В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение // *Міжнародний неврологічний журнал*. 2010. 5 (35). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13682>.
7. Preserved brain functional plasticity after upper limb task-oriented rehabilitation in progressive multiple sclerosis / G. Boffa, A. Tacchino, E. Sbragia [et al.] // *Eur. J. Neurol*. 2020. 27 (1). P. 77—84. DOI: 10.1111/ene.14059.
8. Боголепова А. Н. Проблема нейропластичности в неврологии / А. Н. Боголепова, Е. И. Чуканова // *Міжнародний неврологічний журнал*. 2010. 8 (38).
9. Черненко М. Е. Проблема нейрогенезу в умовах терапії нейрозапального/нейродегенеративного процесу // *Міжнародний медичний журнал*. 2019. Т. 25, № 2 (98). С. 53—56. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/161027>.
10. Черненко М. Е. Нейропластичність у хворих на розсіяний склероз в умовах запального процесу / М. Е. Черненко, В. І. Вовк // *Український вісник психоневрології*. 2018. Т. 26, вип. 2 (95). С. 29—32.
11. Prosperini L. Beyond clinical changes: Rehabilitation-induced neuroplasticity in MS // L. Prosperini, M. Di Filippo // *Mult Scler*. 2019. No. 25 (10). P. 1348—1362. DOI: 10.1177/1352458519846096.
12. Негреба Т. В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу : збірка анкет. Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 8675 від 31.10.2003.
13. Прикладная статистика. Классификация и снижение размерности / Айвазян С. А., Бухштабер В. М., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д. ; под ред. С. А. Айвазяна. Москва : Финансы и статистика, 1989. 608 с.
14. Нові підходи до клінічної діагностики різних типів перебігу розсіяного склерозу і їх диференційована терапія : практичні рекомендації / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильовський, І. Л. Левченко, О. В. Єгоркіна, Т. М. Ткачова, М. Є. Черненко, І. К. Гапонов. Свідectво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 47786 від 13.02.2013 р.
15. Васильовський В. В. Прогредієнтні типи перебігу розсіяного склерозу: клініко-патогенетична характеристика перебігу, прогноз та нові підходи до стратегії лікування : дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук / Віталій Вадимович Васильовський. Харків, 2019. 467 с.
16. Клинико-математический анализ взаимоотношений между характером прогноза и особенностями дебютов

при разных типах течения рассеянного склероза / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильовський [и др.] // *Georgian Medical News*. 2021. № 9 (318). С. 127—133.

17. Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза / Н. П. Волошина, В. В. Васильовський, Т. В. Негреба [и др.] // *Український неврологічний журнал*. 2013. № 4 (29). С. 7—13. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2013_4_3.

18. Негреба Т. В. Дифференциально-диагностические критерии характера прогноза при рецидивирующем течении рассеянного склероза // Т. В. Негреба, В. М. Киржнер // *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 94—95.

19. Дифференциально-диагностические критерии неблагоприятного прогноза при прогрессивных типах течения рассеянного склероза / [В. В. Васильовський, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. М. Киржнер] // *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 71—72.

20. Негреба Т. В. Науковий твір «Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза» : Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 30251 від 15.09.2009.

21. Формування характеру прогнозу залежно від шляхів розвитку етапу прогресування і варіантів прогресування при прогресивних типах перебігу розсіяного склерозу / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильовський [та ін.] // *Український вісник психоневрології*. 2021. Т. 29, вип. 3 (108). С. 18—22. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-3>.

References

1. *Rasseyanny skleroz : klinicheskoye rukovodstvo* / [Boyko A. N. i dr.] ; pod red. Guseva E. I., Zavalishina I. A., Boyko A. N. Moskva : Real Taym, 2011. 528 s. (In Russian).
2. Shmidt T. E., Yakhno N. N. *Rasseyanny skleroz : rukovodstvo dlya vrachey* / T. E. Shmidt, N. N. Yakhno. 5-e izd. M. : MEDpress-inform, 2016. 272 s. (In Russian).
3. Rozsiyani skleroz: sytuatsiyni analiz problemy v Ukraini / pidhotuvala T. Antoniuk za materialamy www.uairs.org. *NEIRONews*. No. 3 (96)' 2018. S. 6—9. (In Ukrainian).
4. Chernenko M. E., Vovk V. I. *Neuroplastichnost': ot Sant'yago Ramon-i-Kakhalya do nashikh dnei (obzor literatury)*. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2018. T. 26, vyp. 1 (94). S. 116—123. (In Russian).
5. Prosperini L., Piattella M. C., Gianni C., Pantano P. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plasticity*. 2015. No. 48. P. 1574. DOI: 10.1155/2015/481574.
6. Damulin I. V. *Osnovnyye mekhanizmy neuroplastichnosti i ikh klinicheskoye znachenie*. *Mizhnarodnyi nevrologichnyi zhurnal*. 2010. 5 (35). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13682>. (In Russian).
7. Boffa G, Tacchino A, Sbragia E, Schiavi S, Droby A, Piaggio N, Bommarito G, Girardi G, Mancardi GL, Brichetto G, Inglesse M. Preserved brain functional plasticity after upper limb task-oriented rehabilitation in progressive multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol*. 2020. 27 (1). P. 77—84. DOI: 10.1111/ene.14059.
8. Bogolepova A. N., Chukanova E. I. *Problema neuroplastichnosti v nevrologii*. *Mizhnarodnij nevrologichnyi zhurnal*. 2010. 8 (38). (In Russian).
9. Chernenko M. Ie. *Problema neurohenezu v umovakh terapii neurozapalnoho/neirodeheneratyvnoho protsesu*. *Mizhn-*

arodnyi medychnyi zhurnal. 2019. T. 25, No. 2 (98). S. 53—56. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/161027>. (In Ukrainian).

10. Chernenko M. Ie., Vovk V. I. Neuroplastychnist u khvorykh na rozsiiani skleroz v umovakh zapalnoho protsesu. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2018. T. 26, vyp. 2 (95). S. 29—32. (In Ukrainian).

11. Prosperini L, Di Filippo M. Beyond clinical changes: Rehabilitation-induced neuroplasticity in MS. *Mult Scler*. 2019 Sep; 25 (10): 1348-1362. doi: 10.1177/1352458519846096.

12. Nehreba T. V. *Klinichna diahnozyka riznykh typiv perebihu rozsiianoho skleroza* : Zbirka anket. Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir No. 8675 vid 31.10.2003. (In Ukrainian).

13. Ajvazyana S. A., Bukhshtaber V. M., Yenyukov I. S., Meshalkin L. D. ; pod red. S. A. Ajvazyana. *Prikladnaya statistika. Klassifikatsiya i snizheniye razmernosti*. Moskva : Finansy i statistika, 1989. 608 s. (In Russian).

14. Voloshyna N. P., Nehreba T. V., Vasylovskiy V. V., Levchenko I. L., Yehorkina O. V., Tkachova T. M., Chernenko M. Ie., Gaponov I. K. *Novi pidkhody do klinichnoi diahnozyky riznykh typiv perebihu rozsiianoho skleroza i ikh dyferentsiiovana terapiia* : praktychni rekomendatsii. Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na naukovyi tvir No. 47786 vid 13.02.2013 r. (In Ukrainian).

15. Vasylovskiy V. V. *Prohredientni typy perebihu rozsiianoho skleroza: kliniko-patohenetichna kharakterystyka perebihu, prohnos ta novi pidkhody do stratehii likuvannya* : dys. na zdobuttia naukovoho stupenia d-ra med. nauk. Kharkiv, 2019. 467 s. (In Ukrainian).

16. Voloshina N. P., Negreba T. V., Vasilovskiy V. V., Sukhorukov V. V., Kirzhner V. M. Kliniko-matematicheskii analiz vzaimootnosheniy mezhdu kharakterom prognoza i osobennostyami debyutov pri raznykh tipakh techeniya rasseyannogo skleroza. *Georgian Medical News*. 2021. No. 9 (318). S. 127—133. (In Russian).

17. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Negreba T. V., Levchenko I. L., Tkachyova T. N. Klynycheskaya kharakterystyka debyutov rasseyannogo skleroza pry raznykh tipakh techeniya s uchetom tekushcheho prohnosa. *Ukrainskyi nevrolohycheskyi zhurnal*. No. 4 (29). 2013. S. 7—13. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2013_4_3. (In Russian).

18. Negreba T. V., Kirzhner V. M. Differentsial'no-diaagnosticheskiye kriterii kharaktera prognoza pri retsidiviruyushchem techenii rasseyannogo skleroza. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2017. T. 25, vyp. 1 (90). S. 94—95. (In Russian).

19. Vasilovskiy V. V., Voloshina N. P., Negreba T. V., Kirzhner V. M. Differentsial'no-diaagnosticheskiye kriterii neblagopriyatnogo prognoza pri progrediyentnykh tipakh techeniya rasseyannogo skleroza. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2017. T. 25, vyp. 1 (90). S. 71—72. (In Russian).

20. Nehreba T. V. *Naukovyi tvir "Tehenie i prognoz sovremenny'x form rasseyannogo skleroza"*. Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir No. 30251 vid 15.09.2009 (In Ukrainian).

21. Voloshyna N. P., Nehreba T. V., Vasylovskiy V. V., Kirzhner V. M., Chernenko M. Ie., Voloshyn-Gaponov I. K. Formuvannya kharakteru prohnosu zalezno vid shliakhiv rozvytku etapu prohresuvannya i variantiv prohresuvannya pry prohredientnykh tipakh perebihu rozsiianoho skleroza. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2021. T. 29, vyp. 3 (108). S. 18—22. DOI : <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-3>. (In Ukrainian).

Відомості про авторів:

НЕГРЕБА Тетяна Валер'янівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу, старший науковий співробітник*; e-mail: inpn@ukr.net

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: proapril@ukr.net

ПОГУЛЯЄВА Тетяна Миколаївна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: lapcik2016@gmail.com

ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: mchernenko78@ukr.net

ВАСИЛОВСЬКИЙ Віталій Вадимович, доктор медичних наук, завідувач відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи*; e-mail: vvasylovskyy72@gmail.com

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинович, доктор медичних наук, професор, кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; провідний науковий співробітник відділу медицини сну, старший науковий співробітник*; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

* — Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about authors:

NEGREBA Tatyana, MD, PhD, Leadings Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center, Associate Professor*; e-mail: inpn@ukr.net

VOLOSHYNA Natalya, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center*; e-mail: proapril@ukr.net

POGULYAEVA Tatyana, MD, PhD, Junior Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center*; e-mail: lapcik2016@gmail.com

CHERNENKO Maksym, Doctor of Medical Sciences, Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center*; e-mail: mchernenko78@ukr.net

VASYLOVSKY Vitalii, Doctor of Medical Science, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system*; e-mail: vvasylovskyy72@gmail.com

VOLOSHYN-GAPONOV Ivan, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of faculty of Medicine of V. N. Karazin's Kharkiv National University; Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine, Associate Professor*; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: mchernenko78@ukr.net

** — of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Надійшла до редакції 8.11.2022

*I. М. Нікішкова, Д. О. Кутіков***ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ СИСТЕМАТИЧНИХ ОГЛЯДІВ І МЕТААНАЛІЗІВ ЩОДО ПОШИРЕНOSTІ ЕЕГ-АНОМАЛІЙ ПРИ COVID-19***I. M. Nikishkova, D. O. Kutikov***A PRACTICAL VALUE OF SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES ON PREVALENCE OF EEG ABNORMALITIES IN COVID-19**

Ключові слова: ЕЕГ, COVID-19, систематичний огляд, метааналіз, поширеність ЕЕГ-аномалій

Під час пандемії COVID-19 з міркувань безпеки кількість і обсяг електроенцефалографічних (ЕЕГ) досліджень було обмежено, що ускладнило не тільки виявлення специфічних ЕЕГ-корелятивів хвороби, але й оцінку поширеності неспецифічних змін на ЕЕГ пацієнтів з COVID-19, порушивши питання визначення чинників та ступеня їхнього впливу на показник представленості ЕЕГ-аномалій при COVID-19. У базі даних PubMed за ключовими словами «COVID-19», «ЕЕГ», «systematic review», «meta-analysis» для порівняння показників поширеності ЕЕГ-аномалій у пацієнтів з COVID-19 було обрано три метааналізи та три систематичних огляди. Виконані з 2020 року систематичні огляди та метааналізи, що оцінювали поширеність ЕЕГ-аномалій у пацієнтів з COVID-19, мали відмінності за кінцевим результатом, незважаючи на використання однакового математичного апарату, тих же самих критеріїв класифікації феноменів, однієї обмеженої бази джерел з результатами ЕЕГ (відсоток «перекриття» вихідних даних у відібраних оглядах і метааналізах коливався від 22 % до 100 %). Розбіжності між включеними до цієї статті роботами за якісними і кількісними показниками вираженості змін функціональної активності мозку у частини пацієнтів з COVID-19 мають досить випадковий характер, який є зумовленим не тільки обсягом вибірок, але і низкою інших суб'єктивних та об'єктивних чинників. Результати наявних систематичних оглядів та метааналізів підтверджують, що не всі з отриманих даних ЕЕГ-досліджень можна екстраполювати на когорту пацієнтів з COVID-19, оскільки переважна більшість хворих на COVID-19 (від 85 % до 100 %), яким було проведено ЕЕГ-дослідження, мала неспецифічні ЕЕГ-зміни різного ґенезу. Визначення поширеності неспецифічних аномалій на ЕЕГ при COVID-19 може мати практичне значення, зокрема для прогнозу виходу, лише при аналізі ЕЕГ у вибірках пацієнтів, об'єднаних за якимось одним критерієм: вік, наявність певного неврологічного симптому/синдрому, певної неврологічної патології в анамнезі та ін.

Key words: EEG, COVID-19, systematic review, meta-analysis, prevalence of EEG abnormalities

During the COVID-19 pandemics, the amount and volume of electroencephalographic (EEG) examinations have been limited for safety reasons. This has complicated not only an identification of specific EEG correlates of the disease but also an assessment of non-specific EEG changes in patients with COVID-19, raising the question of detection of factors and the degree of their impact on prevalence of EEG abnormalities in COVID-19. In the PubMed database, three meta-analyses and three systematic reviews were selected on keywords "COVID-19", "EEG", "systematic review", and "meta-analysis" in order to compare values of the prevalence of EEG abnormalities in patients with COVID-19. The systematic reviews and meta-analyses, which had been performed since 2020 and assessed the prevalence of EEG abnormalities in patients with COVID-19, had differences in their final results despite of an application of the same mathematical methods, criteria for classification of phenomena, usage of one limited base of sources with EEG results (the percentage of overlapped outcome data in the selected reviews and meta-analyses ranged from 22 % to 100 %). Differences between works, which were included in this article, on qualitative and quantitative values of degree of brain functional activity changes in a part of patients with COVID-19 have a sufficiently random nature due to not only volumes of the samples, but also a number of other subjective and objective factors. The results of the presented systematic reviews and meta-analyses suggest, that not all of the obtained EEG data might be extrapolated on a cohort of patients with COVID-19, as the vast majority of patients with COVID (from 85 % to 100 %) examined with EEG had non-specific EEG-changes of a various genesis. A detection of the prevalence of non-specific EEG abnormalities in COVID-19 could have practical implication, particularly for prognosis of outcomes, only on condition of EEG analysis in samples of patients united by a certain common criterion, such as age, presence of certain neurological symptom/syndrome, specific neurological pathology in their anamnesis, etc.

Під час пандемії COVID-19 з міркувань безпеки кількість і обсяг електроенцефалографічних (ЕЕГ) досліджень було обмежено [1], що призвело до зменшення цих досліджень у деяких країнах на 76 ± 20 % [2]. У перші місяці пандемії ЕЕГ ви-

конували лише обмеженій кількості інфікованих (від 2 % до 48 %) [3; 4], зокрема, також через значне скорочення приводів для призначення ЕЕГ-досліджень [1; 2]. Основними показаннями до проведення ЕЕГ для пацієнтів з підозрою або позитивним результатом на COVID-19 були енцефалопатія

(до 68 %), нападоподібні явища або судоми (28 %), змінений психічний статус (68 %), у тому числі марення (31 %), порушення свідомості, затримка пробудження після припинення седації (22 %) [2; 3; 5—9]. Однак, навіть серед пацієнтів з COVID-19, які мали неврологічну симптоматику, ЕЕГ було проведено лише частині хворих, наприклад, з 873 пацієнтів — 15 хворим (1,72 %) [4] або з 118 пацієнтів — 42 (35,59 %) [10]. У підсумку, дані проспективних і ретроспективних досліджень особливостей церебрального електрогенезу при COVID-19 були обмеженими результатами ЕЕГ тільки частки пацієнтів з COVID-19, більшість з яких перебувала у тяжкому стані. Оскільки будь-які обмеження ЕЕГ-досліджень ускладнюють не тільки виявлення специфічних корелятивів хвороби, але й оцінку поширеності неспецифічних змін, постає питання визначення чинників та ступеня їхнього впливу на показник представленості аномалій на ЕЕГ пацієнтів з COVID-19.

У базі даних PubMed виконано пошук за ключовими словами «COVID-19», «ЕЕГ», «systematic review», «meta-analysis». Критеріями відбору публікацій були: (1) наявність кількісного аналізу показників ЕЕГ пацієнтів з COVID-19 з вихідних джерел

або об'єднаного опису цих даних з використанням (2) стандартизованої термінології Американського товариства клінічної нейрофізіології за версією 2012 [11] або за версією 2021 [12]; (3) у метааналізах за допомогою шкали Вільсона з поправкою на безперервність оцінено показники поширеності ЕЕГ-феноменів у генеральній сукупності результатів ЕЕГ з 95 % довірчими інтервалами (ДІ) [13]. За допомогою пошукових запитів до 30 червня 2022 року з 311 наукових публікацій було відібрано 4 метааналізи [3; 14—16], з яких в одному інформація про результати ЕЕГ була дуже обмеженою [15], та 12 систематичних оглядів, з яких у п'яти оглядах автори не проводили кількісного узагальнення результатів та лише навели ЕЕГ-дані інших дослідників [17—21], у двох оглядах — обмежилися одним [22] або двома кількісними показниками аномальності ЕЕГ [23], в одному огляді — обчислили показники хворих з різним неврологічними діагнозами окремо [24] та ще в одному огляді — розподілили ЕЕГ за ступенем змінності (від нормальних до критично змінених) [9]. Згідно з критеріями відбору, до порівняльного аналізу було включено три метааналізи та три систематичних огляди (таблиця).

Характеристика обраних для порівняння систематичних оглядів та метааналізів

Систематичні огляди, метааналізи	Кількість включених		Середній вік пацієнтів (вікові межі), роки	Поширеність ЕЕГ без аномалій (норма), % (95 % ДІ)
	робіт з ЕЕГ	випадків з ЕЕГ		
F. Dono et al., 2021 [25]	39	47	57,00 (2—86)	6,06 (1,68—19,61)
K. T. Roberto et al., 2020 [26]	29	177	61,24 (0,13—97)	3,39 (1,56—7,20)
D. Battaglini et al., 2022 [14]	21	247	51,70 (18—97)	—
T. Kubota et al., 2020 [3]	12	308	62,47 (18—97)	3,90 (2,24—6,69)
A. R. Antony et al., 2020 [27]	84	617	61,30 (0,07—97)	8,43 (6,48—10,89)
I. M. Нікішкова та ін., 2022 [16]	121	1916	60,32 (18—97)	7,52 (6,39—8,83)

Автори обраних систематичних оглядів та метааналізів, використовуючи одну обмежену базу джерел з результатами ЕЕГ пацієнтів з COVID-19, однаковий математичний апарат та ті ж самі критерії класифікації феноменів, отримали різні результати щодо деяких ЕЕГ-аномалій. Проте розбіжності між показниками поширеності різних ЕЕГ-феноменів не мали достатнього рівня прогнозованості щодо вихідних критеріїв включення до метааналізу, а кількість опрацьованих ЕЕГ не завжди однозначно впливала на показник поширеності. Так, представленість ЕЕГ, що не мали жодних відхилень та/або патологічних змін і відповідали нормі, серед 177 хворих [26] практично не відрізнялася від такої в аналізі ЕЕГ 308 хворих [3] (3,39 % vs. 3,90 %); дуже близьким цей показник виявився у систематичному огляді 617 ЕЕГ [27] та метааналізі 1916 ЕЕГ [16] (8,43 % vs. 7,52 %) (див. табл.). За поширеністю аномального фону розбіжність між різними роботами становила

20 % (від 75,14 % (ДІ 68,28—80,93) [26] до 96,1 % (ДІ 89,40—99,90) [3]), але відзначалося зменшення вікна довірчих інтервалів зі зростанням обсягу вибірки (рис. 1а). Показник поширеності періодичних та ритмічних патернів у половині робіт перевищував такий з інших робіт у 1,5—2 рази (рис. 1б), проте у роботах з практично однаковою представленістю періодичних/ритмічних патернів вікна довірчих інтервалів значущо відрізнялися, що ніяким чином не пояснюється обсягами вибірок. Окрім того, різні автори включали до загального підсумку різні категорії періодичних/ритмічних патернів. Кількість зафіксованих випадків ЕЕГ з епілептиформними феноменами у пацієнтів з епістатусом, включених до роботи F. Dono et al. (2021), сягала 72,73 % (ДІ 55,78—84,93) [25], тоді як в інших 5 роботах коливалася у діапазоні від 17 % (ДІ 4—29) до 27,64 % (ДІ 25,65—29,74) зі зменшенням вікна довірчих інтервалів при збільшенні вибірки [16] (рис. 1в).

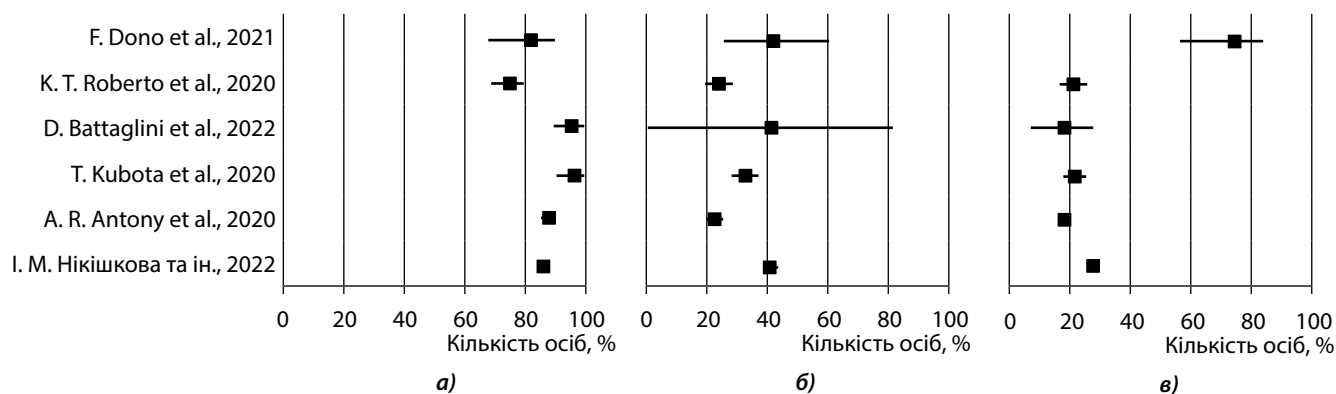


Рис. 1. Представленість основних типів змін на ЕЕГ: а) аномалії фонової активності; б) періодичні та ритмічні патерни; в) епілептиформні феномени

Відмінність показника поширеності генералізованого уповільнення з метааналізу T. Kubota et al. (2020) (рис. 2а) може бути наслідком розширення авторами категорії «генералізоване уповільнен-

ня» [3], а у роботі F. Dono et al. (2021) вдвічі більша порівняно з іншими кількість ЕЕГ з фокусним уповільненням (рис. 2б) є пов'язаною зі специфічністю вибірки [25].

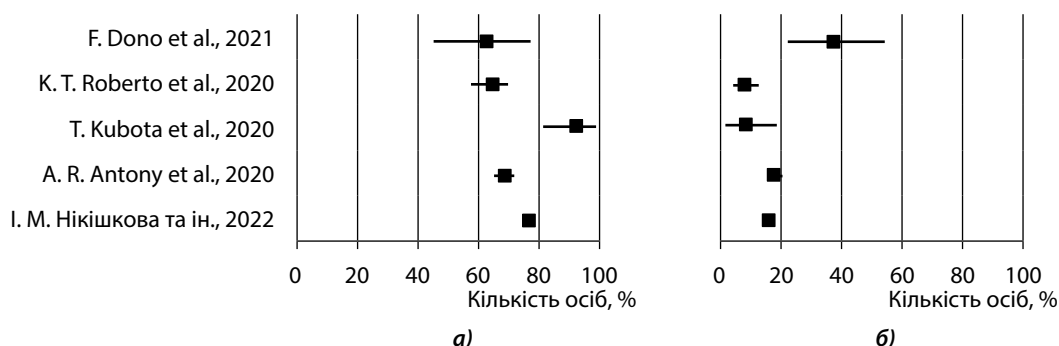


Рис. 2. Поширеність уповільнення фонової активності: а) генералізоване; б) фокусне

Згладжування відмінностей між наведеними метааналізами та систематичними оглядами за показником поширеності генералізованих та латералізованих періодичних розрядів (рис. 3а, б), порівняно з поширеністю усіх типів періодичних/ритмічних патернів (див. рис. 1б), є пов'язаним з рівнем диференційованості при описанні цих патернів. Зокрема, A. R. Antony et al. (2020) відокремили генералізовані періодичні розряди з трьохфазною морфологією та некласифіковані розряди [27], K. T. Roberto et al. (2020) — двосторонні незалежні періодичні розряди [26], тоді як T. Kubota et al. (2020) не тільки

не розділяли генералізовані періодичні розряди за їхньою морфологією, але і додали до них двосторонні та бісинхронні патерни [3]. У випадку латералізованих періодичних розрядів F. Dono et al. (2021) відокремлювали білатеральні незалежні латералізовані періодичні розряди [25], A. R. Antony et al. (2020) об'єднували їх з періодичними мультифокальними розрядами [27]. Картина відмінності роботи F. Dono et al. (2021) від інших за результатами поширеності епілептиформних розрядів (рис. 3в) очікувано повторює таку за поширеністю епіфеноменів (див. рис. 1в) та фокусного сповільнення (див. рис. 2б) [25].

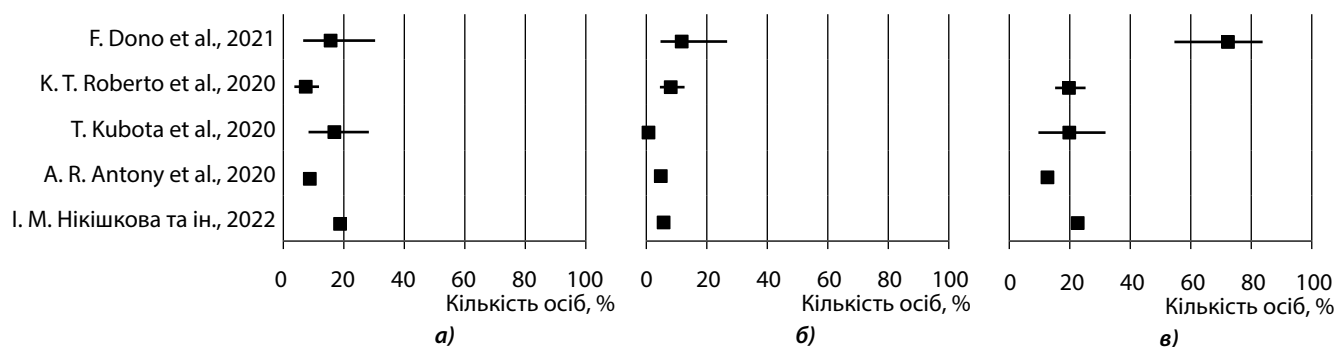


Рис. 3. Поширеність розрядів: а) генералізовані періодичні; б) латералізовані періодичні; в) епілептиформні

Таким чином, виконані з 2020 року систематичні огляди та метааналізи, що оцінювали поширеність ЕЕГ-аномалій у пацієнтів з COVID-19, мають відмінності за кінцевим результатом, незважаючи на використання однієї обмеженої бази джерел з результатами ЕЕГ (відсоток «перекриття» вихідних даних в обраних оглядах і метааналізах коливався від 22 % до 100 %). Незважаючи на численні систематизовані критерії виключення, розбіжності між включеними до цієї статті роботами за якісними і кількісними показниками вираженості змін функціональної активності мозку у частини пацієнтів з COVID-19 мають досить випадковий характер, який є зумовленим не тільки обсягом вибірок, але й іншими суб'єктивними та об'єктивними чинниками.

Серед суб'єктивних чинників, що можуть значно вплинути на кінцевий результат аналізу поширеності ЕЕГ-аномалій при COVID-19, були відмінності у таких методологічних підходах.

Структура вибірки, що аналізується. (1) Тип включених досліджень: окремі випадки та/або серії випадків [14; 18; 21—25]. (2) Мінімальний обсяг включених серій/когорт: у більшості оглядів становив 2 пацієнти, але деякі автори встановлювали межу ≥ 4 випадки [3] або ≥ 10 випадків [14]. (3) Максимальний обсяг включених серій/когорт: 197 дорослих [16], 212 дітей [18]. (4) Обсяг загальної вибірки пацієнтів з ЕЕГ: від 9 випадків [21].

Термінологія та принципи обліку ЕЕГ-аномалій: (1) Відокремлення облікових одиниць: періодичних [16; 26] або епілептиформних розрядів [27] за локалізацією, генералізованих періодичних розрядів за морфологією [27]. (2) Об'єднання облікових одиниць: двосторонній та бісинхронний патерни як генералізований, латералізований періодичний розряд з мультифокальними [3; 27], електрографічні — з електроклінічними судомами [25]. (3) Розширення трактовки термінів: трифазні хвилі як генералізовані періодичні розряди, судомний напад і епілептичний статус як епілептиформні розряди [3].

Критерії включення. (1) Вік: окремий аналіз ЕЕГ пацієнтів віком < 18 років [15]; окремий аналіз ЕЕГ пацієнтів віком ≥ 18 років [3; 14; 16]; об'єднаний аналіз результатів ЕЕГ усіх пацієнтів від немовлят до осіб, старших за 90 років, у підсумку частина пацієнтів віком < 18 років в цих роботах становила від 0,57—3 % до 22,22 % [17; 18; 21; 25—27]. (2) Тип неврологічних симптомів: ЕЕГ пацієнтів з симптомами енцефаліту або енцефалопатії [21; 22; 24]; ЕЕГ пацієнтів з судомами та епілептичним статусом в анамнезі або *de novo* [18; 23; 25]. (3) Ступінь тяжкості стану пацієнтів [9; 14; 19; 27].

Можливість впливу відмінностей методологічних підходів на кінцевий результат аналізу поширеності ЕЕГ-аномалій при COVID-19 є зумовленою наявністю таких об'єктивних чинників. Вік хворих на COVID-19 корелює з кількістю та ступенем вираженості ЕЕГ-аномалій ($r = 0,385$, $p < 0,001$) [5], зокрема, на кожні 10 років ймовірність виникнення епілептиформної аномалії на ЕЕГ була в 1,75 раза ви-

щою, ніж у тих, хто був на 10 років молодшим (1,75; 95 % ДІ 1,34—2,28) [28].

Клінічний статус пацієнтів також є тісно пов'язаним з патологічними змінами ЕЕГ пацієнтів з COVID-19. (1) Наявність хронічних, особливо неврологічних захворювань ($r = 0,299$, $p = 0,007$) [3; 5—7; 27; 29; 30]: за багатофакторною моделлю логістичної регресії ризик виникнення епілептиформних ЕЕГ-феноменів у пацієнтів з епілепсією в анамнезі становив 4,59 (95 % ДІ 1,60—13,21) [28]. (2) Тяжкість перебігу COVID-19 [4; 5; 7; 9; 10; 14; 31; 32]: у пацієнтів відділення інтенсивної терапії частіше фіксувалася аномальна фонова активність, ніж у інших пацієнтів (95 % vs. 65 %; $p < 0,001$) [8; 27]. (3) Рівень сатурації під час надходження до лікарні: нижчі значення насичення киснем були пов'язаними з серйознішими відхиленнями на ЕЕГ, тобто вищі рівні гіпоксемії та, можливо, триваліші періоди до початку лікування можуть сприяти дисфункції мозку [33]. (4) Тип неврологічних симптомів: зокрема, пацієнти з розладом свідомості, ураженням стовбура мозку або фронтальним синдромом частіше мали аномалії на ЕЕГ, ніж пацієнти з мозочковим синдромом або психічними розладами [8].

Умови проведення та аналізу ЕЕГ-дослідження. (1) Тип дослідження: кількісна ЕЕГ є більш корисною для діагностики та прогнозування неврологічного виходу при COVID-19, особливо у тяжкохворих пацієнтів [20; 31]. (2) Обсяг ЕЕГ-монтажу: використання ЕЕГ з обмеженим монтажем у більшості пацієнтів не дозволяє виявити вогнищеві аномалії у парасагітальній області [32; 34]. (3) Тривалість дослідження: безперервний ЕЕГ-моніторинг виявляє дифузне уповільнення у 100 % випадків, генералізовані періодичні розряди — у 31,8 %, гострі хвилі — у 13,6 %, судоми — у 9,1 % [20; 30]. (4) Аналіз ЕЕГ: системне та послідовне описання результатів ЕЕГ дозволяє охарактеризувати усі можливі ЕЕГ-патерни, що відрізняються від норми та/або мають прогностичне значення у пацієнтів з COVID-19 [18].

Фармакотерапія. (1) Взаємодія препаратів з анти-COVID терапією: протисудомна терапія збільшувала шанси виникнення епілептиформних ЕЕГ-аномалій (2,48; 95 % ДІ 1,21—5,07) [28; 35; 36]. (2) Безпосередній вплив фармпрепаратів на рівень функціональності заднього домінантного ритму була більш поширеною у пацієнтів, які перебували на седатії в день запису ЕЕГ або напередодні [29].

У підсумку, результати наявних систематичних оглядів та метааналізів підтверджують, що не всі з отриманих даних ЕЕГ-досліджень можна екстраполювати на когорту пацієнтів з COVID-19, оскільки переважна більшість хворих на COVID-19 (від 85 % до 100 %), яким було проведено ЕЕГ-дослідження, мала неспецифічні ЕЕГ-зміни різного генезу [6; 7; 34]. Визначення поширеності неспецифічних аномалій на ЕЕГ при COVID-19 може мати практичне значення, зокрема для прогнозу виходу, лише під час аналізу ЕЕГ у вибірках пацієнтів, об'єднаних за якимось

одним критерієм: вік, наявність певного неврологічного симптому/синдрому, певної неврологічної патології в анамнезі та ін. Збільшення кількості та обсягу ЕЕГ-досліджень, приводом для яких буде не стільки тяжкий стан пацієнта, скільки підтверджений діагноз COVID-19, дозволить збільшити вірогідність виявлення специфічних для COVID-19 змін функціональної активності мозку. Зокрема, велика база зібраних в умовах мінімальних обмежень результатів ЕЕГ може підтвердити або спростувати думку низки авторів, які пропонують розглядати фронтальну локалізацію усіх типів ЕЕГ-аномалій в якості потенційного біомаркера енцефалопатії, пов'язаної з COVID-19 (COVID-19-related encephalopathy, CORE) [3; 8; 27].

Список літератури

1. The COVID-19 outbreak and approaches to performing EEG in Europe / [D. Krysl, S. Beniczky, S. Franceschetti, A. Arzimanoglou] // *Epileptic Disord.* 2020. Vol. 22, no. 5. P. 548—554. DOI: 10.1684/epd.2020.1208.
2. Electroencephalography at the time of Covid-19 pandemic in Italy / G. Assenza, J. Lanzone, L. Ricci [et al.] // *Neurol. Sci.* 2020. Vol. 41, no. 8. P. 1999—2004. DOI: 10.1007/s10072-020-04546-8.
3. Kubota T. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19 / T. Kubota, P. K. Gajera, N. Kuroda // *Epilepsy Behav.* 2021. Vol. 115. P. 107682. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107682.
4. EEG findings in COVID-19 related encephalopathy / E. Pasini, F. Bisulli, L. Volpi [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, no. 9. P. 2265—2267. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.07.003.
5. EEG changes in intensive care patients diagnosed with COVID-19: a prospective clinical study / O. Karadas, B. Ozturk, A.R. Sonkaya [et al.] // *Neurol. Sci.* 2022. Vol. 43, no. 4. P. 2277—2283. DOI: 10.1007/s10072-021-05818-7.
6. Continuous EEG findings in patients with COVID-19 infection admitted to a New York academic hospital system / J. Pellinen, E. Carroll, D. Friedman [et al.] // *Epilepsia.* 2020. Vol. 61, no. 10. P. 2097—2105. DOI: 10.1111/epi.16667.
7. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report / A. S. Galanopoulou, V. Ferastraoaru, D.J. Correa [et al.] // *Epilepsia Open.* 2020. Vol. 5, no. 2. P. 314—324. DOI: 10.1002/epi4.12399.
8. Association of clinical, biological, and brain magnetic resonance imaging findings with electroencephalographic findings for patients with COVID-19 / V. Lambrecq, A. Hanin, E. Munoz-Musat [et al.] ; Cohort COVID-19 Neurosciences (CoCo Neurosciences) Study Group. Association of Clinical, Biological, and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings With Electroencephalographic Findings for Patients With COVID-19 // *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4, no. 3. e211489. DOI: 10.1001/jama-networkopen.2021.1489.
9. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: a systematic retrospective study / A.-M. Petrescu, D. Taussig, V. Bouillere [et al.] // *Neurophysiol. Clin.* 2020. Vol. 50. P. 155—165. DOI: 10.1016/j.neucli.2020.06.001.
10. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji [et al.] // *Crit. Care.* 2020. Vol. 24, no. 1. P. 491. DOI: 10.1186/s13054-020-03200-1.
11. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version // L. J. Hirsch, S. M. Laroche, N. Gaspard [et al.] // *J. Clin. Neurophysiol.* 2013. Vol. 30, no. 1. P. 1—27. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3182784729.
12. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version / L. J. Hirsch, M.W.K. Fong, M. Leitingner, [et al.] // *J. Clin. Neurophysiol.* 2021. Vol. 38, no. 1. P. 1—29. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000806.
13. Neyeloff J. L. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis / J. L. Neyeloff, S. C. Fuchs, L. B. Moreira // *BMC Research Notes.* 2012. Vol. 5, no. 1. S. 52. DOI: 10.1186/1756-0500-5-52.
14. Non-invasive multimodal neuromonitoring in non-critically ill hospitalized adult patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / D. Battaglini, L. Premraj, S. Huth [et al.] ; COVID-19 Critical Care Consortium // *Front. Neurol.* 2022. Vol. 13. P. 814405. DOI: 10.3389/fneur.2022.814405.
15. Neurological manifestations of COVID-19 associated multi-system inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis / G. Nepal, G. S. Shrestha, J. H. Rehrig [et al.] // *J. Nepal. Health Res. Coun.* 2021. Vol. 19, no. 1. P. 10—18. DOI: 10.33314/jnhrc.v19i1.3410.
16. Нікішкова І.М., Кутіков Д.О. До питання поширеності ЕЕГ-аномалій при коронавірусній хворобі 2019: метааналіз результатів ЕЕГ 1916 пацієнтів з діагнозом COVID-19 // *Український вісник психоневрології.* 2022. Т. 30, вип. 2 (111). С. 40—44. DOI: doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is2-2022-6.
17. COVID-19-associated neurological manifestations: an emerging electroencephalographic literature / G. Vellieux, R. Sonnevile, S. Vledouts [et al.] // *Front Physiol.* 2021. Vol. 11. 622466. DOI: 10.3389/fphys.2020.622466.
18. COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review / [A. A. Asadi-Pooya, L. Simani, M. Shahisavandi, Z. Barzegar] // *Neurol. Sci.* 2020. Vol. 42, no. 2. P. 1—17. DOI: 10.1007/s10072-020-04932-2.
19. Egbert A. R. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: A rapid systematic review / A. R. Egbert, S. Can-kurtaran, S. Karpiaka // *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 89. P. 543—554. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.014.
20. Changes in EEG Recordings in COVID-19 patients as a basis for more accurate QEEG diagnostics and EEG neurofeedback therapy: a systematic review / M. Kopańska, A. Banaś-Ząbczyk, A. Łagowska [et al.] // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, no. 6. P. 1300. DOI: 10.3390/jcm10061300.
21. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review / R. Mondal, U. Ganguly, S. Deb [et al.] // *J. Neurovirol.* 2021. Vol. 27, no. 1. P. 12—25. DOI: 10.1007/s13365-020-00923-3.
22. Siahaan Y.M.T. COVID-19 associated encephalopathy: systematic review of case reports / Y.M.T. Siahaan, V. Puspitasari, A. Pangestu // *J Clin Neurol.* 2022. Vol. 8, no. 2. P. 194—206. DOI: 10.3988/jcn.2022.18.2.194.
23. Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism / N. Narula, R. Joseph, N. Katyal [et al.] // *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2020. Vol. 38. P. 49—53. DOI: 10.1016/j.npbr.2020.10.001.
24. Zamani R. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies / R. Zamani, R. Pouremamali, N. Rezaei // *Rev. Neurosci.* 2021. Vol. 33, no. 4. P. 397—412. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0082.
25. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review / F. Dono, B. Nucera, J. Lanzone [et al.] // *Epilepsy Behav.* 2021. Vol. 118: 107887. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107887.

26. Electroencephalographic findings in COVID-19 patients: A systematic review / [K. T. Roberto, A. I. Espiritu, M.L.L. Fernandez, J. C. Gutierrez] // *Seizure*. 2020. Vol. 82. P. 17—22. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.09.007.

27. Antony A. R. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19 / A. R. Antony, Z. Haneef // *Seizure*. 2020. Vol. 83. P. 234—241. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.10.014.

28. EEG abnormalities and their radiographic correlates in a COVID-19 in patient cohort / S. T. Hwang, A. A. Ballout, A. N. Sonti [et al.] // *Neurol. Clin. Pract.* 2022. Vol. 12, no. 1. P. 52—59. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000001136.

29. Clinical electroencephalography findings and considerations in hospitalized patients with coronavirus SARS-CoV-2 / N. Ayub, J. Cohen, J. Jing [et al.] // *Neurohospitalist*. 2021. Vol. 11, no. 3. P. 204—213. DOI: 10.1177/1941874420972237.

30. Continuous electroencephalography characteristics and acute symptomatic seizures in COVID-19 patients / S. Louis, A. Dhawan, C. Newey [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, no. 11. P. 2651—2656. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.08.003.

31. Pati S. Quantitative EEG markers to prognosticate critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study / S. Pati, E. Toth, G. Chaitanya // *Clin. Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, no. 8. P. 1824—1826. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.06.001.

32. How to carry out and interpret EEG recordings in COVID-19 patients in ICU? / H. Gélisse, A.O. Rossetti, H. Genton [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, no. 8. P. 2023—2031. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.05.006.

33. Cerebral involvement in COVID-19 is associated with metabolic and coagulation derangements: an EEG study / G. Cecchetti, M. Vabanesi, R. Chieffo [et al.] // *J. Neurol.* 2020. Vol. 267, no. 11. P. 3130—3134. DOI: 10.1007/s00415-020-09958-2.

34. Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series / [W. Chen, S. Toprani, K. Werbaneth, J. Falco-Walter] // *Seizure*. 2020. Vol. 81. P. 198—200. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.08.022.

35. Russo E. Clinically relevant Drug-Drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients / E. Russo, L. Iannone. 2020. URL: ilae.org/files/dmfile/Antiepileptic-drugs-interactions_in_COVID-19.pdf.

36. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions among Antiepileptic Drugs, Including CBD, Drugs Used to Treat COVID-19 and Nutrients / [M. Karaźniewicz-Łada, A. K. Głowska, A. A. Mikulska, F. K. Głowska] // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, no. 17. P. 9582. DOI: 10.3390/ijms22179582.

References

1. Krysl D, Beniczky S, Franceschetti S, Arzimanoglou A. The COVID-19 outbreak and approaches to performing EEG in Europe. *Epileptic Disord*. 2020 Oct 1;22(5):548-554. doi: 10.1684/epd.2020.1208.

2. Assenza G, Lanzone J, Ricci L, Boscarino M, Tombini M, Galimberti CA, Alvisi L, Tassi L, Broglia L, Di Lazzaro V, Mecarelli O. Electroencephalography at the time of Covid-19 pandemic in Italy. *Neurol Sci*. 2020 Aug;41(8):1999-2004. doi: 10.1007/s10072-020-04546-8.

3. Kubota T, Gajera PK, Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. *Epilepsy Behav*. 2021 Feb;115:107682. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107682.

4. Pasini E, Bisulli F, Volpi L, Minardi I, Tappatà M, Muccioli L, Pensato U, Riguzzi P, Tinuper P, Michelucci R. EEG findings

in COVID-19 related encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 2020 Sep;131(9):2265-2267. doi: 10.1016/j.clinph.2020.07.003.

5. Karadas O, Ozturk B, Sonkaya AR, Duzgun U, Shafiyev J, Eskin MB, Bostan T, Ozon AO. EEG changes in intensive care patients diagnosed with COVID-19: a prospective clinical study. *Neurol Sci*. 2022 Apr;43(4):2277-2283. doi: 10.1007/s10072-021-05818-7.

6. Pellinen J, Carroll E, Friedman D, Boffa M, Dugan P, Friedman DE, Gazzola D, Jongeling A, Rodriguez AJ, Holmes M. Continuous EEG findings in patients with COVID-19 infection admitted to a New York academic hospital system. *Epilepsia*. 2020 Oct;61(10):2097-2105. doi: 10.1111/epi.16667.

7. Galanopoulou AS, Ferastraoaru V, Correa DJ, Cherian K, Duberstein S, Gursky J, Hanumanth R, Hung C, Molinero I, Khodakivska O, Legatt AD, Patel P, Rosengard J, Rubens E, Sugrue W, Yozawitz E, Mehler MF, Ballaban-Gil K, Haut SR, Moshé SL, Boro A. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report. *Epilepsia Open*. 2020 May 17;5(2):314-324. doi: 10.1002/epi4.12399.

8. Lambrecq V, Hanin A, Munoz-Musat E, Chougar L, Gasama S, Delorme C, Cousyn L, Borden A, Damiano M, Frazzini V, Huberfeld G, Landgraf F, Nguyen-Michel VH, Pichit P, Sangare A, Chavez M, Morélot-Panzini C, Morawiec E, Raux M, Luyt CE, Rufat P, Galanaud D, Corvol JC, Lubetzki C, Rohaut B, Demeret S, Pyatigorskaya N, Naccache L, Navarro V; Cohort COVID-19 Neurosciences (CoCo Neurosciences) Study Group. Association of Clinical, Biological, and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings With Electroencephalographic Findings for Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1;4(3):e211489. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1489.

9. Petrescu AM, Taussig D, Bouillere V. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin*. 2020 Jul;50(3):155-165. doi: 10.1016/j.neucli.2020.06.001.

10. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, Studer A, Radosavljevic M, Kummerlen C, Monnier A, Boulay C, Fafi-Kremer S, Castelain V, Ohana M, Anheim M, Schneider F, Meziani F. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 2020 Aug 8;24(1):491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1.

11. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, Mani R, Arif H, Jette N, Minazad Y, Kerrigan JF, Vespa P, Hantus S, Claassen J, Young GB, So E, Kaplan PW, Nuwer MR, Fountain NB, Drislane FW. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol*. 2013 Feb;30(1):1-27. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182784729.

12. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, Lee JW, Wusthoff CJ, Hahn CD, Westover MB, Gerard EE, Herman ST, Haider HA, Osman G, Rodriguez-Ruiz A, Maciel CB, Gilmore EJ, Fernandez A, Rosenthal ES, Claassen J, Husain AM, Yoo JY, So EL, Kaplan PW, Nuwer MR, van Putten M, Sutter R, Drislane FW, Trinka E, Gaspard N. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*. 2021 Jan 1;38(1):1-29. doi: 10.1097/WNP.0000000000000806.

13. Neyeloff JL, Fuchs SC, Moreira LB. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC Res Notes*. 2012 Jan 20;5:52. doi: 10.1186/1756-0500-5-52.

14. Battaglini D, Premraj L, Huth S, Fanning J, Whitman G, Arora RC, Bellapart J, Bastos Porto D, Taccone FS, Suen JY, Li Bassi G, Fraser JF, Badenes R, Cho SM, Robba C; COVID-19

Critical Care Consortium. Non-Invasive Multimodal Neuro-monitoring in Non-Critically Ill Hospitalized Adult Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2022 Apr 14;13:814405. doi: 10.3389/fneur.2022.814405.

15. Nepal G, Shrestha GS, Rehrig JH, Gajurel BP, Ojha R, Agrawal A, Panthi S, Khatri B, Adhikari I. Neurological Manifestations of COVID-19 Associated Multi-system Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Nepal Health Res Counc*. 2021 Apr 23;19(1):10-18. doi: 10.33314/jnhrc.v19i1.3410.

16. Nikishkova I.M., Kutikov D.O. Do pytannia poshyrenosti EEH-anomalii pry koronavirusnii khvorobi 2019: meta-analiz rezultativ EEH 1916 patsientiv z diahnozom COVID-19. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*. [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]. 2022. T. 30. Vyp. 2 (111). S. 40—44. doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is2-2022-6. (In Ukrainian).

17. Vellieux G, Sonnevile R, Vledouts S, Jaquet P, Rouvel-Talleg A, d'Ortho MP. COVID-19-Associated Neurological Manifestations: An Emerging Electroencephalographic Literature. *Front Physiol*. 2021 Feb 19;11:622466. doi: 10.3389/fphys.2020.622466.

18. Asadi-Pooya AA, Simani L, Shahisavandi M, Barzegar Z. COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review. *Neurol Sci*. 2021 Feb;42(2):415-431. doi: 10.1007/s10072-020-04932-2.

19. Egbert AR, Cankurtaran S, Karpiak S. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: A rapid systematic review. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:543-554. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.014.

20. Kopańska M, Banaś-Ząbczyk A, Łagowska A, Kuduk B, Szczygielski J. Changes in EEG Recordings in COVID-19 Patients as a Basis for More Accurate QEEG Diagnostics and EEG Neurofeedback Therapy: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Mar 22;10(6):1300. doi: 10.3390/jcm10061300.

21. Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, Lahiri D. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol*. 2021 Feb;27(1):12-25. doi: 10.1007/s13365-020-00923-3.

22. Siahaan YMT, Puspitasari V, Pangestu A. COVID-19-Associated Encephalopathy: Systematic Review of Case Reports. *J Clin Neurol*. 2022 Mar;18(2):194-206. doi: 10.3988/jcn.2022.18.2.194.

23. Narula N, Joseph R, Katyal N, Daouk A, Acharya S, Avula A, Maroun R. Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2020 Dec;38:49-53. doi: 10.1016/j.npbr.2020.10.001.

24. ZZamani R, Pouremamali R, Rezaei N. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. *Rev Neurosci*. 2021 Sep 17;33(4):397-412. doi: 10.1515/revneuro-2021-0082.

25. Dono F, Nucera B, Lanzone J, Evangelista G, Rinaldi F, Speranza R, Troisi S, Tinti L, Russo M, Di Pietro M, Onofri M, Bonanni L, Assenza G, Vollono C, Anzellotti F, Brigo F. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021 May;118:107887. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107887.

26. Roberto KT, Espiritu AI, Fernandez MLL, Gutierrez JC. Electroencephalographic findings in COVID-19 patients: A systematic review. *Seizure*. 2020 Nov;82:17-22. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.007.

27. Antony AR, Haneef Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure*. 2020 Dec;83:234-241. doi: 10.1016/j.seizure.2020.10.014.

28. Hwang ST, Ballout AA, Sonti AN, Kapyur A, Kirsch C, Singh N, Markowitz N, Leung TM, Chong DJ, Temes R, Pacia SV,

Kuzniecky RI, Najjar S. EEG Abnormalities and Their Radiographic Correlates in a COVID-19 Inpatient Cohort. *Neurol Clin Pract*. 2022 Feb;12(1):52-59. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001136.

29. Ayub N, Cohen J, Jing J, Jain A, Tesh R, Mukerji SS, Zafar SF, Westover MB, Kimchi EY. Clinical Electroencephalography Findings and Considerations in Hospitalized Patients With Coronavirus SARS-CoV-2. *Neurohospitalist*. 2021 Jul;11(3):204-213. doi: 10.1177/1941874420972237.

30. Louis S, Dhawan A, Newey C, Nair D, Jehi L, Hantus S, Punia V. Continuous electroencephalography characteristics and acute symptomatic seizures in COVID-19 patients. *Clin Neurophysiol*. 2020 Nov;131(11):2651-2656. doi: 10.1016/j.clinph.2020.08.003.

31. Pati S, Toth E, Chaitanya G. Quantitative EEG markers to prognosticate critically ill patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Clin Neurophysiol*. 2020 Aug;131(8):1824-1826. doi: 10.1016/j.clinph.2020.06.001.

32. Géglise P, Rossetti AO, Genton P, Crespel A, Kaplan PW. How to carry out and interpret EEG recordings in COVID-19 patients in ICU? *Clin Neurophysiol*. 2020 Aug;131(8):2023-2031. doi: 10.1016/j.clinph.2020.05.006.

33. Cecchetti G, Vabanesi M, Chieffo R, Fanelli G, Minicucci F, Agosta F, Tresoldi M, Zangrillo A, Filippi M. Cerebral involvement in COVID-19 is associated with metabolic and coagulation derangements: an EEG study. *J Neurol*. 2020 Nov;267(11):3130-3134. doi: 10.1007/s00415-020-09958-2.

34. Chen W, Toprani S, Werbaneth K, Falco-Walter J. Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series. *Seizure*. 2020 Oct;81:198-200. doi: 10.1016/j.seizure.2020.08.022.

35. Russo E, Iannone L. *Clinically relevant Drug-Drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients*. 2020. URL: ilae.org/files/dmfile/Antiepileptic-drugs-interactions_in_COVID-19.pdf.

36. Karaźniewicz-Łada M, Głowska AK, Mikulska AA, Głowska FK. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions among Antiepileptic Drugs, Including CBD, Drugs Used to Treat COVID-19 and Nutrients. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 3;22(17):9582. doi: 10.3390/ijms22179582.

Надійшла до редакції 25.10.2022

НІКІШКОВА Ірина Миколаївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник; провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

КУТИКОВ Дамір Олександрович, лікар-інтерн, лаборант відділу*; e-mail: damirkut@gmail.com

* — відділ аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

NIKISHKOVA Iryna M., PhD in Biological Sciences, Associate Professor; Leading Researcher of the Department*; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

KUTIKOV Damir O., MD, Physician-intern and Research Laboratory Assistant of the Department*; e-mail: damirkut@gmail.com

** — Department of Autoimmune and Degenerative Disease of Nervous System. Center of Multiple Sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Д. І. Марценковський

ПРЕДИКТОРИ ТЯЖКОСТІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПІДЛІТКІВ З ДЕПРЕСІЄЮ

D. I. Martsenkovskyi

PREDICTORS OF THE SEVERITY OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN ADOLESCENTS WITH DEPRESSION

Ключові слова: підлітки, депресія, когнітивні порушення, психологічна травма

Key words: adolescents, depression, cognitive disorders, psychological trauma

Мета роботи: описати клінічні прояви та тяжкість когнітивних порушень, а також їх предиктори у підлітків з депресією.

До досліджуваної групи було залучено 40 підлітків з депресією, до контрольної — 40 підлітків без психічних розладів. Усі підлітки обстежені з використанням «Реєстру шизофренії та афективних розладів у дітей шкільного віку (сьогодні та протягом життя)» (K-SADS-PL), Контрольного переліку травматичних подій (TESI-C) та батареї нейрокогнітивних тестів для оцінки когнітивних функцій.

За результатами дослідження встановлено, що у дітей досліджуваної групи, порівняно з контрольною, значно нижчі показники тестів зорової, слухової уваги та запам'ятовування слів (усі $p < 0,005$). Посттравматичний стресовий розлад, генералізований тривожний розлад та наявність перенесеної психологічної травматизації були статистично значущими предикторами тяжкості когнітивних порушень у підлітків з депресіями.

The aim of the work was to describe the clinical manifestation and severity of cognitive impairment and its predictors in adolescents with depression.

Forty adolescents with depression and forty healthy controls were recruited to conduct the study. All adolescents were screened using the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (Current and Lifetime) (K-SADS-PL), the Traumatic Events Checklist (TESI-C), and a battery of neurocognitive tests to assess the cognitive functions of children.

Compared to the control, children in the experimental group had significantly lower results in visual and auditory attention and memory (all $p < 0.005$). In addition, posttraumatic stress disorder, generalized anxiety disorder, and the presence of previous psychological trauma were statistically significant predictors of the severity of cognitive impairment in depressed adolescents.

Депресивний розлад є одним із найпоширеніших психічних розладів у дітей та підлітків. За результатами досліджень, опублікованих 2003 року, у 9,5 % дітей протягом розвитку до 16 років могла бути діагностована депресія [1]. Результати досліджень у педіатричній популяції протягом 5 останніх років вказують на суттєве збільшення поширеності депресій, що є наслідком руйнації звичного для дітей способу життя, зокрема соціального дистанціювання під час пандемії коронавірусу [2]. Значно вищі показники поширеності афективних розладів, зокрема посттравматичних депресій, спостерігаються у педіатричних популяціях в країнах, в яких ведуться воєнні дії та після війни [3]. Встановлено, що наявність посттравматичного стресового розладу (ПТСР) у підлітків є суттєвим фактором ризику подальшого розвитку депресій [4].

Одночасно із порушеннями настрою, дратівливістю, втратою відчуття задоволення, порушеннями сну, втомою, відчуттям провини, морбідними або суїцидальними думками у дітей та підлітків часто можуть спостерігатися когнітивні порушення та психомоторна загальмованість [5].

Метааналітичне дослідження дітей та підлітків, які страждали на депресію, встановило нижчі показники когнітивних здібностей порівняно з контрольною групою. Зокрема, досліджуванням коефіцієнта інтелектуального розвитку (IQ) у дітей та підлітків

з депресією встановлено суттєво нижчі показники порівняно з контрольною групою, що може бути наслідком зниження здатності до концентрації уваги. Одночасно з цим у дітей та підлітків з депресією порівняно зі здоровими контрольною групою відзначалися нижчі показники виконавчих функцій, як-от робоча пам'ять, фонематичні та семантичні характеристики мовлення, здатність до інгібування та планування. Досліджуванням уваги встановлено у дітей та підлітків з депресіями порівняно з контрольною групою нижчі показники здатності до концентрації уваги, водночас відмінностей у селективності уваги не виявлено [6].

Наявність когнітивних та психомоторних порушень у дітей та підлітків з депресіями призводить до зниження академічної успішності, шкільної адаптації, порушень взаємин в сім'ї, збільшення частоти суїцидальної та самоушкоджувальної поведінки [7].

Останні дослідження у дорослих пацієнтів із депресією встановили можливий взаємозв'язок між окремими симптомами та проявами когнітивного дефіциту. Тривога та високий рівень соматизації можуть бути пов'язані зі зниженням короткотривалої пам'яті, виражені порушення сну можуть бути пов'язані з порушеннями у швидкості обробки інформації, а психомоторна загальмованість — із порушеннями уваги та когнітивною гнучкістю [8].

Під час досліджування дорослих з резистентною депресією встановлено, що наявність когнітивного дефіциту пов'язана зі старшим віком, прийманням бензодіазепінів та нижчими преморбідними показ-

никами IQ [9]. Окремі дані свідчать про взаємозв'язок між когнітивним дефіцитом та прийманням анти-депресантів [10]. Інші дослідження у дорослих вказують на зв'язок між когнітивними порушеннями та наявністю коморбідних соматичних та психічних розладів [11, 12].

Депресії у дітей та підлітків є розладами з високим рівнем коморбідності, при яких можлива подвійна діагностика тривожних, посттравматичного стресового, гіперкінетичного розладів та вживання психоактивних речовин та алкоголю [13]. Від поліморбідності перелічених психічних розладів у підлітків залежать особливості пізнавальних здібностей та дефіцити нейрокогнітивних функцій. Потрібно проведення окремих досліджень для вивчення предикторів, параклінічних та клінічних проявів когнітивного дефіциту та його змін в процесі терапії у дітей та підлітків з депресією.

Мета дослідження: описати клінічні прояви та тяжкість когнітивних порушень, а також їх предиктори у підлітків з депресією.

У процесі дослідження на базі НДСЛ «ОХМАТДИТ» у м. Києві було залучено 40 підлітків з депресією віком від 11 до 17 років (досліджувана група) і 40 підлітків без психічних розладів (контрольна група). Групи порівняння були тотожні за статтю та віком. Підлітків, які мали тяжкі соматичні порушення, не включали до дослідження. Батьки усіх підлітків надали згоду на їх психіатричне обстеження та участь у дослідженні, згода також була отримана у підлітків, які досягли віку 14 років.

Серед залучених підлітків 67,5 % ($n = 54$) були жіночої статі, а 32,5 % ($n = 26$) — чоловічої статі. Середній вік залучених був $15,6 \pm 1,3$ роки. З них 78,75 % ($n = 63$) проживали у місті, 21,25 % ($n = 17$) — у сільській місцевості. Серед усіх дітей 81,25 % ($n = 65$) дітей навчалися в школі, а 18,75 % ($n = 15$) — у закладах професійно-технічної освіти. Соціодемографічні показники вибірки у групах порівняння наведені у таблиці 1. Відмінності між групами не достовірні ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Соціально-демографічні показники вибірки у групах порівняння

Показник	Досліджувана група	Контрольна група
Середній вік, роки	$15,7 \pm 1,4$	$15,5 \pm 1,2$
	% (n)	% (n)
Стать:		
чоловіча	32,5 (13)	32,5 (13)
жіноча	67,5 (27)	67,5 (27)
Місце проживання:		
місто	77,5 (31)	80 (32)
сільська місцевість	22,5 (9)	20 (8)
Місце навчання:		
школа	82,5 (33)	80 (32)
професійно-технічні заклади	17,5 (7)	20 (8)

Примітка. % — відносна кількість пацієнтів; n — абсолютна кількість пацієнтів

Усі залучені підлітки обстежені з використанням напівструктурованого діагностичного інтерв'ю «Реєстр шизофренії та афективних розладів у дітей шкільного віку (сьогодні та протягом життя) (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children — Present and Lifetime Version — K-SADS-PL)» для діагностики наявних розладів психіки та поведінки у дітей та підлітків віком від 7 до 18 років [14].

Для оцінювання перенесених травматичних подій використовували «Контрольний перелік травматичних подій (Traumatic Events Screening Inventory Child version — TESI-C)» [15]. Оригінальний інструментарій у формі напівструктурованого інтерв'ю складається з 24 запитань, які оцінюють наявність травматичного досвіду, зокрема і «поточні та попередні травми, госпіталізації, домашнє насильство, насильство в громаді, катастрофи, нещасні випадки, фізичне та сексуальне насильство» та реакцію дитини на них відповідно до критеріїв А для ПТСР за DSM-5 (дитина перебувала в ситуації, яка загрожувала її безпеці або безпеці рідних дитини).

Для оцінювання когнітивних та виконавчих функцій всі підлітки заповнювали спеціальну батарею нейропсихологічних тестів [16]. За цими тестами оцінювали зорову увагу, слухову увагу та запам'ятовування слів. Внутрішня узгодженість субтестів була високою (Альфа Кронбаха дорівнювала 0,88; 0,79 та 0,91 відповідно).

Зорова увага. Цей тест оцінював стійкість зорової уваги та містив два завдання на викреслення подразника. У першому завданні — потрібно було викреслити більший трикутник на аркуші з трикутниками двох різних розмірів. Другий тест — це однохвилинне завдання на викреслення літер, потрібно було викреслити літеру «В», але лише якщо перед нею стояла літера «А» в наборі з шести різних літер. В обох завданнях підліток мав зробити максимально можливу кількість правильних викреслень за одну хвилину.

Слухова увага. Тест оцінював слухову увагу за допомогою завдання «пряме повторення цифр» та «зворотне повторення цифр». У цьому тесті екзамінатор вербально називав ряд цифр зі швидкістю одна за секунду. Прямий тест вимагав від учасника дослівного повторення цифр. Зворотний тест вимагає від учасника повторення цифр у зворотному порядку. Кількість цифр збільшувалася на одну щоразу, доки учасник не провалював дві послідовні спроби з однаковою кількістю цифр.

Запам'ятовування слів. Цей тест складався зі списку з 12 слів у трьох категоріях (тварини, фрукти, частини тіла). Весь список слів читали чотири рази, перевіряючи запам'ятовування після кожного читання. Потім, через 20 хвилин, проводили перевірку запам'ятовування із затримкою пригадування. В разі потреби підліткам надавали підказки (категоріями). Наприкінці давали розширений список із додатковими словами і підлітків просили розпізнати, які слова були в оригінальному списку.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням статистичного пакету для соціальних досліджень (SPSS v.21.0.). Для презентації отриманих даних були використані методи описової статистики. Для визначення відмінностей між групами порівняння використовували метод Kruskal — Wallis. Для оцінки предикторів тяжкості когнітивних порушень використано метод багатофакторного регресійного аналізу.

За результатами обстеження з використанням TESI-C встановлено, що 65 % ($n = 26$) дітей досліджуваної групи та 12,5 % ($n = 5$) контрольної групи зазнали психологічної травматизації. Підлітки, залучені у досліджувану групу, перенесли більше травматич-

них подій у середньому ($2,1 \pm 0,7$), ніж діти з контрольної групи ($0,4 \pm 0,2$).

За результатами напівструктурованих інтерв'ю з використанням K-SADS-PL у 52,5 % ($n = 21$) дітей досліджуваної групи крім депресії виконувалися діагностичні критерії генералізованого тривожного розладу (ГТР), а ще у 17,5 % ($n = 7$) — критерії ПТСР.

В результаті досліджування когнітивних функцій у залучених дітей за батареєю нейрокогнітивних тестів встановлено, що діти у досліджуваній групі порівняно з контрольною групою мали статистично нижчі показники майже за всіма субтестами. Зокрема, підлітки у досліджуваній групі мали значно нижчі показники зорової та слухової уваги та пам'яті (табл. 2).

Таблиця 2. Результати оцінки когнітивних функцій з використанням батареї нейрокогнітивних тестів у залучених підлітків з розподілом по групах порівняння

Показник	Досліджувана група	Контрольна група	p-value
Викреслення форм	25 (18 – 32)	31 (25 – 44)	< 0,005
Викреслення літер	34 (28 – 37)	39 (32 – 46)	< 0,005
Повторення цифр (вперед)	7 (6 – 9)	8 (6 – 9)	< 0,05
Повторення цифр (назад)	5 (4 – 6)	5 (4 – 6)	> 0,05
Відтворення слів (відкладене)	9 (8 – 10)	10 (9 – 11)	< 0,01
Відтворення слів з підказкою (відкладене)	10 (9 – 11)	10 (9 – 11)	> 0,05

Примітка. Дані наведено у вигляді: *Me (IQR)*, де *Me* — медіана; *IQR* — міжквартильний діапазон, що дорівнює різниці між верхнім та нижнім квантилями ($Q_1 - Q_3$)

Для визначення предикторів тяжкості когнітивних порушень при депресії проведено багатофакторний множинний регресійний аналіз (табл. 3). Регресійна модель пояснювала 19,2 % дисперсії у відмінностях середніх показників у тесті викреслення форм, 17,5 % — у тесті викреслення літер, 16,7 % — у тесті повторення цифр вперед, 16,5 % — у тесті відкладеного відтворення слів (усі $p < 0,001$).

За результатами регресійного аналізу встановлено, що депресія, ПТСР, ГТР та перенесена психологічна травматизація є статистично значущими предикторами тяжкості когнітивних порушень у підлітків, що рівною мірою проявлялося в осіб різного віку, як жіночої так і чоловічої статі.

Таблиця 3. Стандартизовані регресійні коефіцієнти (β) відмінностей в когнітивних функціях

	Відхилення (Δ)			
	викреслення форм	викреслення літер	повторення цифр	відкладене відтворення
Жіноча стать	0,29	0,26	0,19	0,17
Вік	-0,01	-0,00	-0,00	-0,00
Депресія	0,29**	0,29**	0,29**	0,29**
ПТСР	0,36*	0,36*	0,35*	0,27*
ГТР	0,26**	0,27**	0,21**	0,22*
Психологічна травматизація	0,19**	0,20**	0,20**	0,18*
R^2	0,192**	0,175**	0,167**	0,165**

Примітки: R^2 — відсоток пояснених відмінностей; статистична значущість: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$

Когнітивні порушення у підлітків з депресією характеризуються переважно порушеннями зорової та слухової уваги та пам'яті. Наявні коморбідні генералізований тривожний розлад, посттравматичний стресовий розлад та перенесена психологічна травматизація суттєво впливали на тяжкість когнітивних порушень. Отже, підлітки з депресією, які мали виражені когнітивні порушення, потребують виключення наявності в них перенесеної психологічної травматизації та коморбідних психічних порушень, зокрема тривожних розладів та посттравматичного стресового розладу.

В проспективних дослідженнях встановлено, що швидкість ремісії когнітивних функцій — повільніша за ремісію емоційних симптомів при депресії, що дає змогу говорити про наявність різних ендотипів депресій. Дослідження дорослих з уніполярною депресією встановило вірогідну наявність когнітивного дефіциту і після досягнення клінічної ремісії [17]. Потрібні подальші дослідження для вивчення того, як описані чинники можуть впливати на терапевтичну відповідь при психотерапевтичному та медикаментозному лікуванні дітей та підлітків з депресією.

Список літератури

1. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence / E. Costello, S. Mustillo, A. Erkanli [et al.] // Arch Gen Psychiatry. 2003. No. 60. P. 837—844. DOI: 10.1001/archpsyc.60.8.837.
2. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health:

a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality / J. Fegert, B. Vitiello, P. Plener [et al.] // *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2020. 14, 20. DOI: 10.1186/s13034-020-00329-3.

3. Martsenkovskiy D. Post-traumatic depressions in children and adolescents / D. Martsenkovskiy, I. Martsenkovskiy // *International Neurological Journal*. 2021. No. 17 (4). P. 31—39. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237601>.

4. Martsenkovskiy, D. Depression in adolescents exposed to war trauma Risk factors for development of depression in adolescents exposed to war trauma: does PTSD matter? / D. Martsenkovskiy, O. Napryeyenko, I. Martsenkovskiy // *Global Psychiatry Archives*. 2020. No. 3. P. 227—240. DOI: 10.52095/gpa.2020.1379.

5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR) / American Psychiatric Association. Arlington, VA, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>.

6. A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder / S. Wagner, C. Müller, I. Helmreich [et al.] // *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2015. No. 24 (1). P. 5—19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0559-2>.

7. Preiß M. Depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter — Eine Übersicht / M. Preiß, H. Remschmidt // *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2007. No. 35 (6). P. 385—397.

8. Sex differences in the association between symptom profiles and cognitive functioning in patients with depressive disorder / S. Zhao, X. Wang, Z. Chen [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. 2021 May 15, Vol. 287. P. 1—7. DOI: 10.1016/j.jad.2021.03.020.

9. Predictors of cognitive impairment in treatment-resistant depression / E. Gregory, I. Torres, R. Ge [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. 2020 Sep 1, Vol. 274. P. 593—601. DOI: 10.1016/j.jad.2020.05.101.

10. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in patients with non-psychotic major depressive disorder: clinical implications / [S. Pu, T. Noda, S. Setoyama, K. Nakagome] // *Psychological medicine*. 2018. Vol. 48 (16). P. 2717—2729. DOI: 10.1017/S003329171800034X.

11. Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities / [R. Cserjési, O. Luminet, A. Poncelet, L. Lénárd] // *Appetite*. 2009. No. 52 (2). P. 535—539. DOI: 10.1016/j.appet.2009.01.003.

12. Additive neurocognitive deficits in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and depressive symptoms / A. Larochette, A. Harrison, Y. Rosenblum, C. Bowie // *Archives of clinical neuropsychology*. 2011. Vol. 26, Issue 5. P. 385—395. DOI: <https://doi.org/10.1093/arclin/acr033>.

13. Rohde P. Comorbidities with adolescent depression // *Handbook of depression in adolescents* / S. Nolen-Hoeksema & L. M. Hilt (Eds.) ; Routledge/Taylor & Francis Group. 2009. P. 139—177. DOI : <https://doi.org/10.4324/9780203809518>.

14. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data / J. Kaufman, B. Birmaher, D. Brent [et al.] // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997. No. 36 (7). P. 980—988. DOI: 10.1097/00004583-199707000-00021.

15. Validation of the traumatic events screening inventory for ACEs / K. Choi, M. McCreary, J. Ford [et al.] // *Pediatrics*. 2019. No. 143 (4). DOI: 10.1542/peds.2018-2546.

16. Neuropsi Attention and Memory: a neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level / F. Ostrosky-Solís, M. Esther Gómez-Pérez, E. Matute [et al.] // *Applied Neuropsychology*. 2007. Vol. 14, No. 3. P. 156—170. DOI: <https://doi.org/10.1080/09084280701508655>.

17. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review / B. Hasselbalch, U. Knorr, L. Kessing [et al.] // *Journal of affective disorders*. 2011. 134 (1-3). P. 20—31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.011>.

References

1. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. (2003) Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*. 60:837–844. DOI: 10.1001/archpsyc.60.8.837.

2. Fegert, J.M., Vitiello, B., Plener, P.L. et al. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 14, 20 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13034-020-00329-3>.

3. Martsenkovskiy, D., & Martsenkovskiy, I. (2021). Post-traumatic depressions in children and adolescents. *International Neurological Journal*, 17(4), 31–39. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237601>.

4. Martsenkovskiy, D., Napryeyenko, O., & Martsenkovskiy, I. (2020). Depression in adolescents exposed to war trauma Risk factors for development of depression in adolescents exposed to war trauma: does PTSD matter?. *Global Psychiatry Archives*, 3(2), 227–240. doi: 10.52095/gpa.2020.1379.

5. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>.

6. Wagner, S., Müller, C., Helmreich, I., Huss, M., & Tadić, A. (2015). A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(1), 5–19. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0559-2>.

7. Preiß, M., & Remschmidt, H. (2007). Depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter — Eine Übersicht. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 35(6), 385–397.

8. Zhao, S., Wang, X., Chen, Z., Zhou, H., Han, Y., Tang, H., ... & Lu, Q. Sex differences in the association between symptom profiles and cognitive functioning in patients with depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2021 May 15;287:1–7. doi: 10.1016/j.jad.2021.03.020.

9. Gregory, E., Torres, I. J., Ge, R., Blumberger, D. M., Downar, J. H., Daskalakis, Z. J., ... & Vila-Rodriguez, F. Predictors of cognitive impairment in treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2020 Sep 1; 274, 593–601. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.101.

10. Pu, S., Noda, T., Setoyama, S., & Nakagome, K. (Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in patients with non-psychotic major depressive disorder: clinical implications. *Psychological medicine*. 2018 Dec; 48(16): 2717–2729. doi: 10.1017/S003329171800034X.

11. Cserjési, R., Luminet, O., Poncelet, A. S., & Lénárd, L. Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities. *Appetite*. 2009 Apr; 52(2), 535–539. doi: 10.1016/j.appet.2009.01.003.

12. Larochette, A. C., Harrison, A. G., Rosenblum, Y., & Bowie, C. R. (2011). Additive neurocognitive deficits in adults

with attention-deficit/hyperactivity disorder and depressive symptoms. *Archives of clinical neuropsychology*, 26(5), 385-395. <https://doi.org/10.1093/arclin/acr033>.

13. Rohde, P. (2009). Comorbidities with adolescent depression. In S. Nolen-Hoeksema & L. M. Hilt (Eds.), *Handbook of depression in adolescents* (pp. 139-177). Routledge/Taylor & Francis Group. <https://doi.org/10.4324/9780203809518>.

14. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997 Jul; 36(7):980-8. doi: 10.1097/00004583-199707000-00021.

15. Choi, K. R., McCreary, M., Ford, J. D., Rahmanian Koushaki, S., Kenan, K. N., & Zima, B. T. Validation of the traumatic events screening inventory for ACEs. *Pediatrics*. 2019 Apr;143(4):e20182546. doi: 10.1542/peds.2018-2546.

16. Ostrosky-Solis F, Esther Gomez-Perez M, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. NEUROPSI ATTENTION AND

MEMORY: a neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Appl Neuropsychol*. 2007;14(3):156-70. doi: 10.1080/09084280701508655.

17. Hasselbalch, B. J., Knorr, U., & Kessing, L. V. (2011). Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 134(1-3), 20-31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.011>.

Надійшла до редакції 21.10.2022

МАРЦЕНКОВСЬКИЙ Дмитро Ігорович, асистент кафедри психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: d.martsenkovskyi@gmail.com

MARTSENKOVSKYI Dmytro, Assistant of the Department of Psychiatry and Narcology of the Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: d.martsenkovskyi@gmail.com

А. В. Шорніков, В. В. Огоренко

ПРОГНОЗУВАННЯ ЯКОСТІ ПСИХІЧНОГО ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА АСЕПТИЧНИЙ НЕКРОЗ ГОЛОВКИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ З НЕПСИХОТИЧНИМИ ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

A. V. Shornikov, V. V. Ogorenko

PREDICTION OF THE QUALITY OF MENTAL LIFE IN PATIENTS WITH ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD WITH NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS

Ключові слова: *аваскулярний некроз, неспсихотичні психічні розлади, невротичні розлади, депресія, тривога*

Keywords: *avascular necrosis, non-psychotic mental disorders, neurotic disorders, depression, anxiety*

У статті наведені результати дослідження якості психічного життя у пацієнтів з асептичним некрозом головки стегнової кістки (АНГСК) та неспсихотичними психічними розладами (НПР).

Метою роботи було вивчення психічного компонента якості життя у пацієнтів з АНГСК та НПР і визначення предикторів, які впливають на його формування.

Досліджено 137 осіб з АНГСК та НПР, з яких 96 дійшли до кінця дослідження. Для оцінки психічного компонента якості життя використовували опитувальник якості життя (SF-12). Також використовували шкалу SCL-90-R, шкалу депресії Бека (BDI-II), шкали тривоги Бека (BAI) та Тейлор (TMAS), шкалу безнадійності Бека (BHS), Торонтську алекситимічну шкалу (TAS-20).

Визначені психопатологічні та психометричні чинники, які впливали на якість життя пацієнтів з АНГСК та НПР, дали змогу розробити логістичну модель прогнозування досягнення нормального рівня психічного компонента якості життя в післяопераційному періоді. Як предиктори виступили психічний компонент якості життя на передопераційному етапі, загальний індекс тяжкості психопатологічної симптоматики за методикою SCL-90-R, наявність тривожно-депресивного чи апато-абулічного синдромів та алекситимії за методикою TAS-20. Отримана логістична модель має дуже добру прогностичну здатність: $AUC = 0,849$ (95 % ДІ 0,761—0,914), $p < 0,0001$, чутливість — 77,78 % (ДІ 60,8—89,9) та специфічність — 78,33 % (ДІ 65,8—87,9).

The article presents the results of a study of the quality of mental life in patients with avascular necrosis of the femoral head and non-psychotic mental disorders.

The aim of the work was to study the mental component of the quality of life in patients with avascular necrosis of the femoral head and non-psychotic mental disorders and to determine the predictors that influence its formation.

A study of 137 people was conducted, of which 96 reached the end of the study. The Short Form Health Survey (SF-12) quality of life questionnaire was used to assess the mental component of quality of life. The SCL-90-R scale, Beck Depression Inventory (BDI-II), Beck Anxiety Inventory (BAI) and Taylor Manifest Anxiety Scale (TMAS), Beck Hopelessness Scale (BHS), and Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) were also used.

The determined psychopathological and psychometric factors that influenced the quality of life of patients with avascular necrosis of the femoral head and non-psychotic mental disorders made it possible to develop a logistic model for predicting the achievement of an average level of the mental component of the quality of life in the postoperative period. The mental component of quality of life at the preoperative stage, the general index of severity of psychopathological symptoms according to the SCL-90-R method, the presence of anxiety-depressive or apathy-abulic syndromes and alexithymia according to the TAS-20 method acted as predictors. The resulting logistic model has an outstanding predictive ability: $AUC = 0.849$ (95 % CI 0.761—0.914), $p < 0.0001$, sensitivity — 77.78 % (CI 60.8—89.9) and specificity — 78.33 % (CI 65.8—87.9).

Асептичний некроз головки стегнової кістки (АНГСК) — це захворювання, що характеризується зниженням кровопостачання головки стегнової кістки, яке призводить до загибелі остеоцитів, порушенням структури кістки та колапсом суглобової поверхні, що спричиняє тяжкі симптоми, виражену дисфункцію суглобів та значно впливає на якість життя пацієнта. Поширеність цього захворювання постійно зростає в усьому світі, вражаючи переважно чоловіків працездатного віку [1].

Встановлено, що обмеження функції та біль при ураженні кульшового суглобу більшою мірою пов'язані з особистісними та психологічними чинни-

ками, неефективними копінг-стратегіями, ніж з патологічними та анатомічними чинниками [2]. Через це у пацієнтів з психічними розладами збільшується тривалість стаціонарного лікування при операціях з ендопротезування і вони частіше потребують тривалішої реабілітації [3]. Пацієнти з показаннями до ендопротезування суглобів мають більш високі показники клінічно значущих симптомів депресії до та після операції як порівняти із загальною популяцією, а операція призводить лише до помірного покращення тяжкості симптомів депресії та тривоги [4]. Доведено, що наявність депресії пов'язана з підвищеною ймовірністю побічних ефектів та ускладнень ендопротезування та навіть

збільшує шанси періопераційного переливання крові [5, 6].

Важливим завданням у наданні допомоги хворим на соматичні і психічні захворювання є досягнення клінічних кінцевих точок. Традиційно виокремлюють такі категорії клінічно значущих результатів (кінцеві точки) [7]: пов'язані із смертю; пов'язані з захворюваністю; пов'язані з якістю життя. Для хворих з АНГСК як кінцеву точку слід розглядати якість життя (ЯЖ), зокрема психічного, оскільки АНГСК безпосередньо не призводить до смерті.

Виявлено, що зі збільшенням тривалості перебігу АНГСК вираженість тривоги та депресії у пацієнтів зростає [8]. Доведено, що психологічна підтримка (один сеанс у передопераційному періоді, два під час перебування у стаціонарі та один в реабілітаційному періоді) достовірно покращує психічний компонент якості життя у пацієнтів з ендопротезуванням кульшових суглобів порівняно з контрольною групою на 45-й день і через 4 місяці після операції [9]. У пацієнтів з депресією, які перенесли тотальне ендопротезування суглобів, можуть бути значні покращення результатів, але вони залежать від їхнього психічного здоров'я під час хірургічної процедури [10]. Передопераційний скринінг пацієнтів з визначенням психічного компонента якості життя може допомогти виявити тих, хто схильний до ризику досягнення неоптимальних результатів, для спрямування до психіатра з метою оптимізації перед проведенням хірургічної процедури [10].

Отже, з огляду на те, що якість життя хворих на АНГСК пов'язана не лише з фізичними проблемами та больовим синдромом, а й з реакцією на хворобу, переважно тривожно-депресивного спектра, для впливу на сумарний показник ЯЖ слід зважати і вплив на психічний його компонент. Шляхом до цього є виявлення предикторів, які заважають досягненню нормативних (середньопопуляційних) показників з метою подальшого впливу на них.

Метою дослідження було вивчення якості психічного життя у пацієнтів з АНГСК та НПР і визначення предикторів, які впливають на її формування.

Дослідження було проведене на базі КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» ДОР» в 2015—2019 рр. Під первинним спостереженням перебувало 137 осіб з АНГСК та НПР, з яких 96 дійшли до кінця дослідження, решта вибули з дослідження через відмову. Це узгоджується з даними Коопер та співавт., які спостерігали показник втрати для подальшого спостереження близько 90 % за один рік [3]. Усі обстежені надали особисту письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Хворим проводили структуроване інтерв'ю для визначення анамнестичних, соціально-демографічних даних та провідного синдрому. Опитувальник виразності психопатологічної симптоматики Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R) використовували для оцінки вираженості симптомів та визначення індексу тяжкості дистресу (GSI), індексу вираженості дистресу (PDSI) та індексу про-

явлення симптоматики (PSI). Оцінювання депресії проводили за допомогою шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory, BDI-II), вираженість тривоги оцінювали за допомогою шкали тривоги Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI), для визначення тривожності використовували шкалу тривоги Тейлор (Taylor Manifest Anxiety Scale, TMAS), оцінку негативного ставлення або песимізму до майбутнього проводили за шкалою безнадійності Бека (Beck's Hopelessness Scale, BHS), наявність алекситимії визначали за Торонтською алекситимічною шкалою (TAC-20). Оцінку якості життя хворих проводили за допомогою опитувальника Short Form Health Survey, SF-12 (License number: QM034245), за яким визначали психічний компонент (MCS) та фізичний компонент (PCS) якості життя.

Оброблення даних проводили з використанням програмного продукту Statistica 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). ROC-аналіз з обчисленням площі під ROC кривою та порівняння ROC кривих проводили з використанням програми MedCalc® Statistical Software version 20.104 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022) (Trial-version). Довірчі інтервали для коефіцієнтів кореляції розраховано за допомогою онлайн-калькулятора Psychometrica.de [11].

Оскільки більшість отриманих даних мали асиметричний розподіл за критерієм Шапіро — Уїлка, для опису використовували медіану (*Me*), інтерквартильний розмах 25 % — 75 %. Оцінку статистичної значущості відмінностей середніх тенденцій проводили за критерієм Манна — Уїтні, для біноміальних ознак — за критерієм χ^2 Пірсона, зокрема з поправкою Йейтса на безперервність, або точним критерієм Фішера. Для аналізу взаємозв'язків між різними ознаками проводили кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s). Для визначення відношення шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ) ми проводили простий логістичний регресійний аналіз, а на його підґрунті — множинний логістичний регресійний аналіз [12].

Для отримання числової величини клінічної значущості побудованої регресійної моделі використовували показник AUC (Area Under Curve) — площа під кривою, яка оцінює якість моделі таким способом: 0,9—1,0 — відмінна, 0,8—0,9 — дуже гарна, 0,7—0,8 — гарна, 0,6—0,7 — середня, 0,5—0,6 — незадовільна [13]. Критичне значення рівня статистичної значущості для всіх видів аналізу приймали на рівні $p < 0,05$.

В результаті дослідження виявлені такі синдромальні варіанти НПР: тривожно-фобічний, тривожно-депресивний, депресивно-іпохондричний, астено-депресивний, астено-апатичний синдроми.

Під час аналізу розподілу отриманих категорійних даних між когортами хворих, які досягли та не досягли номінальної якості психічного життя, виявлено достовірну різницю між досліджуваними показниками (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл біноміальних показників та ЯЖ в групах порівняння за психічним компонентом MCS (після лікування)

Показник/синдром		Усі (n = 96)	MCS < 50 (n = 60)	MCS > 50 (n = 36)	p
Тривожно-фобічний	немає	79 (82,3)	45 (75,0)	34 (94,4)	0,02*
	є	17 (17,7)	15 (25,0)	2 (5,6)	
Тривожно-депресивний	немає	67 (69,8)	43 (71,7)	24 (66,7)	0,61**
	є	29 (30,2)	17 (28,3)	12 (33,3)	
Депресивно-іпохондричний	немає	80 (83,3)	47 (78,3)	33 (91,7)	0,15*
	є	16 (16,7)	13 (21,7)	3 (8,3)	
Астено-депресивний	немає	78 (81,3)	49 (81,7)	29 (80,6)	0,89**
	є	18 (18,7)	11 (18,3)	7 (19,4)	
Астено-апатичний	немає	80 (83,3)	56 (93,3)	24 (66,7)	0,001*
	є	16 (16,7)	4 (6,7)	12 (33,3)	
Тривалість захворювання	немає	38 (39,6)	22 (36,7)	16 (44,4)	0,45**
	є	58 (60,4)	38 (63,3)	20 (55,6)	
Безнадійність (за BHS)	немає	59 (61,5)	32 (53,3)	27 (75)	0,03*
	є	37 (38,5)	28 (46,7)	9 (25)	
Депресія (за BDI-II)	немає	13 (13,5)	5 (8,3)	8 (22,2)	0,07*
	є	83 (86,5)	55 (91,7)	28 (77,8)	
Тривожність (за TMAS)	немає	45 (46,9)	22 (36,7)	23 (63,9)	0,01**
	є	51 (53,1)	38 (63,3)	13 (36,1)	
Тривога (за BAI)	немає	45 (46,9)	22 (36,7)	23 (63,9)	0,01**
	є	51 (53,1)	38 (63,3)	13 (36,1)	
Алекситимія (за TAC-20)	немає	18 (18,7)	7 (11,7)	11 (30,6)	0,04**
	є	78 (81,3)	53 (88,3)	25 (69,4)	
Власна родина	немає	31 (32,3)	24 (40)	7 (19,4)	0,04**
	є	65 (67,8)	36 (60)	29 (80,6)	
Інвалідність	немає	77 (80,2)	49 (81,7)	28 (77,8)	0,84**
	є	19 (19,8)	11 (18,3)	8 (22,2)	

Примітка. Дані наведено у вигляді n (%) — абсолютна (відносна) кількість. Статистична значущість відмінностей між групами за критерієм: * — Фішера, ** — χ^2 , зокрема з поправкою Йейтса

Психометричні характеристики, які відрізнялися у пацієнтів, які досягли і не досягли достатньої якості життя, а також категорійні змінні були включені в уніваріантний логістичний аналіз. Дані щодо предиктор-

ної можливості змінних, які отримано в уніваріантному логістичному аналізі, разом з оцінкою якості рівнянь та їх прогностичною здатністю наведені у табл. 2 (неперервні змінні) та табл. 3 (категорійні змінні).

Таблиця 2. Уніваріантний логістичний аналіз клінічних та психометричних предикторів якості психічного життя (неперервні змінні)

Предиктор	β	Стандартна похибка β	Статистика Вальда	p	ВШ (95 % ДІ)	AUC (95 % ДІ)
Тривожність (за TMAS)	-0,054	0,024	4,949	0,026	1,06 (1,01—1,11)	0,657 (0,553—0,751)
Тривога (за BAI)	-0,038	0,020	3,706	0,054	0,962 (0,93—1,00)	0,624 (0,519—0,721)
Депресія (за BDI-II)	-0,031	0,019	2,594	0,107	1,031 (0,99—1,07)	0,606 (0,502—0,705)
GSI	-3,299	1,180	7,815	0,005	0,04 (0,004—0,37)	0,677 (0,573—0,769)
PSDI	-2,04	0,949	4,622	0,031	0,13 (0,02—0,84)	0,606 (0,546—0,744)
PSI	-0,07	0,034	4,290	0,038	0,93 (0,87—0,996)	0,624 (0,520—0,721)
MCS (на початку дослідження)	0,087	0,026	11,434	< 0,001	1,09 (1,04—1,15)	0,690 (0,588—0,781)

Примітка. Тут і у табл. 3: β — коефіцієнт регресії; p — статистична значущість відмінностей за критерієм χ^2

З аналізу таблиці 2 випливає, що найменший вплив на досягнення номінальної якості життя за даними уніваріантного аналізу має індекс GSI з методики SCL-90-R, проте цей показник має надто широкий довірчий інтервал та середню якість моделі за AUC. В множинний логістичний аналіз ми не внесли показники PSDI та PSI, оскільки з одного боку — найбільш важливим вторинним показником з методики

SCL-90-R є індекс GSI, а з другого боку — вони мали довірчі інтервали дуже наближені до «1» та середньої якості прогностичні моделі. Єдиною неперервною змінною, яка підвищує шанси досягнення високої якості життя, є показник психічного компонента якості життя до лікування, тобто чим вища якість життя під час захворювання, тим більше шансів, що вона буде нормальною після лікування.

Таблиця 3. Уніваріантний логістичний аналіз клінічних та психометричних предикторів якості психічного життя (категорійні змінні)

Предиктор	β	Стандартна похибка β	Статистика Вальда	p	ВШ (95 % ДІ)	AUC (95 % ДІ)
Тривожно-фобічний синдром	1,73	0,79	4,87	0,03	5,67 (1,21—26,46)	0,60 (0,49—0,70)
Тривожно-депресивний синдром	0,23	0,46	0,27	0,61	1,26 (0,003—0,37)	0,53 (0,42—0,63)
Астено-апатичний синдром	1,95	0,63	9,64	0,002	7,00 (2,05—23,91)	0,63 (0,53—0,73)
Астено-депресивний синдром	0,07	0,54	0,02	0,89	1,08 (0,38—3,08)	0,51 (0,40—0,60)
Депресивно-іпохондричний синдром	-1,11	0,68	2,68	0,10	0,33 (0,09—1,24)	0,57 (0,46—0,67)
Депресія (за BDI-II)	-1,15	0,62	3,46	0,06	0,32 (0,10—1,06)	0,57 (0,46—0,67)
Безнадійність (за BHS)	-0,97	0,46	4,33	0,04	0,38 (0,15—0,95)	0,61 (0,50—0,70)
Тривожність (за TMAS)	-1,12	0,44	6,49	0,01	0,33 (0,14—0,77)	0,64 (0,53—0,73)
Тривога (за BAI)	-1,12	0,44	6,49	0,01	0,33 (0,14—0,77)	0,64 (0,53—0,73)
Алекситимія (за TAC-20)	-1,20	0,54	4,95	0,03	0,30 (0,10—0,87)	0,60 (0,49—0,70)
Власна родина	1,02	0,50	4,18	0,04	2,76 (1,04—7,31)	0,60 (0,50—0,70)

Показники, які мали достовірний вплив на досягнення нормальної якості психічного життя у хворих з АНГСК за результатами уніваріантного логістично-

го аналізу (див. табл. 2, 3), ми покроково включали в множинний логістичний аналіз. У табл. 4 наведені параметри отриманої моделі.

Таблиця 4. Параметри множинної логістичної регресійної моделі передбачення ймовірності госпіталізації

Предиктор	β	Стандартна похибка β	Статистика Вальда	p	ВШ	95 % ДІ
MCS1 (x_1)	0,08	0,03	7,70	0,006	1,09	1,03 — 1,15
Індекс GSI (x_2)	-3,63	1,62	5,05	0,03	0,03	0,001—0,63
Астено-апатичний синдром (x_3)	1,90	0,92	4,26	0,04	6,70	1,10—40,86
Тривожно-депресивний синдром (x_4)	1,76	0,64	7,48	0,006	5,81	1,64—20,55
Алекситимія (x_5)	-1,83	0,69	6,97	0,16	6,23	0,04—0,62
Константа	0,77	2,12	0,13	0,72	—	—

Остаточною формулою отриманої моделі є:

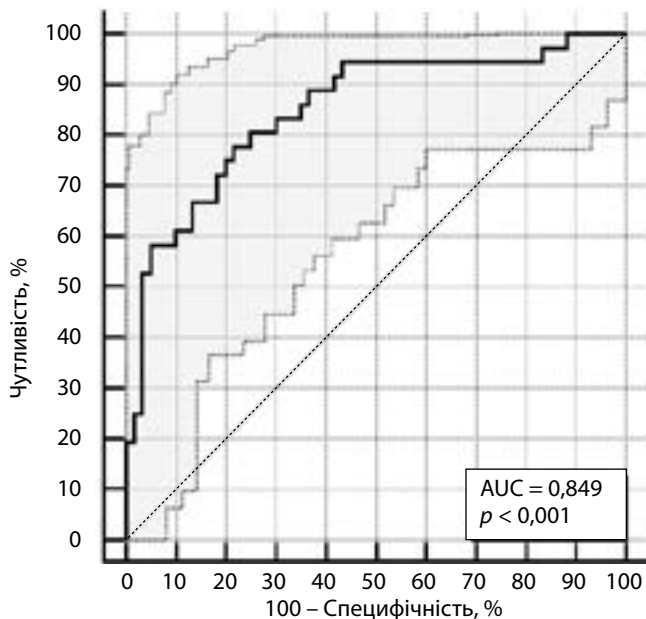
$$p = \frac{\exp(0,77 + 0,08x_1 - 3,63x_2 + 1,9x_3 + 1,76x_4 - 1,83x_5)}{1 + \exp(0,77 + 0,08x_1 - 3,63x_2 + 1,9x_3 + 1,76x_4 - 1,83x_5)}$$
 де p — ймовірність недосягнення цільової якості життя; 0,77 — вільний член; x_1 — показник психічного компонента якості життя до лікування; x_2 — індекс GSI до лікування; x_3 — бінарний показник наявності

астено-апатичного синдрому; x_4 — бінарний показник наявності тривожно-депресивного синдрому; x_5 — бінарний показник наявності алекситимії.
 Під час побудови множинної логістичної регресійної моделі жоден з результатів не був класифікований як «викид», в модель включені випадки з повним набором даних, кількість спостережень на один предиктор перевищувала 10.

Отримана модель пояснила 44,2 % варіацій у чорновому результаті та правильно класифікувала 78,12 % випадків.

Досліджуючи якість побудованої моделі, ми встановили, що серед членів рівняння не було колінеарності. Подальша перевірка включала обчислення критерію Хосмера — Лемешова, який становив 3,68 ($p = 0,88$), та використання методу максимальної правдоподібності, який виявив: $\chi^2 = 37,63$, $df = 5$ ($p < 0,0001$). Отримані результати свідчать про достатню відповідність між даними, отриманими в нашому дослідженні, та отриманою логістичною моделлю. Також, досліджуючи якість отриманої логістичної моделі, ми провели аналіз залишків, отриманих під час тестування моделі, та не виявили жодного систематичного відхилення.

Оцінку прогностичної точності рівняння логістичної регресії проводили побудовою ROC кривої отриманої моделі та аналізом AUC, яка у побудованій моделі становила 0,849 (95 % ДІ 0,761—0,914), $p < 0,001$, що свідчить про її дуже добру прогностичну здатність (рисунк).



ROC-крива множинної логістичної моделі прогнозування досягнення нормальної якості життя у хворих на АНГСК з НПР

Під час використання ROC-аналізу стосовно отриманої логістичної моделі встановлені чутливість — $Se = 77,78$ (ДІ 60,8—89,9) та специфічність — $Sp = 78,33$ (ДІ 65,8—87,9) при оптимальній точці відсічі $> 0,36$ (індекс Йодена $J = 0,5611$), яка має використовуватися як класифікатор. Отже, якщо за побудованою моделлю ми отримаємо результат більший за 0,36, то пацієнт має бути віднесений до когорти з добрим прогнозом стосовно відновлення якості психічного життя.

Проводячи внутрішню валідацію за допомогою *bootstrap* з використанням як класифікатора « $> 0,36$ », отримали, що коефіцієнт зв'язку дельта Зомера (Somers' D) варіював від 0,44 до 0,92, що свідчить про те, що частка збігу фактичної належності спо-

стережень, які було згенеровано за допомогою *bootstrap* у пакеті Statistica, до категорії «MCS > 50 » та «MCS < 50 » та обчисленої за допомогою множинного логістичного рівняння становила від 44 до 92 % з середнім показником 70,9 % (95 % ДІ 68,8—73,1).

Визначені психопатологічні та психометричні чинники, які впливають на якість життя пацієнтів з АНГСК та НПР, дали змогу розробити логістичну модель прогнозування досягнення нормальної якості психічного життя. Як предиктори виступили психічний компонент якості життя на передопераційному етапі, загальний індекс тяжкості психопатологічної симптоматики за методикою SCL-90-R, наявність тривожно-депресивного чи апато-абулічного синдромів та алекситимії за методикою ТАС-20.

Відповідно до отриманої логістичної прогностичної моделі, шанс досягнення нормального рівня психічного компонента якості життя зменшувався зі збільшенням індексу загальної тяжкості стану психопатологічної симптоматики GSI, визначеного за SCL-90-R, та за наявності алекситимії. Наявність тривожно-депресивного або апато-абулічного синдрому, разом з високим показником психічного компонента якості життя на передопераційному етапі збільшували шанси досягнення середньопопуляційного рівня якості психічного життя.

Отримана логістична модель має дуже добру прогностичну здатність: AUC = 0,849 (95 % ДІ 0,761—0,914), $p < 0,0001$. За допомогою ROC-аналізу стосовно побудованої логістичної моделі встановлені чутливість — $Se = 77,78$ (ДІ 60,8—89,9) та специфічність — $Sp = 78,33$ (ДІ 65,8—87,9) при оптимальній точці відсічі $> 0,36$ (індекс Йодена $J = 0,5611$). При внутрішній валідації за допомогою *bootstrap* у пакеті Statistica частка становила від 44 до 92 % з середнім показником 70,9 % (95 % ДІ 68,8—73,1).

Список літератури

1. Aseptic Necrosis of Femoral Head — Clinical Study / Vicaș, R. M., Bodog, F. D., Ciurșăș, A. N. [et al.] // Current Health Sciences Journal. 2021. Vol. 47, No. 2. P. 228—236. DOI: <https://doi.org/10.12865/CHSJ.47.02.13>.
2. Factors associated with pain intensity and magnitude of limitations among people with hip and knee arthritis / Kopp, B., Furlough, K., Goldberg, T. [et al.] // Journal of Orthopaedics. 2021. Vol. 25. P. 295—300. DOI: [10.1016/j.jor.2021.05.026](https://doi.org/10.1016/j.jor.2021.05.026).
3. Do psychiatric disorders affect patient reported outcomes and clinical outcomes post total hip and knee arthroplasty? / Kooner, S., Kubik, J., Mahdavi, S. [et al.] // SAGE Open Medicine. 2021. Vol. 9. DOI: [10.1177/20503121211012254](https://doi.org/10.1177/20503121211012254).
4. Scott, J. E. Depression and anxiety after total joint replacement among older adults: a meta-analysis / J. E. Scott, J. L. Mathias & A. C. Kneebone // Aging & Mental Health. 2016. Vol. 20, No. 12. P. 1243—1254. DOI: <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1072801>.
5. The influence of psychiatric comorbidity on perioperative outcomes following primary total hip and knee arthroplasty; a 17-year analysis of the National Hospital Discharge Survey database / [Buller, L. T., Best, M. J., Klika, A. K., Barsoum, W. K.] // The Journal of Arthroplasty. 2015. Vol. 30, No. 2. P. 165—170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.08.034>.

6. Psychiatric disorders increase complication rate after primary total knee arthroplasty / Klement, M. R., Nickel, B. T., Penrose, C. T. [et al.] // *The Knee*. 2016. Vol. 23, No. 5. P. 883–886. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.knee.2016.05.007>.

7. Керівна настанова із оцінки технологій охорони здоров'я. Версія 1.1. / Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України ; Піняжко, О. Б. (керівник розробки), 2018. URL: <https://hta.ua/wp-content/uploads/2019/04/reguljatorna-baza.pdf>.

8. Шорніков, А. В. Дослідження рівня тривоги, депресії та безнадійності у хворих на асептичний некроз головки стегнової кістки на передопераційному етапі // Вісник проблем біології і медицини. 2021. № 3. С. 172–176. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-172-176>.

9. Effectiveness of psychological support in patients undergoing primary total hip or knee arthroplasty: a controlled cohort study / Tristaino, V., Lantieri, F., Tornago, S. [et al.] // *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2016. Vol. 17, No. 2. P. 137–147. DOI: 10.1007/s10195-015-0368-5.

10. The Effect of Depression on Patient-Reported Outcomes After Total Joint Arthroplasty Is Modulated by Baseline Mental Health: A Registry Study / Halawi, M. J., Cote, M. P., Singh, H. [et al.] // *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2018. Vol. 100, No. 20. P. 1735–1741. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.01677>.

11. Lenhard, W. Testing the Significance of Correlations / W. Lenhard, A. Lenhard. 2014. DOI: 10.13140/RG.2.1.2954.1367.

12. Методичні вказівки до виконання комп'ютерних практикумів з навчальної дисципліни «Інтелектуальний аналіз даних». Частина-1. «Кореляційний та регресійний аналіз медичних даних» / КПІ ім. Ігоря Сікорського ; уклад.: Є. А. Настенко, В. С. Якимчук, О. К. Носовець ; ред. А. В. Яковенко. Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2017. 51 с. URL: <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/19005>.

13. Григорьев, С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко // *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8, № 4. С. 36–45. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>.

References

1. Vicaș, R. M., Bodog, F. D., Ciurșă, A. N., Fugaru, O. F., Grosu, F., Lazăr, L., ... Zdrincă, M. (2021). Aseptic Necrosis of Femoral Head — Clinical Study. *Current Health Sciences Journal*, 47(2), 228–236. doi: <https://doi.org/10.12865/CHSJ.47.02.13>.

2. Kopp, B., Furlough, K., Goldberg, T., Ring, D., & Koenig, K. Factors associated with pain intensity and magnitude of limitations among people with hip and knee arthritis. *Journal of Orthopaedics*. 2021 May 21; 25, 295–300. doi: 10.1016/j.jor.2021.05.026.

3. Kooner, S., Kubik, J., Mahdavi, S., Piroozfar, S. (Ghashang), Khong, H., Mohan, K., ... Sharma, R. Do psychiatric disorders affect patient reported outcomes and clinical outcomes post total hip and knee arthroplasty? *SAGE Open Medicine*. 2021 Apr 29; 9, 20503121211012254. doi: 10.1177/20503121211012254.

4. Scott, J. E., Mathias, J. L., & Kneebone, A. C. (2016). Depression and anxiety after total joint replacement among older adults: A meta-analysis. *Aging & Mental Health*, 20(12), 1243–1254. DOI: <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1072801>.

5. Buller, L. T., Best, M. J., Klika, A. K., & Barsoum, W. K. (2015). The influence of psychiatric comorbidity on perioperative outcomes following primary total hip and knee arthroplasty: a 17-year analysis of the National Hospital Discharge Survey database. *The Journal of Arthroplasty*, 30(2), 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.08.034>.

6. Klement, M. R., Nickel, B. T., Penrose, C. T., Bala, A., Green, C. L., Wellman, S. S., ... Seyler, T. M. (2016). Psychiatric

disorders increase complication rate after primary total knee arthroplasty. *The Knee*, 23(5), 883–886. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2016.05.007>.

7. Керівна настанова із оцінки технологій охорони здоров'я. [Guidelines for the assessment of health care technologies] Versiia 1.1. / Ekspertnyi komitet z vidboru ta vykorystannia osnovnykh likarskykh zasobiv MOZ Ukrainy ; Piniashko, O. B. (kerivnyk rozrobky), 2018. URL: <https://hta.ua/wp-content/uploads/2019/04/reguljatorna-baza.pdf>. (In Ukrainian).

8. Shornikov, A.V. Doslidzhennia rivnia tryvohy, depresii ta beznadiinosti u khvorykh na aseptychnyi nekroz holovky stehnovoi kistky na peredoperatsiinomu etapi [Study of the level of anxiety, depression and hopelessness in patients with aseptic necrosis of the femoral head in the preoperative stage]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny* [Bulletin of problems biology and medicine]. 2021. (3), 172–176. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-172-176>. (In Ukrainian).

9. Tristaino, V., Lantieri, F., Tornago, S., Gramazio, M., Carriere, E., Camera, A. Effectiveness of psychological support in patients undergoing primary total hip or knee arthroplasty: A controlled cohort study. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2016 Jun; 17(2):137-47. doi: 10.1007/s10195-015-0368-5.

10. Halawi, M. J., Cote, M. P., Singh, H., O'Sullivan, M. B., Savoy, L., Lieberman, J. R., & Williams, V. J. (2018). The Effect of Depression on Patient-Reported Outcomes After Total Joint Arthroplasty Is Modulated by Baseline Mental Health: A Registry Study. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 100(20), 1735–1741. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.01677>.

11. Lenhard, W., & Lenhard, A. (2014). *Testing the Significance of Correlations*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2954.1367>.

12. *Metodychni vkazivky do vykonannia komp'iuternykh praktikumiv z navchalnoi dysypliny "Intelektualnyi analiz danykh"*. [Methodical instructions for conducting computer workshops on the educational discipline "Intellectual data analysis". Part-1. "Correlation and regression analysis of medical data"] / KPI im. Ihoria Sikorskoho ; uklad.: Ye. A. Nastenko, V. S. Yakymchuk, O. K. Nosovets ; red. A. V. Iakovenko. Kyiv : KPI im. Ihoria Sikorskoho, 2017. 51 s. URL: <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/19005>. (In Ukrainian).

13. Grigor'ev, S. G., Lobzin Yu. V., Skripchenko N. V. Rol' i mesto logisticheskoy regressii i ROC-analiza v reshenii meditsinskix diagnosticheskix zadach. *Zhurnal infektologii*. 2016. T. 8, No. 4. S. 36–45. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>. (In Russian).

Надійшла до редакції 18.10.2022

Відомості про авторів:

ШОРНИКОВ Андрій Володимирович, асистент кафедри*; e-mail: andy.sh2014@gmail.com

ОГОРЕНКО Вікторія Вікторівна, доктор медичних наук, професор кафедри*; e-mail: ogorenkov@gmail.com

* — кафедра психіатрії, наркології і медичної психології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, Україна

Information about authors:

SHORNIKOV Andrii, Assistant of Department**; e-mail: andy.sh2014@gmail.com

OGORENKO Viktoriia, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department**; e-mail: ogorenkov@gmail.com

** — Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

О. В. Востротін

НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ ПРИ ПРАВОГЕМІСФЕРНОМУ ІНСУЛЬТІ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

O. V. Vostrotin

NEUROPSYCHOLOGICAL SYMPTOMS OF A RIGHT HEMISPHERE STROKE
(LITERATURE REVIEW)

Ключові слова: *психологічні постінсультні особливості, психіка людини після інсульту, депресивні розлади, феномен неглекту, інфаркт головного мозку, огляд*

Key words: *psychological post-stroke features, human psyche after stroke, depressive disorders, unilateral neglect, cerebral infarction, review*

Стаття присвячена важливій проблемі психології, неврології та реабілітації — питанню нейропсихологічних ознак, які розвинулися внаслідок інсульту. Проаналізовано — які нейропсихологічні ознаки виникають внаслідок ішемічного інсульту та як вони впливають на якість життя пацієнтів. Показана роль факторів, які впливають на психоемоційний стан та реабілітаційний потенціал пацієнтів.

The article is devoted to the topical problem of psychology, neurology, and rehabilitation — the question of neuropsychological symptoms that have developed as a result of stroke. What neuropsychological symptoms arise as a result of ischemic stroke and how they affect the life quality of patients were analyzed. The role of factors influencing the psycho-emotional state and rehabilitation potential of patients was shown.

Дослідження глобального тягара хвороб (GBD) багато років поспіль звітує про невтішні статистичні показники поширеності інсульту, його неухильне збільшення та не завжди результативні втручання з боку системи охорони здоров'я. Зокрема, серед причин смертності інсульт залишається на другому місці та на третьому — як чинник інвалідизації та скорочення очікуваної тривалості життя [1]. Водночас, згідно з даними товариства з вивчення біології людини (SSHB) [2], приріст показників має найбільші значення в країнах із низьким та середнім рівнями доходу (LMIC), до яких належить і Україна.

У країнах з низьким та середнім рівнями доходу впроваджується менше заходів з епідемічного нагляду, який включає ведення реєстрів, проведення досліджень факторів ризику та участь у сучасних дослідженнях; низькі темпи розгортання спеціалізованих інсультних відділень; менше надається реабілітаційних заходів, зокрема, зі стаціонарної реабілітації, домашнього патронажу, соціальної реабілітації [3].

Збільшення смертності внаслідок серцево-судинних захворювань, зокрема й інсульту, згідно з даними Американської кардіологічної асоціації (AHA), незалежно від рівня доходу країн, зумовлене коронавірусною хворобою — 2019 (COVID-19) та її впливом на подальшу очікувану тривалість життя [4]. Особливості клінічних проявів інсульту в пацієнтів з COVID-19, які включають схильність до оклюзії великих судин (зокрема і внутрішньої сонної артерії, сегментів M1 і M2 середньої мозкової артерії та базиллярної артерії), мультитериторіального інсульту та залучення судин, що рідко уражаються (наприклад, оклюзія перикальозної артерії або численні вогнищеві стенози у сегменті V4 хребетної артерії),

частіше призводять до вираженого неврологічного дефіциту та важкого перебігу [5].

Воєнні дії є серйозною проблемою для охорони здоров'я та неодмінно впливають на її інфраструктуру. Як пандемія COVID-19, так і війна призводять до позбавлення доступу до медичних послуг населення, яке потребує екстреної та спеціалізованої допомоги, через «конкуренцію» за ресурси в системі охорони здоров'я. Пацієнти, які потребують невідкладної допомоги, коли не можна гаяти ані секунди, зокрема пацієнти з інсультом, можуть постраждати непропорційно [6].

Фактором ризику розвитку інсульту, якому останнім часом приділяють більше уваги, є посттравматичний стресовий розлад, що став надзвичайно актуальною темою для дослідження в Україні. Посттравматичний стресовий розлад здатен безпосередньо сприяти розвитку інсульту через нез'ясовані поки наукою біологічні механізми, а також міцно пов'язаний з багатьма основними факторами ризику інсульту. Зокрема, посттравматичний стресовий розлад потенціє розвиток гіпертонії та серцевої аритмії через тривалу активацію симпатичного нерва; гіперглікемії — через дії гормонів стресу; дисліпідемії — через постійний дисбаланс катехоламінів та глюкокортикоїдів; зловживання психоактивними речовинами, яке часто стає способом зменшення травматичних симптомів, але водночас неодмінно провокує запалення судин, підвищену коагуляцію тромбоцитів та оксидантний дистрес [7].

Особливої уваги варті дослідження розвитку неврологічного дефіциту, який виникає внаслідок інсульту, серед них — нейропсихологічні порушення, які впливають на рівень соціальної, побутової адаптації та якості життя пацієнтів. Виняткове місце серед цих досліджень належить вивченню інсульту, який виникає в правій півкулі головного мозку.

Вважається, що певна концентрація та розподіл нейромедіаторів регулюють увагу, та цей розподіл — нерівномірний у різних півкулях головного мозку. Норадреналінова медіаторна система, яка латералізована до правої півкулі, продукує норадреналін та серотонін, які особливо важливі для процесів збудження та сканування навколишнього середовища. Частина таламуса, яка з'єднується з правою півкулею, має вищу концентрацію норадреналіну, ніж частина, яка з'єднується з лівою півкулею. Ця асиметрія простежується в ділянці кори головного мозку. Патологічні процеси в структурі правої півкулі пошкоджують також й норадреналінову медіаторну систему. Це пошкодження сприяє зменшенню чутливості та швидкому реагуванню до нових стимулів навколишнього середовища [8; 9].

Феномен неглекту (або синдром геміігнорування) спостерігається, за різними даними, у 50—70 % постінсультних пацієнтів у правій півкулі головного мозку та є важливішим чинником відновлення, ніж моторна та мовна дисфункція. Через рік після інфаркту головного мозку близько третини цих пацієнтів зберігають хронічну форму синдрому геміігнорування. Встановлено, що феномен неглекту є важливим фактором інвалідизації у постраждалих від правогемісферного інсульту, неодмінно впливає на функціональне відновлення та асоціюється з несприятливим результатом реабілітації [10; 11]. Синдром геміігнорування — це різновид розладу просторового пізнання або уваги, що впливає на сприйняття, пам'ять, моторне планування та виконавчу функцію. Характеризується ігноруванням зорової, тактильної та слухової стимуляції протилежного ураженню боку [12].

Пацієнти з неглект-синдромом мають складнощі у сприйнятті та реагуванні на предмети, осіб або події, які розташовані або відбуваються контралатерально до ураженої півкулі мозку. Типовою характеристикою пацієнтів з синдромом геміігнорування є патологічна нездатність розпізнати власну когнітивну дисфункцію. Це порушення призводить до серйозних обмежень в активній повсякденній життєдіяльності, а також може призвести до небезпечних ситуацій, наприклад, зіткнення з транспортним засобом, який не побачив. Симптоми у пацієнтів з неглект-синдромом можуть проявлятися дуже по-різному. Однак загалом усі пацієнти страждають від порушення уваги. Деякі пацієнти мають труднощі з реакцією на візуальні подразники та, як наслідок, натикаються на одвірки, оскільки не можуть оцінити ширину дверей, або їм важко читати, оскільки їм важко відшукати початок рядка. Неглект-синдром також може проявлятися на кохлеарному рівні у вигляді браку реакції на звуки. Може також проявлятися синдромом деперсоналізації у вигляді сприйняття кінцівок як чужорідних [13].

Апатико-абулічний синдром — це зниження цілеспрямованої активності в когнітивній, поведінковій, емоційно-вольовій або соціальній сферах життя пацієнта. Спостерігається цей синдром після

інсульту в третини пацієнтів та прямо пропорційно корелює з повільнішим відновленням неврологічного дефіциту [14]. Постінсультна апатія асоціюється з вищими показниками когнітивних порушень, але еволюція цього зв'язку з плином часу недостатньо вивчена [15].

Інсульт є одним із найважливіших факторів ризику когнітивних порушень. У середньому близько 10 % пацієнтів на рік з постінсультними легкими когнітивними порушеннями переходять у деменцію. Беручи до уваги, що апатія є однією із найчастіших нейропсихологічних ознак при легких когнітивних порушеннях та деменції, пацієнти з інсультом з легкими когнітивними порушеннями та апатією потребують уважнішого догляду. Зв'язок між апатією та її конверсією на деменцію може дати змогу ідентифікувати осіб із високим ризиком деменції та передбачити прогноз. Крім того, комплексне нейропсихологічне обстеження має бути включене в планове обстеження, особливо для пацієнтів з когнітивними порушеннями після інсульту [16].

Сенестопатичний синдром — психопатологічний синдром, що характеризується відчуттям болю, що не відповідає за своєю локалізацією конкретним анатомічним структурам і не відповідає об'єктивним змінам в органах і тканинах та має яскраво виражену суб'єктивну оцінку пацієнтом. В умовах оксидантного стресу головного мозку після перенесеного інсульту кора великих півкуль не встигає обробляти велику кількість інформації, яка постійно надходить із зовнішнього середовища. Фільтр уваги не здатен розставити акценти сприйняття, тому пацієнти можуть опинитися в стані сильної тривоги («щось погане відбувається зі мною та моїм тілом») [17].

Деякі пацієнти, у яких клінічні симптоми не відповідають повним синдромним критеріям розладу настрою чи тривожного розладу, все ж можуть мати змішану картину симптомів настрою та тривоги. Оскільки ця сукупність симптомів спричиняє клінічно значущу дисфункцію, цей стан визнано окремим психічним розладом — тривожно-депресивний синдром [18]. Тривожні розлади — це клас станів, який включає генералізований тривожний розлад, панічний розлад і фобії. Останні є найпомітнішим підтипом тривоги після інсульту. Тривога виникає у 20—25 % тих, хто переніс інсульт. Постінсультна тривога пов'язана зі зниженими самостійністю, соціальною активністю та погіршенням якості життя [19].

Депресія є частим нейропсихологічним ускладненням ішемії головного мозку, яке вражає від 18 % до 61 % пацієнтів. Постінсультна депресія пов'язана з високою смертністю, інвалідизацією, низькою якістю життя та великим ризиком когнітивних розладів. Хоча це має велике клінічне значення, зв'язок між інсультом і депресією залишається відносно нез'ясованим, а тактики лікування, спрямованої на конкретний механізм, немає. Традиційна моноамінова гіпотеза депресії, яка зосереджується на дисфункції серотоніну та норадреналіну, не враховує складність патогенезу депресії. Депресію можна

сприймати як психонейроімунологічний розлад, у якому запальні механізми відіграють вирішальну роль. Інші теорії зосереджуються на синаптичній пластичності як важливому засобі одужання від депресії завдяки конвергенції порушених молекулярних і клітинних механізмів, які спричиняють дисфункцію схем, потрібних для регуляції настрою [20].

Проаналізовано нейропсихологічні ознаки, які виникають внаслідок ішемічного інсульту в правій гемисфері головного мозку: феномен неглекту, апатико-абулічний синдром, сенестопатичний синдром, тривожно-депресивний синдром.

Проведений систематичний огляд показує перспективу подальшого дослідження у сфері психопатологічних розладів, що значною мірою підвищить ефективність реабілітації і, як наслідок, підвищить ступінь відновлення порушених функцій постінсультних пацієнтів, рівень їх соціальної та побутової адаптації й відповідно — якість життя.

Список літератури

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Neurol.* 2021 Oct; 20: 795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review / Feigin, V. L., Lawes, C. M. M., Bennett, D. A. [et al.] // *Lancet Neurol.* 2009; 8: 355–69. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
- The state of stroke services across the globe: Report of World Stroke Organization — World Health Organization surveys / Owolabi M. O., Thrift A. G., Martins S. [et al.] // *Stroke Experts Collaboration Group* // *International Journal of Stroke.* 2021; 16 (8): 889–901. DOI: 10.1177/17474930211019568.
- Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association / Tsao, Connie W., Aday Aaron W., Almaraz Zaid I. [et al.] // *Circulation.* 2022. Vol. 145, no. 8: e153–e639. DOI: doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052.
- Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics / [Vogrig A., Gigli G. L., Bnà C, Morassi M.] // *Neuroscience letters.* 2021 Jan 19; 743: 135564. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135564.
- Abrahamyan, L. Survey of Experiences of Stroke Patients During and After the Artsakh War and COVID-19 Pandemic in Yerevan, Armenia / Lusine Abrahamyan & Yeva Sahakyan. 2021. URL: https://sph.aua.am/files/2021/08/Lilit_Avetisyan-2021.pdf.
- Post-traumatic stress disorder and its association with stroke and stroke risk factors: A literature review / [Perkins, Jon Davis, Wilkins Stacy Schantz, Kamran Saadat, Shuaib Ashfaq] // *Neurobiology of Stress.* Vol. 14, May 2021, 100332. DOI: doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100332.
- Laksmidewi, Anak Agung Ayu Putri. Spatial Frames of Visual Hemineglect in Patient with High-Grade Glioma: A Case Report and Review of Literature / Anak Agung Ayu Putri Laksmidewi, and Lohita Rahmawati Putu // *International Journal of Medical Reviews and Case Reports.* 4.11 January 2020: 95–99. DOI: 10.5455/IJMRCR.high-grade-glioma-visual.
- Bowen, A. Reasons for variability in the reported rate of occurrence of unilateral spatial neglect after stroke / A. Bowen, K. McKenna, and R. C. Tallis // *Stroke.* 1999 Jun; 30: 1196–1202. DOI: 10.1161/01.str.30.6.1196.
- Umeonwuka, C. Current trends in the treatment of patients with post-stroke unilateral spatial neglect: a scoping review / C. Umeonwuka, R. Roos, & V. Ntsiea // *Disability and Rehabilitation.* 2020. Vol. 44, Issue 11. P. 2158–2185. DOI: 10.1080/09638288.2020.1824026.
- The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study / [Hans-Otto Karnath, Johannes Rennig, Leif Johannsen, Chris Rorden] // *Brain.* 2011. Vol. 134, Issue 3. P. 903–912. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awq355>.
- Effects of Prism Adaptation for Unilateral Spatial Neglect After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / Li J., Li L., Yang Y., Chen S. // *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2021 Jun 1; 100 (6): 584–591. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001598.
- iVRoad: Immersive virtual road crossing as an assessment tool for unilateral spatial neglect / Wagner, S., Belger, J., Joeres, F. [et al.] // *Computers & Graphics.* 2021. 99, 70–82. DOI: 10.1016/j.cag.2021.06.013.
- Tay, J. Apathy after stroke: Diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment / J. Tay, R. G. Morris, H. S. Markus // *International Journal of Stroke.* 2021;16 (5): 510–518. DOI: doi.org/10.1177/1747493021990906.
- The course of post-stroke apathy in relation to cognitive functioning: a prospective longitudinal cohort study / N. A. Lammers, L. L. Vanroij, J. W. van Dalen [et al.] // *Aging, Neuropsychology, and Cognition.* 2021: 1–12. DOI: doi.org/10.1080/13825585.2021.1967276.
- Apathy symptoms increase the risk of dementia conversion: a case-matching cohort study on patients with post-stroke mild cognitive impairment in China / Zhao, J., Jin, X., Chen, B. [et al.] // *Psychogeriatrics.* 2021 Mar; 21 (2): 149–157. DOI: 10.1111/psyg.12634.
- Mut, Elena Andreea. Somatoform and conversion disorders as psychological defences / Elena Andreea Mut, Pălădoiu Cristina, and Monica Stănescu // *Journal of Educational Sciences & Psychology.* January 2021. 11 (73). P. 217–225. DOI: 10.51865/JESP.2021.1.19.
- Mixed anxiety-depressive disorder and major depressive disorder: Comparison of the severity of illness and biological variables / [Suzan Kara, M. Kazim Yazici, Cengiz Güleç & Ibrahim Ünsal] // *Psychiatry Research.* 2000. 94 (1), 59–66. DOI: 10.1016/S0165-1781(00)00131-1.
- A systematic review of non-drug interventions to prevent and treat anxiety in people with aphasia after stroke / Ryan, B. J., Clunne, S. M., Baker, C. J. [et al.] // *Disability and Rehabilitation.* 2022 Sep; 44 (18): 4997–5006. doi: 10.1080/09638288.2021.1925752.
- CCR5-Δ32 polymorphism: a possible protective factor for post-stroke depressive symptoms / Oren Tene, Hen Hallevi, Jeremy Molad [et al.] // *Journal of Psychiatry and Neuroscience.* July 01, 2021 46 (4) E431–E440. DOI: doi.org/10.1503/jpn.200197.

References

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021 Oct; 20: 795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Feigin, VL, Lawes, CMM, Bennett, DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8: 355–69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0

3. Owolabi MO, Thrift AG, Martins S, et al.; Stroke Experts Collaboration Group. The state of stroke services across the globe: Report of World Stroke Organization – World Health Organization surveys. *International Journal of Stroke*. 2021;16(8):889-901. doi: 10.1177/17474930211019568.
4. Tsao, Connie W., Aday Aaron W., Almarzooq Zaid I., et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022. Vol. 145, no. 8: e153-e639. doi: doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052.
5. Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neuroscience letters*. 2021 Jan 19; 743: 135564. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135564.
6. Abrahamyan, Lusine, & Yeva Sahakyan, M. D. *Survey of Experiences of Stroke Patients During and After the Artsakh War and COVID-19 Pandemic in Yerevan, Armenia, 2021*. URL: https://sph.aau.am/files/2021/08/Lilit_Avetisyan-2021.pdf.
7. Perkins, Jon Davis, Wilkins Stacy Schantz, Kamran Saadat, Shuaib Ashfaq. Post-traumatic stress disorder and its association with stroke and stroke risk factors: A literature review. *Neurobiology of Stress*. Vol. 14, May 2021, 100332. doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100332.
8. Laksmidewi, Anak Agung Ayu Putri, and Putu Lohita Rahmawati. Spatial Frames of Visual Hemineglect in Patient with High-Grade Glioma: A Case Report and Review of Literature. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*. 4.11 (2020): 95-99. doi: 10.5455/IJMRCR.high-grade-glioma-visual.
9. Bowen, A, McKenna, K, and Tallis, RC. Reasons for variability in the reported rate of occurrence of unilateral spatial neglect after stroke. *Stroke*. 1999 Jun;30:1196-202. doi: 10.1161/01.str.30.6.1196. doi: 10.1161/01.str.30.6.1196.
10. Umeonwuka, C., Roos, R., & Ntsiea, V. Current trends in the treatment of patients with post-stroke unilateral spatial neglect: a scoping review. *Disability and Rehabilitation*. 2020. Vol. 44, Issue 11. P. 2158—2185. doi: 10.1080/09638288.2020.1824026.
11. Hans-Otto Karnath, Johannes Rennig, Leif Johannsen, Chris Rorden, The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study. *Brain*. 2011. Volume 134, Issue 3, March 2011, Pages 903–912, <https://doi.org/10.1093/brain/awq355>.
12. Li J, Li L, Yang Y, Chen S. Effects of Prism Adaptation for Unilateral Spatial Neglect After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2021 Jun 1;100(6): 584-591. doi: 10.1097/PHM.0000000000001598.
13. Wagner, S., Belger, J., Joeres, F., Thöne-Otto, A., Hansen, C., Preim, B., & Saalfeld, P. (2021). iVRoad: Immersive virtual road crossing as an assessment tool for unilateral spatial neglect. *Computers & Graphics*, 99, 70–82. doi: 10.1016/j.cag.2021.06.013.
14. Tay, J, Morris RG, Markus HS. Apathy after stroke: Diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment. *International Journal of Stroke*. 2021;16(5): 510-518. doi.org/10.1177/1747493021990906.
15. N. A. Lammers, L. L. Van Wanrooij, J. W. van Dalen, W. A. van Gool, B. Schmand, E. P. Moll van Charante, E. H. F. de Haan, D. Van de Beek, P. J. Nederkoorn & E. Richard (2023) The course of post-stroke apathy in relation to cognitive functioning: a prospective longitudinal cohort study. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2021: 1-12. doi.org/10.1080/13825585.2021.1967276.
16. Zhao J, Jin X, Chen B, Fu C, Ji S, Shen W, Wei J, Zheng H, Zhang Y. Apathy symptoms increase the risk of dementia conversion: a case-matching cohort study on patients with post-stroke mild cognitive impairment in China. *Psychogeriatrics*. 2021 Mar;21(2):149-157. doi: 10.1111/psyg.12634.
17. Mut, Elena Andreea, Pălădoiu Cristina, and Stănescu Monica. Somatoform and conversion disorders as psychological defences. *Journal of Educational Sciences & Psychology*. January 2021. 11 (73). P. 217-225. DOI: 10.51865/JESP.2021.1.19.
18. Kara, Suzan, Yazici, M. Kazim, Güleç, Cengiz, & Ünsal, Ibrahim. (2000). Mixed anxiety-depressive disorder and major depressive disorder: Comparison of the severity of illness and biological variables. *Psychiatry Research*, 94(1), 59–66. doi: 10.1016/s0165-1781(00)00131-1.
19. Ryan BJ, Clunne SM, Baker CJ, Shiggins C, Rose ML, Kneebone II. A systematic review of non-drug interventions to prevent and treat anxiety in people with aphasia after stroke. *Disabil Rehabil*. 2022 Sep; 44(18):4997-5006. doi: 10.1080/09638288.2021.1925752.
20. Oren Tene, Hen Hallelevi, Jeremy Molad, Saly Usher, Estelle Seyman, Natan M. Bornstein, Shani Shenhar-Tsarfaty and Einor Ben Assayag. CCR5-Δ32 polymorphism: a possible protective factor for post-stroke depressive symptoms. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. July 01, 2021 46 (4) E431-E440. DOI: doi.org/10.1503/jpn.200197. J Psychiatry Neurosci July 01, 2021 46 (4) E431-E440; DOI: <https://doi.org/10.1503/jpn.200197>

Надійшла до редакції 17.11.2022

ВОСТРОТІН Олександр Вячеславович, аспірант кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0003-2847-6601>; e-mail: vostr1k94@gmail.com

VOSTROTIN Oлександр, Postgraduate Student of the Department of Neurology and Child Neurology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2847-6601>; e-mail: vostr1k94@gmail.com

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Укладачі:

Волошина Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків

Негрич Тетяна Іванівна, завідувачка кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів

Соколова Лариса Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ

Егоркіна Ольга Вікторівна, науковий співробітник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

Мяловицька Олена Анатоліївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ

Литвиненко Наталія Володимирівна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава

Кобись Тетяна Олександрівна, доктор медичних наук, керівник Київського міського центру розсіяного склерозу, м. Київ

Муратова Тетяна Миколаївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, м. Одеса

Рецензенти:

Товажнянська Олена Леонідівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології № 2 Харківського Національного медичного університету, м. Харків

Перелік скорочень

АЛТ —	аланінамінотрансфераза	СМР —	спинномозкова рідина
АСТ —	аспартатамінотрансфераза	СНІД —	синдром набутого імунodefіциту
АФС —	антифосфоліпідний синдром	ТТГ —	тиреотропний гормон
в/в —	внутрішньовенно	уд./хв —	ударів на хвилину
ВІЛ —	вірус імунodefіциту людини	ФС —	функціональна система
в/м —	внутрішньом'язово	ХМТ —	хворобо-модифікуюча терапія (disease-modifying therapy)
ВПСР —	вторинно-прогресуючий розсіяний склероз	ЦНС —	центральна нервова система
ГГТ —	гамма-глутамілтрансфераза	ЧСС —	частота серцевих скорочень
ДНК —	дезоксирибонуклеїнова кислота	CADASIL —	церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією
ЕКГ —	електрокардіограма	EDSS —	Expanded Disability Status Scale (Розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації)
зз —	зважені зображення	Gd —	гадоліній
ІР —	інфузійна реакція	HBsAg,	
КІС —	клінічно ізольований синдром	HBsAb,	
МОЗ —	Міністерство охорони здоров'я	HBcAb —	маркери гепатиту В
МРТ —	магнітно-резонансна томографія	Ig —	імуноглобулін
НЯ —	небажані явища	JCV —	John Cunningham virus (вірус Джона Каннінгема)
ПМЛ —	прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія	MELAS —	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes (мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсульт-подібні епізоди)
ППРС —	первинно-прогресуючий розсіяний склероз		
п/ш —	підшкірно		
РС —	розсіяний склероз		
РПРС —	рецидивно-ремісивний РС		

Клінічний протокол третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на розсіяний склероз розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини з урахуванням чинної нормативно-правової бази, сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в клінічних настановах — третинних джерелах медичної інформації, а саме:

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».

2. Прототиби (вітчизняні та закордонні, покладені в основу документа):

— адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Розсіяний склероз», Україна, 2016.

—ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, 2017.

Діагноз: Розсіяний склероз (РС), ремітивний, пеліг, що прогресує

Код за МКХ-10: G35 Розсіяний склероз

Категорія пацієнтів: хворі на розсіяний склероз

Протокол призначений для лікарів загальної практики — сімейних лікарів, лікарів-неврологів, лікарів-терапевтів, що проводять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги пацієнтам з РС, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності та підпорядкування.

Мета протоколу: організація надання третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з РС, уповільнення прогресування, зменшення ускладнень та інвалідності внаслідок цього захворювання, поліпшення якості життя пацієнтів.

1. Терміни і визначення

Радіологічно ізольований синдром — це магнітно-резонансно-томографічні знахідки (осередки), які відповідають критеріям Barkhof для постановки діагнозу розсіяний склероз (РС), і які не можна пояснити іншим захворюванням чи станом, при нормальних даних неврологічного огляду та якщо немає будь-яких симптомів РС (D. T. Okuda, 2009). Цей синдром не розглядають як окремий фенотип РС, тому що у пацієнтів немає клінічних ознак і симптомів, а результатів тільки магнітно-резонансної томографії (МРТ) окремо — недостатньо для встановлення діагнозу РС.

Критерії РС:

1. Наявність виявлених на МР-томограмі уражень білої речовини, що відповідають таким критеріям:

— овальної, округлої форми гомогенні осередки з ураженням мозолистого тіла або без нього;

— T2-гіперінтенсивні осередки розміром ≥ 3 мм;

— зміни білої речовини в центральній нервовій системі (ЦНС), не пов'язані із судинними змінами.

2. Немає даних щодо ремітивних клінічних симптомів, пов'язаних з неврологічною дисфункцією.

3. МРТ-зміни, не спричинені будь-яким іншим фізіологічним ефектом певних речовин (передозування ліків, токсичний вплив препаратів) або наявними супутніми захворюваннями.

4. За винятком осіб з МРТ-ознаками лейкоареозу чи іншою патологією білої речовини без ураження мозолистого тіла.

5. Зміни на МРТ не можна пояснити будь-яким патологічним процесом.

Клінічно ізольований синдром (КІС) — це перша атака, яка триває ≥ 24 годин і припускає, що є демієлінізуюче захворювання, з характерними осередками ураження на томограмі при виконанні МРТ. Для встановлення діагнозу «розсіяний склероз» КІС повинен відповідати оновленим діагностичним критеріям МакДональда, 2017 (Додаток 1). Інші можливі пояснення мають бути виключені за допомогою комплексного обстеження.

КІС може бути:

— монофокальним (неврологічна симптоматика спричинена одним осередком);

— поліфокальним (є два або більше неврологічних симптомів, що спричинені двома та більше осередками).

Клінічні варіанти КІС:

— оптичний неврит;

— стовбуровий синдром (включно з атаксією, головокружінням, альтернуючими синдромами);

— спінальний синдром;

— чутливі розлади;

рідше:

— розлади тазових органів;

— пароксизмальні синдроми (пароксизмальна дизартрія чи атаксія, тонічні судоми тощо).

Рецидивно-ремітивний РС (РРРС) діагностують у пацієнтів, у яких періоди стабільності (ремісії) чергуються з епізодами загострення симптоматики (рецидивами). 82—85 % пацієнтів мають РРРС.

У більшості пацієнтів, у яких захворювання починається з РРРС, в подальшому розвивається **вторинно-прогресуючий РС (ВПРС)**, за умови якого спостерігається поступове збільшення інвалідизації пацієнта незалежно від рецидивів, які стають менш частими або повністю зникають.

У 10—15 % пацієнтів з РС спостерігається **первинно-прогресуючий РС (ППРС)**, коли симптоми поступово розвиваються і з часом погіршуються від самого початку захворювання, без виникнення рецидивів і ремісій.

Активність захворювання — визначається клінічною активністю (кількістю рецидивів на рік та їх тяжкістю) та/або МРТ активністю (наявністю осередків, що накопичують контрастну речовину), виникненням нових або збільшенням розміру осередків на T2-зважених зображеннях (зз).

Залежно від активності захворювання виокремлюють:

— «доброякісний» РС з рідкими, нетяжкими загостреннями, тривалими ремісіями і без вираженої інвалідизації (EDSS < 3,0) протягом 10 років і більше після появи перших симптомів захворювання;

— «високоактивний» РС, або такий, який швидко розвивається (протягом року), є більше ніж один рецидив протягом попереднього року, більше ніж один осередок, які накопичують гадоліній (Gd), або 9 осередків на T2-зз, або більше ніж два рецидиви в попередньому році і більше ніж один осередок, який накопичує гадоліній;

— «агресивний» РС із злоякісним перебігом захворювання, який призводить до тяжкої інвалідизації і відповідає більше ніж на один з таких пунктів:

— EDSS 4,0 бали протягом 5 років від початку захворювання;

— більше ніж два рецидиви з неповним відновленням протягом попереднього року;

— більше ніж два рецидиви, на МРТ показані нові/збільшені осередки на T2-зз, або Gd+-осередки, незважаючи на лікування;

— немає відповіді на терапію більше ніж на один хворобо-модифікуючий препарат протягом менше одного року.

Загострення — визначається як поява нових симптомів або посилення вже наявних, зумовлених демієлінізуючим захворюванням, які утримуються протягом більш ніж 24 години після попереднього поліпшення, або стабільності неврологічного статусу протягом, принаймні, 30 днів від початку попереднього рецидиву якщо немає інфекції, підвищення температури тіла або значущого порушення метаболізму.

Рецидив, що інвалідизує, — визначається як будь-який рецидив, що відповідає хоча б одному з таких критеріїв:

— порушує здатність пацієнта працювати;

— порушує повсякденну життєдіяльність пацієнта (за результатами оцінки прийнятим методом);

— порушує моторні або сенсорні функції у мірі, достатній для погіршення здатності або ресурсів для догляду за собою або за іншими людьми (за результатами оцінки прийнятим методом);

— потребує лікування/госпіталізації.

Прогресування захворювання та ступінь інвалідизації визначають за збільшенням бала за розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації EDSS (Expanded Disability Status Scale) протягом 6 місяців.

2. Загальна частина

Розсіяний склероз — це запальне, демієлінізуюче, нейродегенеративне захворювання нервової системи. Частота виникнення РС варіює і в середньому досягає 8—10 нових випадків на 100 тис. населення. На сьогодні в Європі з діагнозом «розсіяний склероз» живе більше ніж 700 тис. осіб, а в усьому світі — понад 2,5 млн осіб.

Україна увійшла в зону високого ризику захворюваності на РС. За даними офіційної статистики на 2017 рік, в Україні нараховувалося 20 934 пацієнтів з РС (60,2 на 100 тис.). Щороку кількість нових випадків становить більше ніж 1000. Через те, що немає єдиного Всеукраїнського реєстру хворих, достовірної статистичної інформації щодо захворюваності на РС, а також, в деяких випадках, несвоєчасну діагностику РС, реальна кількість хворих на сьогодні може бути набагато більшою. РС в Україні посідає друге місце з інвалідизації серед хвороб нервової системи.

Вважається, що РС виникає у пацієнтів із спадковою схильністю і ініціюється певними чинниками навколишнього середовища. Зазвичай симптоми РС розвиваються у віці 20—40 років, але віковий діапазон початку захворювання розширюється, спостерігаються педіатричні випадки, хворіють і літні люди. Жінки хворіють в 2—3 рази частіше, ніж чоловіки, і люди білої раси хворіють частіше ніж особи інших расових груп.

Особливості процесу надання медичної допомоги хворим на розсіяний склероз

Лікар загальної практики — сімейний лікар на підставі скарг, анамнезу і клінічного обстеження пацієнта у разі виявлення симптомів, що викликають підозру на РС, або підозру на загострення, повинен скерувати пацієнта на консультацію до лікаря-невролога, який надає вторинну медичну допомогу.

Лікар загальної практики — сімейний лікар та лікар-невролог, який надає вторинну амбулаторну медичну допомогу, повинні сприяти швидкому і повноцінному обстеженню пацієнта з підозрою на РС та з підозрою на загострення з подальшим скеруванням до спеціалізованого центру, що надає вторинну або третинну медичну допомогу.

Лікування РС проводить мультидисциплінарна команда у складі лікаря-невролога, лікаря-фізіотерапевта, фахівців з фізичної реабілітації, лікаря-психолога, лікаря-офтальмолога, лікаря-уролога, лікаря-дієтолога у взаємодії з логопедом, працівниками соціальних служб тощо.

Застосовуваний на сьогодні підхід до терапії РС включає симптоматичне лікування, лікування гострих рецидивів та приймання лікарських засобів, які модифікують перебіг захворювання. Реабілітаційні засоби треба застосовувати на всіх етапах нагляду та лікування.

3. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

1. Діагностика розсіяного склерозу

Своєчасне діагностування РС на початкових стадіях і раннє призначення адекватного патогенетичного лікування дає змогу запобігти виникненню загострень захворювання, сповільнює прогресування РС та інвалідизацію пацієнтів.

У закладах високоспеціалізованої медичної допомоги проводять остаточне підтвердження або спростовування діагнозу РС, зокрема у випадках

сумнівного діагнозу хворих, скерованих із закладів охорони здоров'я, які надають вторинну медичну допомогу, згідно з оновленими критеріями діагностики МакДональда, 2017 р. (Додаток 1), встановлення типів його перебігу, фази захворювання.

Обов'язкові дії

1.1 Збирання анамнезу:

- час виникнення перших проявів захворювання;
- обставини виникнення перших симптомів захворювання;
- деталізація клінічної картини загострення захворювання або оцінка його прогресування;
- анамнез життя (якщо є змога — і ранній анамнез; наявні в анамнезі будь-які екзогенні або ендogenous фактори ризику);
- обставини життя і роботи (контакт з токсичними чинниками, переохолодження, перегрівання, хронічний стрес);
- сімейний анамнез (наявні випадки РС у родичів);
- наявні інші аутоімунні захворювання.

1.2 Фізикальне обстеження пацієнта для виключення (або підтвердження) соматичної патології, яка може призвести до встановлення помилкового діагнозу, оцінка загального стану та життєво важливих функцій.

1.3 Неврологічне обстеження в динаміці: під час аналізу скарг пацієнта рекомендовано особливу увагу надавати ознакам ураження різних відділів мозку, які можуть свідчити про гострий демієлінізуючий епізод (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**).

Характерні симптоми РС:

- втрата або погіршення зору в одному оці, разом із болем при рухах очним яблуком;
- подвоєння в очах;
- прогресування порушення поверхневої та глибокої чутливості та/або м'язова слабкість кінцівок;
- порушення рівноваги, розлади координації рухів або незграбність;
- специфічні патологічні відчуття, що поширюються по спині у напрямку зверху вниз при нахилі голови вперед (симптом Лермітта).

Оцінювання неврологічного статусу пацієнта:

- визначення стану ураження провідникових систем центральної нервової системи при РС (зорова, стовбурова, пірамідна, мозочкова, чутлива, тазових функцій та когнітивна) проводять за шкалою функціональних систем (ФС) Куртцке (Додаток 2) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**);
- визначення ступеня інвалідизації проводять за розширеною шкалою інвалідизації EDSS (Додатки 3, 4) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**);

1.4 Лабораторні методи дослідження (якщо не було виконано раніше, або у разі сумнівних даних) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**):

— загальний аналіз крові (рівень гемоглобіну, підрахунок лейкоцитарної формули, кількість тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів);

— загальний аналіз сечі;

— біохімічний аналіз крові (рівень глюкози, С-реактивний білок, активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), рівень білірубину, креатиніну, сечовини, кальцію, калію, натрію);

— імунограма крові (CD4, CD8, CD19 лімфоцити, циркулюючі імунні комплекси; сенсibiliзація нейтрофілів до нейронспецифічних білків (загальний білок мієліну, нейронспецифічна енолаза), рівень антитіл до загального білка мієліну (імуноферментний метод якщо є потреба);

— серологічні тести на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), на сифіліс;

— серологічні тести на інфекції герпесвірусної групи;

— визначення показників функції щитоподібної залози;

— аналіз ліквору: загальний, визначення олігоклональних смуг (в нормі — до двох) та/або синтезу IgG (в нормі — до 0,8) — якщо є потреба;

— визначення рівня вітаміну B₁₂ (якщо є потреба);

— визначення антинуклеарних антитіл, антикардіоліпінових антитіл, антифосфоліпідних антитіл (якщо є потреба).

1.5 Інструментальні методи обстеження:

— у пацієнтів з підозрою на РС рекомендовано виконати МРТ головного мозку (Додаток 5) для підтвердження діагнозу РС згідно з критеріями діагностики МакДональда, 2017; MAGNIMS, 2016 (Додаток 1) та виключення інших альтернативних діагнозів (Додаток 6) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**);

— у пацієнтів з першою атакою, яка припускає демієлінізуюче захворювання, якщо на МРТ головного мозку виявляються осередки ураження, що спостерігаються при РС, рекомендовано виконати МРТ з контрастом для оцінки дисемінації у часі, що підтверджує діагноз РС відповідно до критеріїв діагностики МакДональда (2017);

— відповідно до критеріїв МакДональда (2017), для підтвердження діагнозу РРРС не потрібно дослідження викликаних потенціалів. Але у пацієнтів з підозрою на РС рекомендовано дослідження викликаних потенціалів з метою підтвердження субклінічного ураження структур нервової системи (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**).

1.6. Забезпечити консультацію лікаря-офтальмолога; якщо є потреба — лікаря-уролога, лікаря-терапевта, лікаря-психолога (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**).

1.7. Для виключення інших альтернативних діагнозів треба провести диференціальну діагностику (Додаток 6) (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**).

1.8. Якщо у пацієнта запідозрений РС, але який не відповідає діагностичним критеріям МакДональда (2017), заплануйте повторне обстеження. Повторна МРТ головного мозку та шийного відділу спинного мозку з гадолінієм рекомендується з інтервалом 3—6 місяців. Додатково, якщо це потрібно, може бути виконана МРТ грудного відділу спинного мозку (**рівень переконливості рекомендацій D, рівень достовірності доказів — 4**). Обговоріть з цим пацієнтом час повторного обстеження та переконайтеся у тому, що він знає, з ким йому слід зв'язатися для отримання належних порад у разі, якщо у нього розвинулися нові або посиляться вже наявні неврологічні симптоми.

Бажані дії:

- нейропсихологічне дослідження за шкалою MMSE (Mini-Mental State Examination);
- ультразвукове дослідження щитовидної залози.

2. Лікування загострення розсіяного склерозу

Стандартом лікування при гострих рецидивах РС та при КІС є застосування метилпреднізолону (**рівень переконливості рекомендацій A, рівень достовірності доказів — 1**). У деяких випадках використовують плазмаферез або внутрішньовенний імуноглобулін (**рівень переконливості рекомендацій B, рівень достовірності доказів — 2**).

Лікування рецидивів потрібно для прискорення відновлення неврологічних дефіцитів після загострення.

Метилпреднізолон — стандартний препарат першої лінії, скорочує тривалість рецидиву, але не впливає на його наслідки.

Ескалацію терапії при гострому рецидиві РС проводять в високоспеціалізованих центрах РС.

Немедикаментозні засоби терапії (плазмаферез) застосовують за умови неефективності пульс-терапії метилпреднізолоном фахівці з відповідною підготовкою.

На підставі погодження групи експертів внутрішньовенний імуноглобулін не рекомендується для лікування загострень РС або КІС, за винятком пацієнтів з тяжким, рефрактерним невритом зорового нерва, які не мали відновлення зору після трьох місяців стандартної терапії метилпреднізолоном, або пацієнтів, яким протипоказана терапія метилпреднізолоном.

Обов'язкові дії:

1. Пульс-терапія внутрішньовенно (в/в) метилпреднізолоном при відповідних клінічних симптомах має бути розпочата якомога швидше після появи симптомів та після виключення можливих диференціальних діагнозів й протипоказань.

2. Для лікування загострення РС та КІС призначають пульс-терапію метилпреднізолоном 1 г на добу (в/в, крапельно, щодня) протягом 3—5 днів. Тривалість курсу підбирають індивідуально, залежно від швидкості регресу неврологічної симптоматики на фоні терапії.

3. Подальше застосування перорального приймання метилпреднізолону у дозах, які поступово зменшують аж до повної відміни препарату, не є потрібним.

4. Приймання жінкою в I триместрі вагітності кортикостероїдів пов'язане зі збільшенням ризику ротолицьових ущелин у дитини.

5. Треба виконувати всі рекомендації щодо призначення пульс-терапії метилпреднізолоном, що надані в Додатку 7.

6. Ескалація терапії рецидиву:

— якщо у пацієнтів з РС з тяжкою атакою симптоми, що інвалідизують, зберігаються після закінчення звичайного періоду (3—5 днів) проведення пульс-терапії в/в метилпреднізолоном, розглянути доцільність проведення терапії далі, максимально до 7 днів, якщо треба, з вищою дозою порівняно зі стандартною;

— у пацієнтів, в яких зберігається неврологічний дефіцит, що функціонально інвалідизує, через два тижні після закінчення курсу пульс-терапії в/в метилпреднізолоном, розглянути можливість проведення курсу пульс-терапії в/в метилпреднізолоном ультрависокими дозами коротким курсом у три дні;

— якщо немає ефекту в/в метилпреднізолону в ультрависокій дозі, рекомендовано проведення курсу плазмаферезу в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії згідно з відповідною медико-технологічною документацією (5—7 процедур протягом двох тижнів), бажано використовувати як плазмозамінник — альбумін;

— при індивідуальних протипоказаннях до застосування в/в метилпреднізолону або неможливості призначення пульс-терапії ультрависокими дозами курс плазмаферезу може бути проведено раніше;

— у пацієнтів з атакою РС, що інвалідизує, не рекомендовано рутинне використання внутрішньовенного імуноглобуліну у вигляді монотерапії або в поєднанні з в/в метилпреднізолоном. Але у пацієнтів, які мають протипоказання до терапії в/в метилпреднізолоном та плазмаферезу, може бути використаний внутрішньовенний імуноглобулін (2 г/кг, поділені на 3—5 днів) якщо немає вродженого дефіциту IgA і тяжких алергічних реакцій на введення білкових препаратів крові людини в анамнезі.

7. Лікування вагітних здійснюють відповідно до акушерсько-гінекологічного статусу пацієнтки за умови визначення відповідних доз та короткострокової безпеки й оцінки довгострокової безпеки та за умови супроводу акушера-гінеколога.

8. У пацієнтів з РС з тяжкою атакою, що інвалідизує, рекомендується оцінити доцільність початку міждисциплінарної реабілітаційної терапії, якщо після медикаментозної терапії рецидиву спостерігається недостатнє відновлення та персистентні й значні функціональні порушення з інвалідизацією.

Бажані дії:

Надати пацієнтам з РС та їхнім батькам/опікунам інформацію про побічні дії застосування метилпреднізолону у високих дозах, яку вони можуть забрати з собою, та у прийнятному для них форматі.

В Україні на сьогодні затверджені для лікування хворих на РС препарати:

— інтерферони бета (1a або 1b), глатирамеру ацетат, терифлуномід, диметилфумарат, які вважають препаратами першої лінії терапії (базові препарати);

— фінголімод, окрелізумаб, алемтузумаб, клатрибін — препарати другої лінії терапії (високо-ефективні препарати);

— мітоксантрон — препарат другої/третьої лінії терапії.

PS. На сьогодні наталізумаб (друга лінія терапії) не зареєстрований Україною.

3. Лікування пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом

У пацієнтів з першою атакою, з характерними осередками ураження на МРТ (оновлені критерії МакДональда, 2017), рекомендовано лікування базовими препаратами хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ): перша лінія — інтерферон бета (1a або 1b), глатирамеру ацетат, терифлуномід (є реєстрація лікування КІС в закордонних інструкціях, але немає у вітчизняних), окрелізумаб (реєстрація лікування КІС 2020 року), якщо є ознаки можливого розвитку високоактивного та агресивного РС (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

Лікування пацієнтів з КІС рекомендовано, щоб затримати виникнення нових атак та/або нових осередків ураження.

Необхідні дії

3.1 У пацієнтів, які не відповідають оновленим критеріям МакДональда (2017), оцінити ризик трансформації КІС в достовірний РС:

— у пацієнтів з КІС з високим ризиком розвитку РС (з високим навантаженням осередками на МРТ (> 9 T2-осередків) та/або тяжким рецидивом з неповним відновленням), але якщо немає відповідності до оновлених критеріїв МакДональда (2017), рекомендується якомога раніше почати лікування препаратом, що змінює перебіг захворювання, з метою зниження цього ризику;

— у пацієнтів з КІС з низьким ризиком розвитку РС рекомендовано відкласти початок лікування препаратом, що змінює перебіг захворювання, до появи ознак нової активності демієлінізуючого захворювання (МРТ та/або клінічна наявність дисемінації у просторі та часі, або наявність олігоклональних специфічних антитіл в спинномозковій рідині (СМР)), що дасть змогу поставити діагноз РС згідно з оновленими критеріями діагностики МакДональда, 2017.

3.2 Варіанти терапії для лікування КІС:

Інтерферон бета-1a:

— 0,5 мл/22 мкг (6 млн МО) або 0,5 мл/44 мкг (12 млн МО) підшкірно (п/ш) три рази на тиждень, в той самий час, бажано ввечері, в певні дні тижня, з інтервалом не менше як 48 годин;

— 30 мкг (6 млн МО) в/м один раз на тиждень, в той самий час, в той самий день тижня.

Інтерферон бета-1b: 0,25 мг (8 млн МО) п/ш через день.

Глатирамеру ацетат: 20 мг п/ш щодня або 40 мг п/ш тричі на тиждень (з інтервалом між ін'єкціями щонайменше 48 годин), бажано в той самий час.

Терифлуномід: 14 мг на добу перорально при субоптимальній відповіді на терапію ін'єкційними препаратами ХМТ першої лінії (базові препарати), поганій переносимості або неможливості здійснювати ін'єкції.

Окрелізумаб: перше призначення складається з двох послідовних ін'єкцій по 300 мг з інтервалом два тижні, подальші — 600 мг кожні 6 місяців.

3.3 Обговорити з пацієнтом доцільність призначення патогенетичного лікування, очікувані ефекти від лікування, необхідність ретельного дотримання схеми лікування та залучити його до вибору терапії, тому що це буде сприяти прихильності до лікування.

3.4 До призначення препарату, а також з урахуванням обраного препарату патогенетичної терапії (Додаток 9), треба провести:

— ретельне збирання анамнезу та клінічне обстеження на виявлення ймовірних протипоказань;

— лабораторні дослідження:

— клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;

— показники функції печінки (АСТ, АЛТ, гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), білірубін);

— С-реактивний білок;

— серологічне дослідження на гепатит В та С і на ВІЛ;

— тест на вагітність для жінок.

— МРТ, проведена не раніше ніж за 3 місяці;

— при підозрі на туберкульоз мають бути проведені тест на туберкульоз і рентгенографія грудної клітки.

3.5 Почати терапію обраним препаратом треба в умовах стаціонару.

3.6 На початку лікування інтерфероном бета (1a або 1b) потрібно титрування дози препарату протягом 4—6 тижнів.

3.7 Введення окрелізумабу здійснюється тільки в умовах стаціонару, якщо є інфузомат.

3.8 Надайте пацієнту докладну інформацію про очікувані небажані дії від кожного з лікарських засобів та методи їх усунення (Додаток 9) (**рівень переконливості рекомендацій D**). У разі тяжких небажаних дій або їх збереженні протягом тривалого часу допускається тимчасове зниження дози препарату або переривання лікування.

3.9 При розвитку тяжких та/або серйозних небажаних дій може бути розглянуто переведення на препарат з іншим механізмом дії, або з низькодозного інтерферону бета (1a) в/м на високодозний інтерферон бета (1a або 1b) п/ш (Додаток 8).

3.10 У пацієнтів з КІС при лікуванні інтерфероном бета (1a або 1b), глатирамеру ацетатом, терифлуномідом, окрелізумабом рекомендовано оцінювати клінічну та радіологічну активність один раз на 6 місяців.

4. Лікування пацієнтів з рецидивно-ремісивним, вторинно-прогресуючим та первинно-прогресуючим розсіяним склерозом

Лікування хворих на РС здійснюють відповідно до типу перебігу захворювання.

Ремісія РС або мінімальна активність захворювання при рецидивних формах РС може бути досягнута якомога раннім призначенням препаратів, які змінюють перебіг РС (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

У пацієнтів з РППС та клінічною активністю з атаками рекомендовано лікування *інтерфероном бета* (1a або 1b) або глатирамеру ацетатом для зменшення частоти цих атак та уповільнення прогресування інвалідазації (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

Глатирамеру ацетат застосовують як варіант першої лінії у пацієнтів з протипоказаннями до інтерферонів бета — глибока депресія, гіперчутливість до інтерферонів бета, погано контрольована епілесія (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

Терифлуномід рекомендовано як варіант для лікування дорослих з активним РППС (зазвичай визначається як два клінічно значущих рецидиви в попередні два роки) при субоптимальній відповіді на терапію ін'єкційними препаратами ХМТ першої лінії, або при поганій переносимості, або неможливості здійснювати ін'єкції, тільки якщо вони не мають високоактивного або тяжкого РППС, який швидко розвивається (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

Диметилфумарат рекомендовано як варіант для лікування дорослих з активним РППС з урахуванням характеристики пацієнта, супутніх захворювань, тяжкості та активності процесу, профілю безпеки (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

При субоптимальній відповіді на терапію препаратами ХМТ першої лінії, або якщо немає ефекту від них, або при їх поганій переносимості має бути розглянута ескалація лікування до терапії другої лінії (фінголімод, окрелізумаб, алетузимаб, кладрибін) (Додаток 8) (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

У пацієнтів з високоактивним РППС, які мають незмінну або збільшену частоту рецидивів або поточні тяжкі рецидиви порівняно з попереднім роком, незважаючи на лікування препаратами першої лінії (інтерфероном бета 1a або 1b), глатирамеру ацетатом, терифлуномідом, диметилфумаратом), а також у пацієнтів з агресивними формами РППС без попереднього лікування препаратами, що змінюють перебіг захворювання, рекомендовано лікування препаратами другої лінії (фінголімодом, окрелізумабом, алетузимабом, кладрибіном) для зменшення частоти атак та уповільнення прогресування інвалідазації за умови виконання показань, встановлених органами охорони здоров'я (**рівень переконли-**

вості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1).

У пацієнтів з ВПРС та клінічною активністю з атаками рекомендовано лікування інтерфероном бета-1b або високодозним інтерфероном бета-1a, що вводять п/ш, для зменшення частоти атак та уповільнення прогресування інвалідазації, що визначають за допомогою шкали EDSS.

Лікування *мітоксантином* рекомендовано для пацієнтів з агресивним РППС або ВПРС з атаками, які не відповідають на вищезазначену медикаментозну терапію та демонструють ознаки активного запалення (**рівень переконливості рекомендацій А, рівень достовірності доказів — 1**).

Лікування інтерфероном бета (1a або 1b) або глатирамеру ацетатом — **не рекомендовано** у пацієнтів з ПППС.

У пацієнтів з РС лікування метотрексатом або циклофосфамідом — **не рекомендовано** для зменшення запальної активності та/або уповільнення прогресування інвалідазації.

Мета сучасної терапії РС — зменшити активність захворювання, таким способом уповільнити прогресування патологічного процесу, зменшити накопичення інвалідазації та якомога довше зберегти якість життя пацієнта.

У пацієнтів з РС, незважаючи на лікування препаратами, що змінюють перебіг РС, можуть спостерігатися ознаки клінічної та/або радіологічної активності захворювання та зберігатиметься ризик активації захворювання при відміні цих препаратів, тому що вони тільки змінюють природний перебіг цього захворювання, але не виліковують хворого.

4.1 Лікування пацієнтів з рецидивно-ремісивним розсіяним склерозом

4.1.1 Імуномодулювальна терапія повинна бути розпочата якомога швидше після встановлення діагнозу РППС.

4.1.2 Обговоріть з пацієнтом доцільність своєчасного призначення патогенетичного лікування, очікувані ефекти від лікування та необхідність ретельного дотримування схеми лікування залежно від препарату.

4.1.3 Рішення про призначення препарату терапії першої лінії має приймати лікар-невролог спільно з пацієнтом на індивідуальній основі залежно від типу перебігу РС, активності захворювання та наявних протипоказань і вподобань пацієнта.

4.1.4 До призначення препарату (див. п. 3.4), а також з урахуванням обраного препарату патогенетичної терапії (Додаток 9), треба провести обстеження.

4.1.5 Варіанти терапії першої лінії:

— інтерферон бета-1a, 30 мкг (6 млн МО) в/м один раз на тиждень, в той самий час, в той самий день тижня;

— інтерферон бета-1a, 22 мкг (6 млн МО) або 44 мкг (12 млн МО) п/ш три рази на тиждень, в той самий час, бажано ввечері, в певні дні тижня, з інтервалом не менш як 48 годин;

— інтерферон бета-1b, 0,25 мг (8 млн МО) п/ш через день;

— глатирамеру ацетат — 20 мг п/ш щодня або 40 мг п/ш тричі на тиждень (з інтервалом між ін'єкціями щонайменше 48 годин), бажано в той самий час;

— терифлуномід, 14 мг перорально раз на добу;

— диметилфумарат, капсули 120 мг 2 рази на добу, перший тиждень, потім 240 мг 2 рази на добу перорально під час прийняття їжі.

4.1.6 Залучити пацієнта до вибору терапії, тому що це буде сприяти прихильності до лікування. У разі призначення одного з ін'єкційних лікарських засобів треба провести з пацієнтом та його родичами тренінг щодо схеми лікування та методики його введення.

4.1.7 Розпочинати терапію ін'єкційними та таблеткованими препаратами треба в умовах стаціонару.

4.1.8 На початку лікування інтерфероном бета (1a або 1b) потрібно титрування дози препарату протягом 4—6 тижнів.

4.1.9 На початку лікування диметилфумаратом — перший тиждень 120 мг 2 рази на добу, потім 240 мг 2 рази на добу.

4.1.10 Надайте пацієнту докладну інформацію про необхідність додаткового обстеження до та під час терапії та ймовірні небажані явища від кожного з лікарських засобів і методи їх усунення (Додаток 9). У разі тяжких небажаних явищ або їх збереження протягом тривалого часу допускається тимчасове зниження дози препарату або переривання лікування.

4.1.11 У пацієнтів з РППС під час лікування інтерфероном бета (1a або 1b) або глатирамеру ацетатом, терифлуномідом, диметилфумаратом рекомендовано оцінювати збереження клінічної та радіологічної активності в перші 12 місяців терапії та періодично переглядати їх ефективність.

4.1.12 При позитивному клінічному ефекті від препарату першої лінії імуномодулювальної терапії (зменшення/зникнення клінічної та МРТ активності, різкого збільшення інвалідизації) цю терапію треба проводити настільки довго, доки переноситься хворим.

4.1.13 У пацієнтів з РС **не рекомендовано** припиняти лікування інтерфероном бета (1a або 1b), глатирамеру ацетатом, терифлуномідом або диметилфумаратом в клініко-радіологічній ремісії та без доказу, що є серйозні несприятливі дії або прояви, які негативно впливають на якість їхнього життя.

4.1.14 Рішення про подальше лікування або припинення лікування треба приймати при узгодженні з пацієнтом.

4.1.15 У пацієнтів, які отримують лікування препаратом першої лінії імуномодулювальної терапії та мають ознаки клінічної та/або радіологічної активності захворювання з незначними рецидивами з мінімальною інвалідизацією та повним відновленням, за умови приймання препарату не менше ніж шість місяців та повної комплаєнтності терапії, може бути розглянуто переведення на інший препарат першої

лінії терапії з іншим механізмом дії, або з низькодозного інтерферону бета (1a в/м) на високодозний інтерферон бета (1a або 1b) п/ш (Додаток 8).

4.1.16 У пацієнтів, які отримують лікування препаратом першої лінії імуномодулювальної терапії, при розвитку тяжких та/або серйозних небажаних дій може бути розглянуто переведення на препарат першої лінії терапії з іншим механізмом дії або з низькодозного інтерферону бета (1a) в/м на високодозний інтерферон бета (1a або 1b) п/ш (Додаток 8).

4.1.17 У пацієнтів з РППС при агресивному перебігу захворювання або нестерпних небажаних діях після переведення на інший препарат першої лінії терапії рекомендована ескалація до терапії препаратами другої лінії (Додаток 8).

У разі агресивного перебігу захворювання, при якому потрібна заміна терапії, передбачено:

— мінімум 6 місяців повнодозної терапії;

— повна комплаєнтність терапії та одне з двох: збільшення або незниження кількості рецидивів, або нові T2 або Gd+-осередки на МРТ порівняно з показниками до початку терапії — два і більше підтверджених (клінічно або МРТ) рецидивів протягом 12-місячного або меншого періоду.

4.1.18 У пацієнтів з субоптимальною відповіддю або без ефекту на препарати терапії першої лінії треба розглянути ескалацію лікування до терапії другої лінії (Додаток 8).

4.1.19 У пацієнтів з агресивним, дуже активним захворюванням, що визначається двома або більше рецидивами, що інвалідизують, торік та накопиченням Gd+-осередків та/або істотним збільшенням навантаження T2-осередками порівняно з попередньою МРТ, рекомендовано лікування препаратами другої лінії без попереднього лікування препаратами першої лінії.

4.1.20 Варіанти терапії препаратами другої лінії:

— фінголімод, 0,5 мг 1 капсула один раз на добу, бажано в той самий час;

— окрелізумаб, 600 мг в/в 1 раз кожні 6 місяців;

— алемтузумаб, 12 мг в/в два курси терапії (5 інфузій в перший рік та 3 інфузії на другий рік);

— кладрибін 10 мг, таблетки приймають з водою, ковтають, не розжовуючи, незалежно від прийняття їжі. Кумулятивна доза: 3,5 мг/кг протягом 2 років, розподілена на 2 курси. Кожен курс лікування становить два тижні (1-й тиждень, 5-й тиждень) по 4 або 5 днів пероральної терапії.

4.1.21 Лікування препаратами другої лінії має бути розпочато та проводитися під наглядом лікаря-невролога.

4.1.22 Вибір препаратів другої лінії має ґрунтуватися на ретельній стратифікації ризику: сироваткові антитіла до вірусу Джона Каннінгема (JCV), попереднє використання імуносупресантів, захворювання серця, печінки, нирок, цукровий діабет, захворювання сітківки, аутоімунні захворювання, що були раніше, і захворювання щитовидної залози.

4.1.23 Обговоріть ризики та користь лікування фінголімодом, окрелізумабом, алемтузумабом, кла-

дрибіном з пацієнтом та його рідними/опікуном до початку терапії.

4.1.24 Обов'язково обговоріть з жінками необхідність використання надійних методів контрацепції під час лікування та після завершення лікування фінголімодом (2 місяці), алетузумабом (4 місяці), окрелізумабом (6 місяців), кладрибіном (6 місяців) (6 місяців — чоловіки). Лікування фінголімодом має бути припинено принаймні за 3 місяці до планованого зачаття. У разі настання вагітності під час терапії цими препаратами подальшу терапію препаратом слід негайно припинити. За офіційною інструкцією алетузумаб може бути застосований в період вагітності, якщо тільки передбачувана користь перевищує потенційний ризик для плода.

4.1.25 До призначення фінголімоду додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4, треба провести наведені в Додатку 9.

4.1.26 Призначаючи фінголімод, треба зважати на попереднє лікування імунодепресантами або імуномодуляторами.

4.1.27 Під час терапії фінголімодом треба брати до уваги її особливості (Додаток 9).

4.1.28 Рецидиви, які відбуваються під час терапії імуномодуляторами першої або другої лінії, рекомендовано лікувати відповідно до стандартів проведення пульс-терапії метилпреднізолоном, не припиняючи терапії цими препаратами. Під час терапії фінголімодом, якщо треба, можливо проведення курсу плазмаферезу;

4.1.29 При переведенні з фінголімоду на іншу терапію РС слід зважати рекомендації, які наведено у додатку 8.

4.1.30 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування фінголімодом треба приймати в індивідуальному порядку, залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.31 До призначення окрелізумабу додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4, треба провести наведені в Додатку 9.

4.1.32 Пацієнтам з позитивними серологічними маркерами гепатиту В (негативний результат аналізу на HBsAg та позитивний результат на HBcAb), а також носіям вірусу гепатиту В (позитивний результат аналізу на HBsAg), слід проконсультуватися з лікарем-гематологом перед призначенням окрелізумабу. Щодо таких пацієнтів — треба проводити відповідний моніторинг та вживати заходів до профілактики реактивації вірусу гепатиту В згідно із стандартами.

4.1.33 У пацієнтів з активною інфекцією застосування препарату окрелізумаб варто відтермінувати до усунення інфекції.

4.1.34 При підозрі на прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) слід припинити терапію окрелізумабом та провести потрібну діагностичну оцінку.

4.1.35 Пацієнти, які застосовують окрелізумаб, повинні виконувати стандартні рекомендації щодо скринінгу раку молочної залози.

4.1.36 Протягом застосування окрелізумабу, а також до відновлення пулу В-клітин — не рекомендується проводити вакцинацію живими та ослабленими вакцинами.

4.1.37 У разі проведення вакцинації її варто завершити за 6 тижнів до початку лікування окрелізумабом.

4.1.38 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування окрелізумабом треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.39 Призначаючи окрелізумаб, треба зважати можливе попереднє лікування імунодепресантами або імуномодуляторами.

4.1.40 Під час терапії окрелізумабом треба брати до уваги його особливості (Додаток 9).

4.1.41 При переведенні з окрелізумабу на іншу терапію РС слід враховувати рекомендації, які наведено у додатку 8.

4.1.42 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування окрелізумабом треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.43 Обговоріть з пацієнтом профіль серйозних побічних дій окрелізумабу, включно з розвитком підвищеного ризику виникнення новоутворень, зокрема молочної залози.

4.1.44 До призначення алетузумабу додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4., треба провести наведені в Додатку 9).

4.1.45 Якщо немає вказівок в анамнезі на перенесену вітряну віспу або вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster*, перед терапією препаратом треба провести серологічне дослідження титру анти-тіл до цього вірусу. У разі отримання негативного результату рекомендується виконати дворазову вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster* за місяць до початку терапії препаратом.

4.1.46 Під час терапії алетузумабом треба брати до уваги його особливості (Додаток 9).

4.1.47 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування алетузумабом треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.48 При переведенні з алетузумабу на іншу терапію РС слід брати до уваги рекомендації, які наведені в Додатку 8.

4.1.49 Обговоріть з пацієнтом профіль серйозних побічних дій алетузумабу, включно з набутото гомофілією, аутоімунним гепатитом та іншими ураженнями печінки.

4.1.50 До призначення кладрибіну додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4, треба провести наведені в Додатку 9.

4.1.51 У серонегативних пацієнтів до початку терапії кладрибіном потрібна вакцинація проти вірусу

вітряної віспи (лікування в такому разі можна починати через 4—6 тижнів після вакцинації).

4.1.52 Під час терапії кладрибіном треба брати до уваги його особливості (Додаток 9).

4.1.53 Рішення про проведення терапії далі або припинення лікування кладрибіном треба приймати в індивідуальному порядку залежно від індивідуальної ефективності препарату, з урахуванням даних про безпеку і узгоджувати з пацієнтом.

4.1.54 При переведенні з кладрибіну на іншу терапію РС слід брати до уваги рекомендації, які наведено у додатку 8.

4.1.55 У пацієнтів з балом інвалідазації за шкалою EDSS не вище 6,5 та агресивним РППС, що не відповідає на відповідну медикаментозну терапію, рекомендовано лікування мітоксантроном у разі:

- постійної активності захворювання, незважаючи на спроби лікування препаратами другої лінії;

- активності захворювання під час приймання препаратів другої лінії і позитивних серологічних тестів на вірус Джона Каннінгема (JCV);

- потреби проведення індукційної терапії (щомісячні інфузії протягом 3 місяців) при дуже високій активності захворювання.

4.1.56 Мітоксантрон призначають в дозі 12 мг/м² поверхні тіла в/в один раз у 3 місяці з попереднім введенням в/в 1 г метилпреднізолону. Тривалість терапії обмежена сукупною сумарною пожиттєвою дозою 96—140 мг/м² поверхні тіла.

4.1.57 До призначення мітоксантрону додатково до обстежень, зазначених у п. 1.4, треба провести такі дослідження:

- лабораторні аналізи: загальний аналіз сечі, показники функції нирок (креатинін);

- дослідження імунного статусу: Т-клітини (CD4, CD8), лімфоцити (С19);

- ехокардіографія/електрокардіографія (ЕКГ): ехокардіографія з визначенням фракції викиду лівого шлуночка (мінімум 50 %) та ЕКГ. Ехокардіографію та ЕКГ треба проводити також перед кожною інфузією мітоксантрону.

- рентген грудної клітки, якщо останній проводили більш ніж 6 місяців тому.

4.1.58 Обговоріть з пацієнтом профіль серйозних побічних дій мітоксантрону, включно з кардіотоксичністю, лейкозом. Пацієнт повинен підписати інформовану згоду на лікування мітоксантроном.

4.1.59 Лікування мітоксантроном слід проводити під контролем лікаря та якщо є засоби для клінічного і лабораторного моніторингу стану пацієнта під час і після лікування.

4.1.60 Пацієнти, які отримували лікування мітоксантроном, підлягають періодичному гематологічному контролю під час лікування та в подальшому, протягом декількох років.

4.1.61 При клінічній стабільності пацієнта слід розглянути деескалацію до терапії першої лінії (інтерферони бета та глатирамеру ацетат). Першим етапом деескалації може бути зменшення дози мітоксантрону до 5 мг/м² поверхні тіла при постійному застосуванні.

4.2 Лікування пацієнтів з вторинно-прогресуючим розсіяним склерозом

4.2.1 Розгляньте з пацієнтом з ВПРС та періодичними загостреннями лікування препаратами першої лінії (інтерфероном бета-1b п/ш або інтерфероном бета-1a п/ш), зважаючи на сумнівну ефективність, профіль безпеки та переносимість цих препаратів.

4.2.2 Варіанти терапії першої лінії:

- інтерферон бета-1a, 44 мкг (12 млн МО) п/ш три рази на тиждень, в той самий час, бажано ввечері, в певні дні тижня, з інтервалом не менш як 48 годин;

- інтерферон бета-1b, 0,25 мг (8 млн МО) п/ш через день.

4.2.3 Залучіть пацієнта до вибору терапії, тому що це буде сприяти прихильності до лікування.

4.2.4 Принципи терапії інтерферонами бета хворих з ВПРС з періодичними загостреннями — ті ж самі, що й при РППС.

4.2.5 У пацієнтів з ВПРС та клінічною активністю терапія препаратами першої лінії має бути припинена, якщо бал за шкалою EDSS встановлений $\geq 6,5$ (людина не ходить) протягом року або захворювання увійде в фазу ВПРС без рецидивів (Додаток 10), отже на момент початку лікування це варто чітко обговорити з пацієнтом.

4.2.6 Розгляньте з пацієнтом з ВПРС та періодичними загостреннями і прогресуванням лікування препаратами другої лінії — окрелізумаб, кладрибін, мітоксантрон (2 та 3 лінія):

- окрелізумаб, перше введення — 300 мг, через 2 тижні ще 300 мг, потім 600 мг в/в один раз кожні 6 місяців;

- кладрибін 10 мг, таблетки приймають з водою, ковтають не розжовуючи, незалежно від прийняття їжі. Кумулятивна доза: 3,5 мг/кг протягом двох років, розподілена на два курси. Кожен курс лікування становить два тижні (1-й тиждень, 5-й тиждень) по 4 або 5 днів пероральної терапії;

- мітоксантрон призначають в дозі 12 мг/м² в/в один раз на три місяці з попереднім введенням в/в 1 г метилпреднізолону. Тривалість терапії обмежена сукупною сумарною пожиттєвою дозою 96—140 мг/м² поверхні тіла.

4.2.7 Лікування окрелізумабом, кладрибіном та мітоксантроном проводять за тими ж правилами, що викладені для лікування хворих з РППС.

4.2.8 У пацієнтів з ВПРС з атаками і балом інвалідазації менш ніж 6,5 за шкалою EDSS, які не відповідають на попередню терапію та демонструють ознаки активного запалення, рекомендовано лікування мітоксантроном за тими ж правилами, що викладені для лікування хворих на РППС.

4.2.9 У пацієнтів з ВПРС без рецидивів мітоксантрон може бути запропонований після всебічного обговорення з пацієнтом його профілю серйозних побічних дій, включно з кардіотоксичністю та лейкозом.

4.3 Лікування пацієнтів з первинно-прогресуючим розсіяним склерозом

4.3.1 Якщо у пацієнта є ППРС при рівні інвалідизації за EDSS до 6,5 балів включно, рекомендована терапія окрелізумабом 600 мг в/в крапельно один раз на 6 місяців.

4.3.2 Обстеження (див. п. 1.4), додаткове обстеження пацієнта та лікування окрелізумабом проводити за тими ж правилами, що викладені для лікування хворих з РППС та у Додатку 9.

5. Симптоматична терапія

Симптоматичне лікування РС є важливою частиною комплексного підходу до лікування. Воно містить як медикаментозну терапію, так і немедикаментозні методи, як-от фізіотерапія, трудотерапія, логопедія, психологічна терапія, зокрема змішана реабілітація.

Симптоматичну терапію призначають пацієнтам з РС усіх типів перебігу. Як правило, ці види лікування є неспецифічними (Додаток 11).

Симптоматичне лікування передбачає усі види лікування, які застосовують для зменшення симптоматики та ускладнень, зумовлених захворюванням, як-от підвищена втомлюваність, спастичність, атаксія, порушення ходьби, слабкість, розлади фізіологічних відправлень тощо.

Необхідні дії

Лікарські засоби симптоматичної терапії призначають згідно з інструкцією для медичного застосування залежно від інтенсивності симптомів.

Симптоматична терапія застосовує лікарські засоби для усунення таких симптомів РС:

а) спастичності

Виконайте оцінку та запропонуйте пацієнтам з РС лікування у зв'язку з чинниками, які можуть збільшувати спастичність, як-от запори, інфекції сечовивідних шляхів або інші інфекції, некоректно підібрані допоміжні засоби для успішного пересування, пролежні, порушення постави та біль.

Для лікування спастичності можливо використання як медикаментозних, так і немедикаментозних методів: від щоденних вправ на розтягнення й збільшення діапазону рухів до використання антиспастичних препаратів і ортопедичних пристосувань та, навіть, хірургічних методів.

При **генералізованій спастичності** може бути розглянуто використання:

1) **антиспастичних засобів, що діють на ЦНС** (толперизон в дозі 150—450 мг на добу, баклофен в дозі 15—60 мг на добу, тизанідин в дозі 4—12 мг на добу). Треба проводити ретельний контроль стану пацієнта, тому що приймання препарату може призвести до м'язової слабкості та сонливості, особливо на початку лікування й при збільшенні дози.

Тизанідин можна розглядати для пацієнтів, які не переносять баклофен.

Розгляньте відносно низькі вечірні дози бензодіазепінів, які можуть бути ефективними при нічній скутості та спазмах, особливо в поєднанні з баклофеном

або тизанідин, але пам'ятайте, що бензодіазепіни мають значні седативні побічні дії та при довготривалому використанні можуть спричиняти звикання й залежність.

2) **антиспастичних засобів, що діють на м'язи** (препарати ботулотоксину). При тяжкій фокальній спастичності у хворих, резистентних до вищезазначених антиспастичних заходів, можна розглянути локальні ін'єкції ботулінічного токсину типу А.

При **розладах тазових функцій** (дисфункція сечового міхура та кишечника) виконайте оцінку з метою виключення у пацієнта з РС інфекції сечовивідних шляхів, яка може спричиняти дисфункцію сечового міхура:

1) при **гіперрефлексії детрузору**, неможливості утримати сечу (з об'ємом залишкової сечі до 100 мл) розгляньте використання антихолінергічних препаратів: оксибутинін 2,5—10 мг на добу, толтеродин 2—4 мг на добу. Антихолінергічні препарати потребують обережності в застосуванні, тому що передозування може призвести до затримки сечі;

2) при **утрудненні сечовипускання** призначають холіноміметики (неостигмін), α_1 -адреноблокатори (тамсулозин);

3) при **детрузорно-сфінктерній диссинергії** (з великим обсягом залишкової сечі, понад 100 мл) розгляньте використання комбінації антихолінергічних засобів з періодичною самокатетеризацією;

4) при **тяжкій ніктурії**, що не реагує на обмеження вечірнього споживання рідини, лікування антихолінергічними препаратами та періодичну самокатетеризацію, розгляньте можливість застосування перед сном назального спрею десмопресин 10—20 мкг;

5) при **дисфункції кишечника** рекомендуйте вживання достатньої кількості рідини, регулярні фізичні вправи, заплановану примусову дефекацію через 30—60 хвилин після їжі, приймання препаратів, які формують або пом'якшують калову масу.

б) атаксії та тремору

Для зменшення симптомів атаксії призначають карбамазепін 100—800 мг на добу, амітриптилін 25—75 мг на добу.

Розгляньте такі заходи: трудотерапія та фізіотерапія, використання адаптивних пристосувань (зокрема, обважнювачі зап'ястя, ходунки-ролатори, вироби для периферійного охолодження) для поліпшення якості життя пацієнта з атаксією.

в) пароксизмальних станів

У разі виникнення пароксизмальних станів призначають карбамазепін 100—800 мг на добу, габапентин 300—1800 мг на добу, ламотриджин 50—200 мг на добу.

г) синдрому хронічної втомлюваності

Проведіть оцінку та запропонуйте пацієнтам з РС лікування у зв'язку з підвищеною втомлюваністю через тривожність, депресію, проблеми сну, наслідки неправильного харчування та будь-які потенційні медичні проблеми, як-от анемія або захворювання щитовидної залози.

Поясніть, що підвищеній втомлюваності, пов'язаній з РС, можуть сприяти перегрівання, надмірні фізичні навантаження та стрес, а також деякі лікарські препарати, як-от бензодіазепіни та антиспастичні препарати, або вона може бути пов'язаною з певним часом доби.

Скеруйте пацієнта до лікаря-психолога/психотерапевта (коли це доцільно) для проведення тренінгів з використанням техніки свідомого ставлення до свого стану, когнітивної біхевіоральної терапії або іншої методики лікування підвищеної втомлюваності у пацієнтів з РС.

Порадьте пацієнтам, що для лікування підвищеної втомлюваності, пов'язаної з РС, можуть бути корисними аеробні вправи, вправи на утримання рівноваги та на розтягнення.

Якщо симптоми хронічної втоми зберігаються, розгляньте призначення амантадину 100—200 мг на добу.

д) когнітивних розладів

Розгляньте можливість скерування пацієнтів з РС з підозрою на порушення пам'яті та когнітивних функцій за згодою її/його опікунів на консультацію до нейропсихолога з метою проведення оцінки та лікування цих симптомів.

Тривожність, депресія, проблеми сну та підвищена втомлюваність можуть впливати на когнітивні порушення. Якщо у пацієнта з РС виникають такі симптоми і відзначаються порушення пам'яті та когнітивних функцій, запропонуйте йому належну оцінку та лікування.

е) больового синдрому

У пацієнтів з РС часто спостерігається біль в опорно-руховому апараті та зазвичай вона є вторинною до проблем з боку ходьби та постави. Оцініть біль, призначайте лікування згідно з відповідними медико-технологічними документами. Габапентин — препарат, який рекомендовано використовувати при цьому симптомі.

ж) депресії

У разі розвитку депресії призначають амітриптилін 25—75 мг на добу, флуоксетин 20—60 мг на добу.

з) запаморочення

Препаратами, які зменшують симптоми запаморочення, є вінпоцетин, пентоксифілін, бетагістин.

Примітка. Перелік препаратів, які можуть бути використані для лікування основних поширених симптомів, наведено у Додатку 11.

6. Диспансерне спостереження

Ефективність диспансеризації зумовлює повне й своєчасне проведення заходів відповідно до плану диспансерного спостереження за пацієнтами з РС.

Пацієнти з РС підлягають спільному динамічному спостереженню у лікаря загальної практики — сімейного лікаря та лікаря-невролога з метою своєчасного виявлення погіршення стану, прогресування захворювання, а також виявлення побічних дій від одержуваного симптоматичного та патогенетичного лікування.

Диспансерне спостереження потрібне для контролю за виконанням рекомендацій лікаря-невролога спеціалізованого центру, що надає третинну медичну допомогу, та вузьких спеціалістів з метою своєчасного виявлення погіршення стану або прогресування захворювання РС.

Диспансеризація пацієнта з РС складається з:

- взяття на облік;

- складання індивідуального плану диспансерного спостереження: на підставі рекомендацій лікаря-невролога спеціалізованого центру, що надає третинну медичну допомогу, результатів лабораторних досліджень та якщо буде потреба — висновків консультантів (вузьких спеціалістів);

- виконання індивідуального плану диспансерного спостереження.

Диспансерному огляду підлягають:

- усі пацієнти з РС, зокрема — які отримують препарати імунomodulatory терапії;

- усі пацієнти з КІС.

Диспансерний огляд пацієнтів з РС, які отримують препарати імунomodulatory терапії, проводять: у перші 3 місяці терапії — один раз на місяць, далі, до року спостереження — один раз на 3 місяці; далі, після року спостереження у стабільних пацієнтів — один раз на 6 місяців.

Усім пацієнтам, які отримують препарати імунomodulatory терапії (за винятком глатирамеру ацетату), треба провести аналізи: загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою + тромбоцити; біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, білірубін); один раз на рік: вільний тироксин і тиреотропний гормон (ТТГ).

У разі гострої форми та злоякісного перебігу захворювання пацієнта треба оглядати не рідше, ніж один раз на квартал.

Диспансерне спостереження проводять за індивідуальним планом пацієнта.

Пацієнтам з РС, які не отримують препарати імунomodulatory терапії та мають EDSS не вищий за 6,5 балів, проводять:

- огляд лікаря-невролога (не рідше як один раз на 6 місяців);

- загальний аналіз крові та сечі (з їх оцінкою, не рідше як один раз на 6 місяців);

- рентгенографію (флюорографію) органів грудної клітки (не рідше як один раз на рік);

- консультації вузьких спеціалістів (уролога, окуліста, психіатра) — в разі потреби;

- рекомендації з харчування та лікувальної фізкультури;

- призначення симптоматичної терапії, якщо є порушення сечовипускання та дефекації, спастичний синдром, пароксизмальні стани, запаморочення, больовий синдром, порушення сну, тривога, депресія, когнітивні порушення.

Пацієнтам з вираженим стійким неврологічним дефіцитом, при неможливості огляду в амбулаторних умовах (EDSS вищий за 6,5 балів), проводять ті самі обстеження, але в домашніх умовах.

7. Реабілітація

Метою реабілітації є максимально можливе повернення пацієнта до повноцінного життя. Вона охоплює систему медичних, фізичних, психологічних та соціально-економічних заходів. Процес реабілітації треба починати якомога раніше після надходження пацієнта в стаціонар і проводити далі після виписки з нього.

Мультимодальна стаціонарна реабілітація — важливий складник симптоматичної терапії. Інтенсивні амбулаторні або домашні реабілітаційні програми приводять до зменшення симптомів і функціональних порушень та до поліпшення якості життя.

Показаннями для стаціонарної реабілітації є:

- недостатнє відновлення після гострого рецидиву РС, незважаючи на високодозну терапію глюкокортикостероїдами;
- персистентні та істотні функціональні порушення й інвалідизація;
- загроза втрати важливих функцій та/або здатності самообслуговування та/або істотного збільшення фізичної дисфункції, або психологічного стресу, або психосоматичних розладів, незважаючи на амбулаторне лікування;
- кілька супутніх функціональних дефіцитів і необхідність програми інтенсивної мультимодальної терапії;
- тяжка форма інвалідизації пацієнта та чітко визначені цілі лікування симптомів та/або ускладнень, які потребують міждисциплінарного підходу.

Програма реабілітації повинна бути доступною для всіх пацієнтів з урахуванням їх індивідуальних потреб.

Програми реабілітації розробляють лікар-невролог спеціалізованого неврологічного стаціонару разом з медичним психологом, лікарем-реабітологом та фахівцем з фізичної реабілітації, нейропсихологом, а також, якщо буде потреба — лікарем-урологом, логопедом, лікарем-дієтологом та ін.

Під час розроблення програми реабілітації треба:

- залучати пацієнтів з РС з підвищеною втомлюваністю та/або з проблемами рухливості, що асоційовані з обмеженням рівноваги у стані стоячи, в схеми консультування та скерування на програми фізичних вправ;

— застосовувати програми фізичних вправ під наглядом, зокрема тренування з помірним прогресивним опором, аеробні вправи, вправи на утримання рівноваги, вправи на розтягнення, зокрема йога;

— заохочувати пацієнтів з РС і далі виконувати фізичні вправи після виписки зі стаціонару;

— скерувати на консультацію до психотерапевта (коли це потрібно), зокрема для навчання використанню техніки свідомого ставлення до свого стану;

— у разі виникнення у пацієнта з РС порушень пам'яті та/або інших когнітивних функцій скерувати пацієнта до лікаря-психолога з метою проведення оцінки та когнітивної терапії;

— скерувати з кожною проблемою, виявленою в процесі комплексного аналізу стану пацієнта з РС, до членів мультидисциплінарної команди РС та інших відповідних спеціалістів;

— визначити, яким підходам пацієнт надає перевагу та чи зможе він і далі підтримувати ці види активності після завершення програми лікування;

— визначити частоту потрібних відвідувань для контролю за результатами реабілітації.

Після виписки зі стаціонару подальше спостереження за організацією та реалізацією реабілітації здійснює лікар загальної практики — сімейний лікар разом з лікарем-неврологом, який надає вторинну амбулаторну медичну допомогу.

8. Особливості імунізації пацієнтів з РС

Пацієнтів з РС треба проінформувати про важливість своєчасної імунізації. Щеплення живими вакцинами може бути протипоказаним у пацієнтів з РС, які отримують лікарські засоби, що модифікують перебіг захворювання.

Обговоріть з пацієнтом з РС таке:

- можливу користь від щеплення проти грипу;
- можливий ризик рецидиву після щеплення проти грипу, якщо у пацієнта РРРС.

Пацієнтів з РС або з підозрюваним РС треба проінформувати, що при показаннях до вакцинації проти грипу, правця, вірусу гепатиту В або вітряної віспи від неї не слід відмовлятися, побоюючись ризику загострень після вакцинації.

Додаток 1

Критерії МакДональда, 2017

Найбільш значущі зміни, внесені під час перегляду 2017 року:

- рання діагностика розсіяного склерозу може бути виконана у пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом, якщо є дисемінація в просторі, олігоклональні СМР-специфічні антитіла, і не потребує демонстрації дисемінації в часі;
- симптоматичні та/або асимптоматичні МР-осередки, за винятком осередку зорового нерва, можна розглядати з позиції дисемінації в просторі та в часі.

Критерії

Діагноз розсіяний склероз встановлюють при дотриманні будь-яких із п'яти перелічених нижче груп критеріїв, залежно від кількості клінічних атак:

- 2 або більше клінічних атак;
- 2 або більше осередків і є об'єктивні клінічні ознаки;
- додаткових даних не потрібно;

- 2 або більше клінічних атак;
- 1 осередок або є об'єктивні клінічні ознаки і в анамнезі є старі осередки;
- додаткових даних не потрібно;
- 2 або більше клінічних атак;
- 1 осередок або є об'єктивні клінічні ознаки без анамнезу, який передбачає наявність попередніх осередків;
- наявність дисемінації в просторі при МРТ;
- 1 клінічна атака (наприклад, КІС);
- 2 або більше осередків і наявність об'єктивних клінічних ознак;
- наявність дисемінації в часі або наявність олігоклональних СМР-специфічних антитіл;
- 1 клінічна атака (наприклад КІС);
- 1 осередок або є об'єктивні клінічні ознаки;
- наявність дисемінації в просторі при МРТ;
- наявність дисемінації в часі при МРТ або наявність олігоклональних СМР-специфічних антитіл.

Дисемінація в просторі	Дисемінація в часі
якщо наявні: ≥ 1 T2-гіперінтенсивного осередка (≥ 3 мм по довгій осі), симптоматичних та/або асимптоматичних, типових для РС, в двох або більше з таких локалізацій: — перивентрикулярно (≥ 1 осередка, якщо пацієнт старше за 50 років, рекомендується шукати більшу кількість осередків); — кортикально або юстакортикально (≥ 1 осередка); — інфратенторіально (≥ 1 осередка) — спинний мозок (≥ 1 осередка)	може бути встановлена одним з двох способів: — новий T2-гіперінтенсивний або осередок, що накопичує парамагнетик, порівняно з попереднім МРТ-дослідженням (незалежно від давності); — одночасно наявні такі, що накопичують і не накопичують контраст осередки, гіперінтенсивні на T2-зз на будь-якому МРТ-сканері

Примітка. T2-гіперінтенсивні осередки зорового нерва, що є у пацієнтів з оптикомієлітом зорового нерва, не можна використовувати в умовах МакДональда від 2017 року

Первинно-прогресуючий розсіяний склероз

Критерії МакДональда (2017) так само визначають встановлення діагнозу ППРС.

Встановлення діагнозу потребує наявності:

≥ 1 року прогресування захворювання, яке може визначатися проспективно або ретроспективно

двох з 3-х таких ознак:

1 або більше T2-гіперінтенсивних осередків в одній або декількох ділянках: перивентрикулярній, кортикальній, або юстакортикальній, або інфратенторіальній;

2 або більше T2-гіперінтенсивних осередків в спинному мозку;

в СМР специфічних олігоклональних антитіл (олігоклональних смуг).

МРТ-критерії MAGNIMS, 2016 року

Форма РС	Дисемінація в просторі	Дисемінація в часі
PPRC	Наявність осередків в двох з п'яти типових локалізацій: ≥ 3 осередків перивентрикулярно ≥ 1 осередка в зоровому нерві ≥ 1 осередка юстакортикально/кортикально ≥ 1 осередка субтенторіально ≥ 1 осередка в спинному мозку Не має значення симптомність осередків — в стволі мозку, спинному мозку та зоровому нерві	Один з таких критеріїв: — новий(ві) осередок(ки) на T2 і/або Gd+ на наступних МРТ, незалежно від часу проведення первинного сканування; — одночасна наявність асимптомних осередків Gd+ і Gd на T1 в будь-який час, навіть при первинному скануванні
ППРС	Два з трьох таких критеріїв: — наявність 1 осередка і більше в головному мозку на T2, принаймні в одній з трьох типових локалізацій (перивентрикулярно, юстакортикально, субтенторіально) — наявність 1 осередка і більше в спинному мозку на T2 — наявність олігоклональних антитіл IgG і/або збільшення рівня IgG в СМР	Прогресування захворювання протягом року (визначається ретроспективно і проспективно)

Додаток 2

Шкала стану функціональних систем Куртцке

Група симптомів	Класифікація залежно від ступеня порушення функцій (бали)
Ураження зорового нерва	0 = Норма 1 = Скотома, гострота зору з корекцією краще ніж 0,6 2 = Найгірше око: скотома, максимальна гострота зору з корекцією від 0,4 до 0,6 3 = Найгірше око: велика скотома або помірне звуження полів зору, максимальна гострота зору з корекцією від 0,2 до 0,4 4 = Найгірше око: виражене звуження полів зору, максимальна гострота зору з корекцією від 0,1 до 0,2 або вищевказане (для 3 балів) з максимальною гостротою зору кращого ока з корекцією 0,4 або менше 5 = Найгірше око: максимальна гострота зору з корекцією нижче ніж 0,1 або вищевказане (для 4 балів) з максимальною гостротою зору кращого ока з корекцією 0,4 або менше 6 = Вищевказане (для 5 балів) з максимальною гостротою зору кращого ока з корекцією 0,4 або менше
Порушення стовбурових функцій	0 = Норма 1 = Стівурові симптоми без порушення функцій* 2 = Помірний ністагм або інші легкі порушення 3 = Виражений ністагм та/або виразні симптоми залучення ококорухових або лицьового нервів та/або помірні симптоми ураження інших черепних нервів 4 = Виражена дизартрія та/або інші виражені порушення 5 = Нездатність ковтати та/або говорити
Симптоми ураження пірамідного шляху	0 = Норма 1 = Пірамідні симптоми без порушення функцій* 2 = Мінімальні порушення функцій 3 = Легкий або помірний парапарез або геміпарез або тяжкий монопарез 4 = Виражений парапарез або геміпарез або помірний тетрапарез або моноплегія 5 = Параплегія або геміплегія або виражений тетрапарез 6 = Тетраплегія
Порушення мозочкових функцій	0 = Норма 1 = Мозочкові симптоми без порушення функцій* 2 = Легка атаксія 3 = Помірна атаксія тулуба та/або помірна атаксія кінцівок 4 = Виражена атаксія всіх кінцівок та/або тулуба 5 = Повна втрата координації рухів внаслідок атаксії
Порушення сенсорних функцій	0 = Норма 1 = Зниження вібраційної і м'язово-суглобової чутливості на одній-двох кінцівках 2 = Деяке зниження тактильної, больової чутливості або почуття тиску та/або помірне зниження вібраційної чутливості на одній або двох кінцівках, або тільки зниження м'язово-суглобового відчуття на трьох або чотирьох кінцівках 3 = Виразне зниження тактильної, больової чутливості або почуття тиску та/або втрата вібраційної чутливості на одній або двох кінцівках або незначне зниження тактильної, больової та/або помірне зниження всієї пропріоцептивної чутливості на трьох або чотирьох кінцівках 4 = Значне зниження тактильної, больової чутливості або втрата пропріоцептивної (або в комбінації) на одній або двох кінцівках, або помірне зниження тактильної, больової чутливості та/або виражені порушення пропріоцепції на більш ніж на двох кінцівках 5 = Втрата (майже повна) чутливості в одній або двох кінцівках або помірне зниження тактильної або больової та/або втрата пропріоцептивної чутливості в більшій частині тіла нижче голови 6 = Повна втрата чутливості в усьому тілі нижче голови
Порушення функцій тазових органів	0 = Норма 1 = Незначні порушення сечовипускання (імперативні позиви або затримки) 2 = Помірно виражені затримки, імперативні позиви, запори або рідкі епізоди нетримання сечі 3 = Часті епізоди нетримання сечі 4 = Необхідність в постійній катетеризації і постійних додаткових заходах для евакуації кишечника 5 = Повне нетримання сечі 6 = Повне нетримання сечі й калу
Зміни інтелекту	0 = Норма 1 = Тільки афективні розлади (не впливають на оцінку за загальною шкалою інвалідизації) 2 = Незначне зниження інтелекту 3 = Помірне зниження інтелекту 4 = Виражене зниження інтелекту 5 = Деменція або тяжкий органічний психосиндром, аж до недієздатності

Примітка. * — Мінімальні патологічні симптоми, про які хворий не знає

Розширена шкала інвалідизації Expanded Disability Status Scale

0,0 — норма в неврологічному статусі.
 1,0 — ознак інвалідності немає. Мінімальні ознаки порушень (1 ступеня) в одній функціональній системі (ФС) за винятком церебральної.
 1,5 — ознак інвалідизації немає. Мінімальні ознаки порушень (1 ступеня) в більш ніж одній ФС за винятком церебральної.
 2,0 — легкі ознаки інвалідизації (2 ступеня) в одній ФС.
 2,5 — легкі ознаки інвалідизації (2 ступеня) в двох ФС.
 3,0 — помірні ознаки інвалідизації (3 ступеня) в одній ФС або легкі ознаки інвалідизації (2 ступеня) в 3-х або 4-х ФС. Ходячий.
 3,5 — ходячий. Помірні ознаки інвалідизації: одна ФС = 3 і одна-дві ФС = 2, або дві шкали ФС = 3, або п'ять ФС = 2.
 4,0 — ходячий, сторонньої допомоги не потребує. Самообслуговування збережене. Проводить в повсякденній активності близько 12 годин на день. Відносно виражені ознаки інвалідизації (4 ступеня) в одній ФС або поєднання менших ступенів інвалідизації, але таких, що перевищують величину попередніх балів. Може пройти без сторонньої допомоги та зупинки близько 500 м.
 4,5 — ходячий, сторонньої допомоги не потребує. Повсякденна активність не порушена. Може ходити протягом усього дня. Можлива потреба в невеликій допомозі. Відносно виражені ознаки інвалідизації (4 ступеня) в одній ФС, або поєднання менших ступенів інвалідизації, але таких, що перевищують величину попередніх балів. Може пройти без сторонньої допомоги або зупинки близько 300 м.
 5,0 — може пройти без сторонньої допомоги або зупинки близько 200 м. Повсякденна активність порушена. В одній ФС — 5 ступінь, або поєднання менших ступенів інвалідизації, таких, що перевищують величину для 4,0.

пенів інвалідизації, таких, що перевищують величину для 4,0.

5,5 — може пройти без сторонньої допомоги або зупинки близько 100 м. Повсякденна активність порушена. В одній ФС — 5 ступінь, або поєднання менших ступенів інвалідизації, що перевищують величину для 5,0.

6,0 — ходьба з періодичною/однобічною постійною підтримкою близько 100 м без відпочинку. 3 ступінь в більш ніж двох ФС.

6,5 — ходьба з постійною двобічною підтримкою близько 20 м без відпочинку. 3 ступінь в більш ніж двох ФС.

7,0 — Не пройти навіть і 5 м зі сторонньою допомогою. Прикутий до інвалідного візка, в якому пересувається самостійно. Сторонньої допомоги не потребує. Повсякденна активність в інвалідному візку 12 годин на день. 4 ступінь більш ніж в одній ФС. Дуже рідко — 5 ступінь в пірамідній системі.

7,5 — Може пройти всього декілька кроків. Пересувається тільки в інвалідному візку. Потребує допомоги в пересуванні. Не може перебувати в інвалідному візку протягом усього дня. 4 ступінь більш ніж в одній ФС.

8,0 — Прикутий до ліжка/стілця або пересувається в інвалідному візку. Може перебувати поза ліжком більшу частину дня. Основні функції самообслуговування збережені. Активно користується руками. 4 ступінь в декількох ФС.

8,5 — Прикутий до ліжка більшу частину дня. Деякою мірою може користуватися руками. Самообслуговування часткове. 4 ступінь в декількох ФС.

9,0 — Безпорадний, прикутий до ліжка хворий. Може контактувати і їсти. 4 ступінь в більшості ФС.

9,5 — Повністю безпорадний, прикутий до ліжка хворий. Не може повністю вступати в контакт або їсти/ковтати. 4 ступінь практично в усіх ФС.

10 — Смерть через розсіяний склероз.

Відповідність оцінки тяжкості стану хворих за Expanded Disability Status Scale та шкалою Куртцке

EDSS	Зв'язок зі шкалами ФС
За всіма шкалами ФС = 0	
1,0 — тільки мікросимптоми (пірамідні знаки або зниження вібраційної чутливості)	одна з шкал ФС = 1
1,5 — тільки мікросимптоми	більше ніж одна шкала за ФС = 1
2,0 — невелика слабкість, слабо виражені порушення ходьби, сенсорні або окорухові порушення, амбулаторний хворий	одна шкала ФС = 2, за рештою 0 або 1
2,5 — невелика слабкість, слабо виражені порушення ходьби, сенсорні або окорухові порушення, амбулаторний хворий	дві шкали ФС = 2, за рештою 0 або 1
3,0 — помірно виражена слабкість або монопарез, атаксія, або їх комбінація, амбулаторний хворий	одна шкала ФС = 3 або за 3—4 шкалами ФС = 2
3,5 — помірно виражена слабкість або монопарез, атаксія, або їх комбінація, залишається амбулаторним	одна ФС = 3 і одна-дві ФС = 2, або дві шкали ФС = 3, або п'ять ФС = 2
4,0 — відносно виражена слабкість, до 12 годин на день може перебувати у вертикальному стані, залишається амбулаторним, хворий себе обслуговує, може пройти без допомоги і відпочинку 500 м	одна ФС = 4 і решта 0 або 1, або менш тяжкі комбінації

Продовження табл.

EDSS	Зв'язок зі шкалами ФС
4,5 — потрібна мінімальна допомога, може працювати повний день, пройти без допомоги і відпочинку 300 м	одна ФС = 4, в решті — більш тяжкі комбінації, ніж в EDSS = 4,0
5,0 — може пройти без допомоги і відпочинку 200 м, працювати повний день важко	одна ФС = 5, решта 0 або 1, або інші комбінації тяжче ніж в EDSS = 4,5
5,5 — може пройти без допомоги і відпочинку 100 м, не може працювати повний день	Далі враховують тільки вид підтримки і дистанцію ходьби
6,0 — непостійна або однобічна підтримка при ходьбі на відстань 100 м	
6,5 — постійна підтримка з двох боків для ходьби на 20 м без відпочинку	
7,0 — не може пройти 5 м з допомогою, тільки в кріслі-візку, але сам пересувається в ній весь день	
7,5 — не може ходити, потрібна допомога при пересуванні в кріслі-візку, не може бути в ній весь день	
8,0 — обмежений ліжком або кріслом, себе обслуговує за допомогою рук	
8,5 — обмежений ліжком або кріслом, самообслуговування можливо частково завдяки відносно збереженій функції рук	
9,0 — пацієнт прикутий до ліжка, потребує стороннього догляду, може ковтати і говорити	
9,5 — повністю безпорадний, порушені мовлення і ковтання	
10,0 — смерть від РС	

Додаток 5

Нейровізуалізаційне обстеження — магнітно-резонансна томографія

Під час діагностичного дослідження обов'язково проводять МРТ головного мозку з контрастуванням за стандартизованим протоколом. МРТ бажано виконувати, використовуючи високопольне обладнання (1,5 Тл), хоча прийнятним є й середньопольне (1,0 Тл).

Якщо є потреба, згідно з клінічною картиною, виконують МРТ спинного мозку та/або МРТ орбіт.

МРТ спинного мозку слід виконати в разі його клінічно передбачуваної залученості та/або коли результати МРТ головного мозку не є переконливими.

Для підтвердження діагнозу неврити зорового нерва немає потреби в проведенні МРТ орбіт; її проведення рекомендовано тільки в атипових випадках.

Стандартизований протокол для традиційної МРТ у діагностичному обстеженні має в своєму складі такі

послідовності: аксіальні T1 до та після введення контрасту, аксіальні T2 і PD (або T2-FLAIR) і сагітальні 2D або ізотропні 3D T2-FLAIR.

Стандартизований протокол для МРТ спинного мозку у діагностичному обстеженні має в своєму складі такі послідовності: сагітальні T2 і PD (або STIR), T1 після введення контрасту (якщо є T2 осередки), в разі потреби — аксіальні T2 та постконтрастні T1.

Діагностичні критерії МакДональда варто застосовувати тільки тоді, коли осередки ураження, які виявлені на МРТ, належать до типу, який спостерігається при РС.

Контрастні засоби, що містять гадоліній, треба вводити відповідно до рекомендацій, встановлених органами охорони здоров'я.

Додаток 6

Диференціальна діагностика розсіяного склерозу

У багатьох випадках, особливо на початку розвитку патологічного процесу, при неоднозначних результатах клінічного і лабораторно-інструментального обстеження треба проводити диференціальну діагностику РС з іншими захворюваннями.

Діагностування оптиконеїромієліту має здійснювати відповідний спеціаліст, ґрунтуючись на затверджених на сьогодні критеріях діагностики.

Нейроборреліоз (хвороба Лайма) — провідним клінічним симптомом є спастичні пара- і тетрапарези, атаксія, екстрапірамідні розлади, когнітивні порушення, парези черепних нервів, переважно вестибулокохлеарного. Безперечним у диференціальній діагностиці

є епіданамнез з фактів укусу кліща і утворення ерітеми на шкірі. Під час дослідження на МРТ у хворих виявляють перивентрикулярні осередкові зміни, схожі на РС. Критерієм у встановленні діагнозу є виявлення запальних змін в СМР у вигляді лімфоцитарного плеоцитозу, підвищення рівня білка з виявленням IgM та IgG до боррелії. Також можливо поліорганне ураження суглобів, серця, очей.

Антифосфоліпідний синдром (АФС) — клініко-імунологічний симптомокомплекс, який охоплює рецидивні венозні і артеріальні тромбози. При АФС розвивається ураження центральної і периферичної нервової системи. Незважаючи на те, що основними

неврологічними проявами при АФС є цереброваскулярна патологія, новітні дослідження вказують на наявний «синдром РС» при цьому захворюванні. Часто при АФС на МРТ виявляють гіперінтенсивні в Т2-режимі осередки в перивентрикулярних ділянках, в зоні моста, мозочка. Але частіше виявляють ознаки гідроцефалії, локалізацію осередків в лобній ділянці та їх великі розміри. На відміну від РС, виявляють більший титр антитіл до кардіоліпіну G та клінічні ознаки вазоспастичного синдрому, суглобового синдрому, наявні тромбози та акушерсько-гінекологічна патологія (звичне невиношування вагітності).

Системні васкуліти (синдром Шагренна, ревматизм, вузликовий периартеріїт, системний червоний вовчак). Васкуліт — це патологічний процес, що характеризується запаленням і некрозом стінки судин, що призводить до ішемічних змін органів і тканин. При системних васкулітах спостерігаються різноманітні неврологічні та психічні симптоми (полінейропатія, мієлопатія, епілептиформний синдром, синдром осередкового ураження білої речовини перивентрикулярної локалізації і стовбура мозку, деменція, депресія, хорея, вегетативні порушення).

Для диференціальної діагностики важливо визначення антикардіоліпінових антитіл, антитіл до нативної ДНК, якщо є потреба — церебральна ангіографія, біопсія. РС відрізняє від системних васкулітів те, що немає системного ураження судин нервової системи, внутрішніх органів і периферичних судин. При синдромі Шагренна — позитивний тест Квейма, підвищений рівень ангіотензин-перетворювального ферменту в сироватці і СМР, біопсія доступного осередку.

Мальформація Арнольда — **Кіарі** спостерігається у дорослих і характеризується симптомами підвищеного внутрішньочерепного тиску, прогресуванням мозочкової атаксії, явищами синингомелії і комбінацією ураження каудальної групи черепно-мозкових нервів, мозочка, довгастого і спинного мозку. Спостерігається перманентний перебіг захворювання з поступовим розвитком через декілька років спастичного парепарезу. Встановлення діагнозу полегшується за допомогою МРТ. Візуалізуються ураження краніоцеребральної ділянки, немає ураження білої речовини головного мозку.

СНІД: ураження ЦНС є досить частим при ВІЛ-інфекції. Зазвичай воно настає на пізніх стадіях, хоча в 10 % випадків неврологічні симптоми є першими проявами хвороби. Спостерігається такий симптомокомплекс: ВІЛ-асоційована деменція, мієлопатія та мінімальні рухові розлади.

СНІД-енцефалопатія полягає в генералізованій атрофії з розширенням шлуночків і кіркових борозен. Прогресування мультифокальної енцефалопатії призводить до утворення осередків, які є тільки в білій речовині і поширюються на U-образні волокна. Накопичення контрастної речовини зазвичай немає, але бувають винятки. Антитіла до ВІЛ виявляються у 95 % інфікованих на ранніх стадіях і у 50 % — в більш пізні терміни, на стадії СНІД. Тест має високу чутливість і відносно малу специфічність — дає до 5 % хибнопозитивних результатів.

Церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією (синдром CADASIL) характеризується частими інсультподібними нападами, які закінчуються підкорковою деменцією. Пов'язаний з хромосомою 19q12 і виникає у віці 30—50 років. На МРТ виявляють ураження білої речовини підкоркових зон, що нагадують бляшки РС. Діагноз встановлюють на підставі типового клінічного перебігу, результатів нейрорадіологічних досліджень та артеріопатичних уражень.

Саркоїдоз уражає ЦНС в 5 % випадків. У разі початку захворювання з неврологічних проявів, як це буває в 6 % випадків, діагностика є дуже складною. В перебігу можливі як загострення, так і часткові та повні ремісії. Дуже важливим симптомом є неврит зорового нерва, що характеризується затуманенням зором, боєм в очах і часто є єдиним неврологічним проявом. Рецидивні паралічі мимічних м'язів і бульбарні паралічі зазвичай тривають від декількох тижнів до декількох місяців. Також описані випадки прогресування спастичного парепарезу внаслідок компресії, ішемії і паренхіматозного ураження спинного мозку при саркоїдозі. Дослідження ліквору у цих пацієнтів виявляє місцевий синтез олігоклонального IgG.

Гострий розсіяний енцефаломієліт належить до демієлінізуючих розладів ЦНС. На відміну від РС, це монофазна хвороба, якій передують чи часто супроводжує вірусна інфекція. МРТ виявляє багатоосередкові асиметричні ураження білої речовини головного мозку. Розпочинається гостро, полісимптомно. Може супроводжуватися головним боєм та загальномозковими розладами. Під час дослідження ліквору виявляється білково-клітинна дисоціація, помірний плеоцитоз. Остаточним в диференціальній діагностиці є спостереження за перебігом захворювання і МРТ-картиною.

Фунікулярний мієлоз виникає внаслідок дефіциту вітаміну B₁₂. Демієлінізація спинного мозку з симетричним ураженням бічних і задніх канатиків є основною характерною рисою цього процесу. Хоча в процесі діагностики слід зважати чи є шлункова ахлоргідрія, мегалобластна і макроцитарна анемія, основним методом остаточної верифікації є зміни рівня вітаміну B₁₂ в сироватці крові. Найкращим методом на функціональний дефіцит B₁₂ є рівень гомоцистеїну сироватки крові.

Мітохондріальні енцефалопатії

Якщо є ця патологія, уражаються як м'язи, так і нервова система. В клініці спостерігаються інсультподібні епізоди (синдром MELAS — мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультподібні епізоди) та міоклонус-епілепсія з ураженням смугастих м'язових волокон. Клінічно спостерігаються зовнішня офтальмоплегія, прогресування птозу, слабкість в проксимальних відділах кінцівок та генералізовані тоніко-клонічні судоми. Під час МРТ виявляються гіперінтенсивні осередки в корі великих півкуль, мозочку. Для диференціальної діагностики важливо визначення лактату і пірувату в плазмі і СМР, визначення мутацій мітохондріальної ДНК, біопсія скелетних м'язів для виявлення мітохондріальних розладів.

Додаток 7

Рекомендації щодо лікування метилпреднізолоном

Лікування рецидиву РС метилпреднізолоном має призначати фахівець з досвідом ведення подібних пацієнтів, тому що не всі рецидиви потребують такого лікування.

Метилпреднізолон скорочує тривалість рецидиву, але не впливає на його наслідки.

Обов'язкові дії:

1. Для лікування загострення РС та КІС призначають пульс-терапію метилпреднізолоном 1 г на добу в/в протягом 3—5 днів.

2. У пацієнтів з РС та КІС з атакою, що інвалідизує, **не рекомендовано лікування метилпреднізолоном.**

3. До початку терапії глюкокортикостероїдами слід визначити рівень глюкози в крові та сечі, калію та натрію в сироватці крові; якщо є в анамнезі виразка та диспепсія, провести езофагогастродуоденоскопію (з метою запобігання шлунково-кишкової кровотечі), виміряти артеріальний тиск, пульс, температуру тіла. Терапію метилпреднізолоном треба проводити до 12:00 дня з профілактикою можливих побічних дій.

4. Обговоріть з пацієнтом переваги та ризики лікування метилпреднізолоном, беручи до уваги вплив рецидиву на здатність пацієнта виконувати повсякденні дії та на його загальне самопочуття.

5. Поясніть пацієнту та членам його родини або опікуну потенційні ускладнення й побічні дії застосування метилпреднізолону у високих дозах (депресія, сплутаність свідомості, збудження тощо) і погіршення показників рівня глюкози в крові у людей з цукровим діабетом.

6. Поясніть пацієнту та членам його родини або опікуну, що рецидив РС може мати короткостроковий вплив на когнітивні функції.

7. Призначте омепразол або пантопразол до або під час прийняття їжі (запивати водою), протягом п'яти днів лікування метилпреднізолоном з метою попередження ульцерогенного ефекту останнього.

8. Для профілактики ускладнень на час терапії метилпреднізолоном пацієнтові призначають препарати для захисту слизової оболонки шлунка (ранітидин, омепразол та ін.), дієту, збагачену калієм (курага, родзинки, горіхи кедрові, мигдаль, арахіс, картопля в мундірі) та/або препарати калію (магнію аспарагінат + калію аспарагінат).

9. Для лікування найскладніших гострих рецидивів РС, які резистентні до стандартних методів лікування, або якщо є часті рецидиви (частіше ніж два на рік) своєчасно скерувати пацієнта до високоспеціалізованого центру, що надає третинну медичну допомогу.

10. Не видавати пацієнтам з РС запас метилпреднізолону для самостійного лікування вдома ймовірних майбутніх рецидивів.

11. Лікування соматичних станів здійснюють згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Бажані дії:

Надати пацієнтам з РС та КІС та членам їхньої родини або особам, які доглядають за пацієнтами, інформацію про побічні дії застосування метилпреднізолону у високих дозах, яку вони можуть забрати з собою, та у прийнятному для них форматі.

Додаток 8

Особливості переведення хворого на розсіяний склероз на терапію іншим препаратом патогенетичної терапії

Загальні критерії переведення:

— при непереносимості препарату (включно з обтяжливими способами введення);

— при активності захворювання:

1) активність хвороби — клінічні рецидиви;

2) МРТ-активність — доповнення до оцінки активності захворювання: більше ніж один новий Gd+-осередок на T1-зз та/або 2 нових або збільшених у розмірах осередки на T2-зз протягом року;

— на фоні достатньо довгого лікування повною мірою реєструється один або більше рецидивів, два або більше нових уражень на МРТ, або підвищення інвалідизації під час огляду пацієнта через рік застосування терапії препаратами, що модифікують перебіг хвороби;

— у разі, коли побічні дії ліків впливають на прихильність пацієнта до лікування.

Треба інформувати пацієнтів з РС, які розглядають приймання фінголімоду, окрелізумабу про ризик ПМЛ, пов'язаний з цими препаратами.

Попереджати пацієнтів, що нові препарати ХМТ без довгострокових даних про безпеку мають невизначений ризик малігнізації та інфікування для людей із РС, які починають приймати або застосовують їх.

Переведення з препаратів низькодозного інтерферону бета на високкодозний інтерферон бета можна розпочинати одразу після припинення застосування низькодозного інтерферону бета, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

Переведення на терапію терифлуномідом з препаратів інтерферону бета або глатирамеру ацетат можна розпочинати одразу після припинення застосування інтерферону бета або глатирамеру ацетат, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

Переведення з терапії терифлуномідом на препарати інтерферону бета або глатирамеру ацетат можна розпочинати одразу після припинення застосування терифлуноміду, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

Переведення на терапію диметилфумаратом з препаратів інтерферону бета або глатирамеру ацетат можна розпочинати одразу після припинення застосування інтерферону бета або глатирамеру ацетат, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему.

Переведення з терапії диметилфумаратом: якщо активність хвороби зберігається через 6—12 місяців від початку лікування, слід подумати про заміну терапії з переведенням на інший, ефективніший препарат, щоб уникнути прогресування хвороби. У таких випадках недоцільно застосовувати всі доступні препарати ХМТ першої лінії, а рекомендовано переведення на препарати ХМТ другої лінії.

Переведення на терапію фінголімодом:

— до початку терапії фінголімодом рекомендується досліджувати імунний статус, тобто провести аналіз крові з визначенням Т-лімфоцитів (CD4, CD8), В-клітин (CD19). Зміни показників імунного статусу (цитопенія) мають бути усунуті до початку приймання фінголімоду.

— *переведення з препаратів інтерферону бета або глатирамеру ацетат* на фінголімод можна розпочинати одразу після припинення застосування, якщо немає відхилень, пов'язаних з ефектом попередньої терапії на імунну систему, наприклад, нейтропенії. Якщо є порушення, терапію фінголімодом починають тільки після їх усунення;

— не треба розпочинати терапію фінголімодом протягом 2—3 місяців після закінчення терапії наталізумабом;

— *переведення з терифлуноміду* на фінголімод. До початку терапії фінголімодом рекомендується процедура прискореної елімінації терифлуноміду, або ж альтернатива — період вимивання не менше як 3,5 місяці.

— *переведення з імуносупресивної терапії мітоксантроном* на фінголімод. Період очікування до початку терапії фінголімодом повинен становити не менше ніж 6 місяців.

Переведення з терапії фінголімодом

Основний ризик при переведенні пацієнта з фінголімоду на інші препарати ХМТ може бути пов'язаний з розвитком інфекційних захворювань на фоні лімфопенії, зумовленої механізмом дії фінголімоду, а також з відновленням високої активності захворювання в період очікування відновлення нормальних показників лімфоцитів. Незважаючи на період напіввиведення фінголімоду, що становить 6—9 днів, треба брати до уваги, що кількість лімфоцитів відновлюється до нормальних величин протягом 1—2 місяців після припинення лікування, хоча можлива і триваліша лімфопенія. Ризик наростання активності РС після відміни фінголімоду підвищується приблизно до 2—4 місяців:

— *переведення з фінголімоду на інтерферон бета або глатирамеру ацетат*. Рекомендовано витримувати мінімальний 4-тижневий період очікування та для виключення лімфопенії провести загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;

— *переведення з фінголімоду на терифлуномід*. Рекомендовано дотримуватися 6-тижневого часового інтервалу після відміни фінголімоду для елімінації з організму перш ніж почати терапію препаратом терифлуномід. Це зумовлено потребою запобігти поєднаного впливу препаратів на імунну систему. Перед початком терапії терифлуномідом треба переконатися в тому, що рівень лімфоцитів в крові у пацієнта відновився до нормальних величин.

— *переведення з фінголімоду на окрелізумаб:*

1) швидке переведення (високий ризик у разі виявлення персистентної лімфопенії) — початок терапії може бути до нормалізації лімфоцитів, з високим ризиком активації процесу демієлінізації;

2) період «відмивання». Швидке переведення (середній ризик, переважно завдяки відновленню активності процесу демієлінізації) — через 6—12 місяців після нормалізації рівня лімфоцитів;

3) метод бриджингу (низький ризик, переважно у зв'язку з нижчою ефективністю проміжного препарату та призначення окрелізумабу після нього):

— переведення через проміжний препарат ХМТ першої лінії на період 3—12 місяців;

— терапію окрелізумабом починають після нормалізації рівня лімфоцитів;

— *переведення з фінголімоду на мітоксантрон*: рекомендовано витримувати мінімум 6—8-тижневий період очікування та досліджувати імунний статус (підрахунок лейкоцитарної формули CD4, CD8 та CD19).

Переведення на терапію окрелізумабом:

— *переведення з препаратів першої лінії інтерферону бета, глатирамеру ацетат* на окрелізумаб відбувається без періоду «відмивання»;

— треба переконатися, що немає протипоказань та відхилень в результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить менш ніж 1000 кл/мкл, або $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника;

— період скринінгу становить не більше ніж 4 тижні.

Переведення з терифлуноміду на окрелізумаб.

Час очікування перед призначенням окрелізумабу повинен становити не менш як 4 тижні:

— треба переконатися, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить < 1000 кл/мкл або $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника;

— обов'язковим є прискорена елімінація із застосуванням холестираміну або активованого вугілля.

Переведення з диметилфумарату на окрелізумаб.

Час очікування перед призначенням окрелізумабу повинен становити не менш як 4 тижні:

— треба переконатися, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить < 1000 кл/мкл або $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника.

Переведення з мітоксантрону на окрелізумаб:

— кумулятивна доза мітоксантрону — $80 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла та більше ($120 \text{ мг}/\text{м}^2$)

Індукційний вплив мітоксантрону триває тривалий час після інфузії. Застосування цього препарату обмежують серйозні небажані явища — кардіотоксичність (12 % випадків) і гостра мієлоїдна лейкемія (0,8 % випадків, ризик підвищений при кумулятивній дозі більше ніж $70 \text{ мг}/\text{м}^2$);

— якщо кумулятивна доза мітоксантрону більше ніж $80 \text{ мг}/\text{м}^2$ — моніторинг протягом 5 років;

— якщо кумулятивна доза мітоксантрону менш ніж $80 \text{ мг}/\text{м}^2$ — період очікування для переведення на окрелізумаб — 12 місяців.

Переведення на терапію алемтузумабом:

— переведення з препаратів першої лінії: інтерферони бета, глатирамеру ацетат на алемтузумаб відбувається без періоду «відмивання»: треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів;

— переведення з терифлуноміду на алемтузумаб:

— час очікування перед призначенням алемтузумабу повинен становити не менш як 4 тижні:

— треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів. Якщо лімфопенія становить < 1000 кл/мкл або $1,0 \cdot 10^9$ /л, доцільно утриматись від початку терапії до нормалізації цього показника;

— обов'язковим є прискорена елімінація із застосуванням холестираміну або активованого вугілля;

— переведення з диметилфумарату на алемтузумаб: час очікування перед призначенням алемтузумабу повинен становити від 4 тижнів: треба переконатись, що немає протипоказань та відхилень у результатах лабораторних аналізів.

— переведення з фінголімоду на алемтузумаб:

— негайне переведення (високий ризик, в разі персистентної лімфопенії). Призначення препарату алемтузумаб відбувається до відновлення абсолютної кількості лімфоцитів до референтних величин;

— період «відмивання» (середній ризик — переважно, зважаючи на відновлення активності РС). У разі вираженої лімфопенії терапію препаратом алемтузумаб слід починати через 2—6 місяців, але не раніше відновлення абсолютної кількості лімфоцитів до > 1000 кл/мкл, або $1,0 \cdot 10^9$ /л;

— при високому ризикі відновлення активності РС після припинення терапії препаратом фінголімод може бути обраний метод бриджингу (низький ризик — переважно через нижчу ефективність проміжного препарату і призначення алемтузумабу після цього препарату). Після припинення терапії фінголімодом пацієнту призначають один з препаратів ХМТ першої лінії на 3—12 місяців, після чого оцінюють абсолютну кількість лімфоцитів. Терапію алемтузумабом може бути розпочато після досягнення референтних величин лімфоцитів.

Переведення з імуносупресивної терапії на алемтузумаб:

Варіант 1: негайне переведення (високий ризик ПМЛ, можлива маніфестація асимптоматичної ПМЛ після імуносупресії). Після припинення імуносупре-

сивної терапії виконують МРТ головного мозку. У разі підозри на асимптоматичний розвиток ПМЛ за даними МРТ, рекомендовано виконати люмбальну пункцію, з метою проведення полімеразної ланцюгової реакції для визначення ДНК JC-вірусу. Якщо немає ПМЛ, проводять перший курс препаратом алемтузумаб.

Варіант 2: період очікування після припинення терапії імуносупресивним препаратом і перед призначенням препарату алемтузумаб становить від 3 до 6 місяців (середній ризик — переважно, з огляду на ребаунд-ефект — *rebound*). Після припинення терапії імуносупресивним препаратом треба оцінити ризик розвитку ПМЛ. При низькому ризикі рекомендовано розпочати терапію препаратом алемтузумаб через 3 місяці з попереднім обстеженням пацієнта: МРТ головного мозку і всі потрібні аналізи (опціонально — полімеразна ланцюгова реакція СМР для визначення ДНК JC-вірусу в разі підозри на асимптоматичну ПМЛ). У випадках високого ризикі розвитку ПМЛ інтервал збільшують до 6 місяців, також з проведенням попереднього обстеження.

Варіант 3: при високому ризикі відновлення активності РС після припинення імуносупресивної терапії може бути обраний метод бриджингу (низький ризик — переважно, з огляду на нижчу ефективність проміжного препарату і призначення алемтузумабу після цього препарату). Для зниження ризикі ребаунд-ефекту проводять прискорене виведення імуносупресивного препарату протягом 4 тижнів, після чого пацієнтові призначають один з таблетованих препаратів ХМТ (терифлуномід, диметилфумарат, фінголімод) на 6—12 місяців. Призначення інтерферонів бета і глатирамеру ацетату не показали своєї ефективності в запобіганні ребаунд-ефекту. Перед призначенням таблетованої ХМТ також проводять усі потрібні аналізи і МРТ головного мозку. Протягом цього часу пацієнт перебуває під спостереженням лікаря, зокрема з метою запобігання розвитку ПМЛ. У разі виявлення осередків на МРТ, які можна розцінити як осередки ПМЛ, пацієнту рекомендовано провести полімеразну ланцюгову реакцію СМР з метою визначення ДНК JC-вірусу. Далі таблетований препарат відмінюють, в разі потреби проводять процес прискореної елімінації препарату (терифлуномід) або очікують відновлення кількості лімфоцитів до нормальних величин (диметилфумарат, фінголімод) протягом 3—4 тижнів. Виконують МРТ головного мозку, після чого пацієнтові може бути призначений препарат алемтузумаб.

Додаток 9**Особливості застосування препаратів хворобо-модифікуючої терапії та корекція небажаних явищ**

Спостереження за хворими, які отримують препарат імуномодулювальної терапії, що змінює перебіг РС, передбачає оцінку небажаних явищ (НЯ). Оцінюють як клінічні прояви, так і лабораторні показники. Клінічні НЯ можуть розвинути безпосередньо після приймання препарату або найближчим часом. Лабораторні дані оцінюють перед призначенням препаратів. Надалі

огляд і лабораторний контроль проводять не пізніше, ніж за місяць від початку лікування. Далі протягом першого року контроль проводять кожні 3 місяці, в подальшому — один раз на пів року. Якщо є НЯ легкої та середньої тяжкості, надають рекомендації щодо їх зменшення, якщо є потреба — проводять консультацію фахівців за профілем НЯ. У разі тяжких НЯ потрібна

термінова відміна препарату, негайна консультація лікаря-невролога — фахівця з РС, а якщо буде потреба — скерування до стаціонару, спеціалізованого з РС.

Інтерферони бета, глатирамеру ацетат

Протипоказання для терапії інтерферонами:

— тяжкі депресивні розлади та/або суїцидальні думки в анамнезі;

— захворювання печінки в стадії декомпенсації;

— епілепсія (яка адекватно не контролюється);

— вагітність і годування груддю;

— підвищена чутливість до природного або рекомбінантного інтерферону бета, або людського альбуміну в анамнезі;

— з обережністю слід застосовувати інтерферони бета при тяжкій патології серця (виражена серцева недостатність, кардіоміопатія), моноклональній гаммапатії, анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії.

Протипоказання для терапії глатирамеру ацетатом:

— підвищена чутливість до глатирамеру ацетату або манітолу;

— вагітність і годування груддю;

— панічні атаки.

До початку та під час терапії інтерферонами та глатирамеру ацетатом треба провести:

— ретельне збирання анамнезу та клінічне обстеження на можливі протипоказання (до початку терапії);

— клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;

— визначити показники функції печінки (АСТ, АЛТ, ГГТ, білірубін);

— С-реактивний білок;

— серологічне дослідження на гепатит В та С і на ВІЛ;

— тест на вагітність для жінок;

— МРТ, не раніше ніж за 3 місяці (до початку терапії) та кожні 6 місяців протягом терапії;

— при підозрі на туберкульоз — квантифероновий тест на туберкульоз і рентген грудної клітки (до початку терапії).

Найчастіше під час використання препаратів імунотропної терапії — інтерферону бета (1a та 1b) та глатирамеру ацетат виникають:

— місцеві реакції (почервоніння та набряк, свербіж, ущільнення, дискомфорт, крововилив, ліпоатрофія, некроз);

— грипоподібний синдром (переважно — при прийманні інтерферонів).

Для зменшення вираженості побічних реакцій пропонується:

— титрування дози при призначенні препарату;

— використання автоінжекторів;

— для пацієнтів, що працюють — починати терапію перед вихідним днем.

Для запобігання розвитку побічних шкірних реакцій під час застосування інтерферону бета (1a та 1b) та глатирамеру ацетату потрібно:

— ротація місць ін'єкцій;

— в усіх випадках появи місцевих реакцій — проконтролювати техніку ін'єкцій;

— при зберіганні препарату в холодильнику — перед ін'єкцією витримати препарат при кімнатній температурі протягом 20—30 хвилин.

При почервонінні та набряку:

— симптоми тривають менше ніж 24 години — прикласти охолоджуючий гель-пакет до місця ін'єкції, але не довше ніж на 2—3 хвилини; змінити глибину ін'єкції, використовувати автоінжектор;

— симптоми тривають більше ніж 24 години після ін'єкції — нанести на ділянку ін'єкції протизапальний крем або заспокійливий гель, не можна вводити препарат в місце подразнення, поки симптоми не зникнуть, також потрібно, щоб тканина одягу не прилягала щільно до місця ін'єкції й не спричиняла подразнення його;

— при появі кров'яних або інших виділень з місця ін'єкції треба проконсультуватися з лікарем для виключення можливого інфікування.

При свербінні в місцях ін'єкцій:

— прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;

— використовувати автоінжектор;

— приймати антигістамінний препарат для полегшення симптомів;

— переконатися, що одяг сидить вільно і не пошкоджує місце ін'єкції.

При ущільненні в місцях ін'єкцій:

— прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;

— проводити легкий масаж місця ін'єкції після зникнення ознак запалення;

— використовувати автоінжектор.

При дискомфорті:

— прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;

— змінити глибину ін'єкції при використанні автоінжектора;

— використовувати автоінжектор, якщо раніше препарат вводили вручну.

При крововиливах:

— прикласти після ін'єкції охолоджуючий гель-пакет на 2—3 хвилини;

— зменшити натискання на автоінжектор;

— використовувати ручне введення препарату.

При ліпоатрофії: уникати введення препарату в ділянку змін.

При місцевих некрозах і виразках:

— консультація хірурга;

— уникати введення препарату в ділянку змін;

— в разі появи у пацієнта багатьох місць некрозу слід розглянути можливість заміни препарату.

Найпоширенішою загальною реакцією на введення інтерферонів є **грипоподібний синдром**, який встановлюють, якщо є, щонайменше, два з таких небажаних проявів: підвищення температури тіла, озноб, біль у м'язах, біль у суглобах, пітливість, втома, що різко збільшується після ін'єкції.

Найбільш виправданими способами його корекції є:

— виконання ін'єкцій на ніч або у вечірній час;

— приймання жарознижуючих препаратів за 30 хвилин до ін'єкції та/або після (парацетамол або ібупрофен), можливе повторне приймання через

4 години після першої дози, однак, слід пам'ятати про ризик гепатотоксичності цих препаратів;

— зменшення дози інтерферону до 75—50 % від повної дози на 2—4 тижні з подальшим прийманням парацетамолу або ібупрофену.

Терифлуномід

Протипоказання до проведення терапії терифлуномідом:

— підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин;

— вік до 18 років;

— вагітність; перед початком терапії терифлуномідом треба виключити вагітність;

— годування груддю;

— жінки зі збереженим дітородним потенціалом, які не використовують надійні методи контрацепції і при плазмовій концентрації терифлуноміду вище ніж 0,02 мг/л;

— тяжкий імунodefіцитний стан (наприклад, СНІД);

— тяжке порушення кістково-мозкового кровотворення, включно з клінічно значущою анемією, лейкопенією, нейтропенією або тромбоцитопенією.

— тяжка ниркова недостатність, що потребує проведення гемодіалізу;

— тяжка форма печінкової недостатності — клас С за шкалою Чайлд — П'ю (Child-Pugh);

— тяжкі активні інфекції;

— тяжка гіпопротеїнемія;

— дефіцит лактази, непереносимість галактози, глюкозо-галактозна мальабсорбція.

До початку терапії:

— збирання анамнезу основного захворювання, попередньої терапії та перенесених супутніх захворювань, зокрема інфекційних і онкологічних;

— клінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, серологічні дослідження крові на ВІЛ-інфекції, вірусні гепатити В і С. Пацієнти з активними гострими та хронічними інфекціями не повинні починати приймання терифлуноміду до повного одужання;

— для виключення латентної туберкульозної інфекції потрібно проведення квантиферонового тесту (при недоступності квантиферонового тесту — виконання проби Манту і флюорографії органів грудної клітки). При підозрі на туберкульозну інфекцію — консультація лікаря-фтизіатра для прийняття рішення про можливість початку приймання препарату;

— контролювати артеріальний тиск перед початком лікування. Консультація лікаря-кардіолога для виключення артеріальної гіпертензії та розгляду можливості початку терапії терифлуномідом. Якщо пацієнт страждає на артеріальну гіпертензію, від терапії терифлуномідом краще утриматися;

— біохімічний аналіз крові з обов'язковим дослідженням рівня печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ), рівня загального білірубину. Терифлуномід протипоказаний пацієнтам з печінковою недостатністю тяжкого ступеня;

— в межах 4-х тижнів до запланованої дати початку приймання терифлуноміду треба виконати тест

на вагітність. Жінкам дітородного віку перед початком лікування слід оцінити можливий потенційний ризик для плода і використовувати ефективні засоби контрацепції.

Під час терапії:

— огляд лікаря-невролога — спеціаліста з РС перші 6 місяців — кожні 3 місяці, потім один раз на 6 місяців;

— тест на вагітність — щомісяця. У разі затримки менструації на тлі приймання терифлуноміду треба терміново інформувати про це лікаря та виконати тест на вагітність. У разі позитивного результату лікар повинен обговорити з пацієнткою всі ризики, пов'язані з вагітністю, рекомендувати проведення прискореного виведення препарату. У разі якщо після проведення процедури прискореної елімінації концентрація терифлуноміду у плазмі крові перевищує 0,02 мг/л, рекомендується повторно виконати процедуру прискореної елімінації;

— аналізи на АЛТ і АСТ проводити перші 6 місяців не рідше як один раз на місяць, згодом — кожні 8 тижнів. Для АЛТ допустимим вважається підвищення рівня, кратне 2—3 від верхньої межі норми, при цьому моніторинг треба проводити щотижня. Терапію терифлуномідом треба припинити, якщо є підозра на ураження печінки;

— періодично проводити вимірювання артеріального тиску. В разі його підвищення потрібна консультація лікаря-кардіолога і підбір відповідної антигіпертензивної терапії;

— на початку терапії перші два місяці доцільно щомісяця проводити моніторинг загального клінічного аналізу крові. У разі виявлення гематологічних реакцій, включно з панцитопенією, лейкопенією або тромбоцитопенією, терапію препаратом слід припинити і провести процедуру прискореної елімінації;

— при появі симптомів інфекції треба призначити протиінфекційну терапію за показаннями і обов'язково провести загальний клінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів;

— при можливій появі симптомів периферичної нейропатії (полінейропатії і мононейропатії) скерувати пацієнта на електронейроміографію;

— на фоні терапії терифлуномідом застосування живих ослаблених вакцин протипоказано;

— для виключення туберкульозної інфекції проводити консультацію лікаря-фтизіатра один раз на рік;

— МРТ головного мозку з контрастуванням — один раз на рік;

— у разі процедури прискореної елімінації після її проведення потрібна консультація лікаря-гастроентеролога.

Диметилфумарат

Протипоказання до проведення терапії диметилфумаратом:

— гіперчутливість до діючої речовини або якої-небудь з допоміжних речовин;

— вік до 18 років;

— рівень лімфоцитів нижче ніж $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$;

— тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну).

До початку терапії:

- збирання анамнезу захворювання, попередньої терапії та перенесених супутніх захворювань, зокрема інфекційних і онкологічних;
- інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції;
- клінічний аналіз крові;
- біохімічний аналіз крові;
- дослідження на ВІЛ-інфекцію;
- дослідження на вірусні гепатити В і С;
- загальний аналіз сечі за 4 тижні до початку терапії;
- з метою виключення латентної туберкульозної інфекції — виконання квантиферон-тесту. При недоступності квантиферон-тесту можливе виконання проби Манту і рентгенографії органів грудної клітки. Пацієнтам, які мають латентну туберкульозну інфекцію, а також при підозрі на неї рекомендована консультація лікаря-фтизіатра для прийняття рішення про можливість початку терапії диметилфумаратом;
- пацієнти з гострими інфекціями і загостреннями хронічних інфекцій не повинні починати приймання диметилфумарату;
- консультація лікаря-гастроентеролога з метою виключення загострення хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, якщо буде потреба — проведення гастроскопії;
- МРТ головного мозку з контрастуванням за 3 місяці до початку терапії (а також в разі підозри на розвиток ПМЛ);
- жінкам дітородного віку треба дотримуватися адекватної контрацепції протягом усього періоду лікування.

Під час терапії:

- огляд лікаря-невролога — фахівця з РС через місяць від початку терапії, потім — через 2 місяці та далі — кожні 3 місяці;
 - у разі реєстрації факту вагітності — негайне припинення терапії диметилфумаратом;
 - клінічний аналіз крові через місяць після терапії, потім — через 2 місяці, потім — кожні 3 місяці. При рівні лімфоцитів менше ніж $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ — клінічний аналіз крові щомісяця;
 - в перші два місяці терапії можлива транзиторна еозинфілія. При розвитку лімфопенії 3-го ступеня токсичності (менше ніж $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) терапію диметилфумаратом слід негайно припинити і проводити моніторинг цього показника до його відновлення (в середньому — 3—4 місяці);
 - біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, білірубін, азот сечовини, креатинін) — кожні 3 місяці.
- Необхідність перерви в терапії диметилфумаратом слід розглядати в разі підтвердженого підвищення активності печінкових ферментів більш ніж в 3 рази вище верхньої межі норми; до нормалізації показників і встановлення причин:
- аналіз сечі (для виключення протеїнурії, кетонури) — кожні 3 місяці;
 - визначення в крові JC-вірусу;
 - у разі розвитку тяжкого інфекційного захворювання, що супроводжується лімфопенією, слід розглянути необхідність перерви в лікуванні диметилфума-

ратом до повного одужання і нормалізації показників крові;

- застосування живих ослаблених вакцин проти показано на фоні терапії диметилфумаратом;
- корекція гастроінтестинальних порушень (діарея, нудота, блювота, болі в епігастрії) на фоні терапії диметилфумаратом. Рекомендовано приймати препарат з їжею з високим вмістом жирів, збільшити період титрування до приймання повної дози з одного тижня до місяця, якщо буде потреба — використовувати симптоматичну терапію;
- гіперемія шкірних покривів безпосередньо пов'язана з механізмом дії препарату і належить до про-стагландин-опосередкованих, її можна зменшити прийманням аспірину.

Фінголімод

Протипоказання до проведення терапії фінголімодом:

- синдром імунodefіциту.
- підвищений ризик опортуністичних інфекцій, зокрема у пацієнтів із ослабленим імунітетом, які отримують імуносупресивну терапію, або у пацієнтів із ослабленим імунітетом до терапії;
- тяжкі гострі інфекції, активні хронічні інфекції (гепатит, туберкульоз);
- новоутворення;
- тяжкі порушення функції печінки (клас С за Чайлд — П'ю);
- гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату;
- інфаркт міокарда, який стався у період останніх 6 місяців.
- нестабільна стенокардія;
- інсульт;
- транзиторна ішемічна атака;
- декомпенсована серцева недостатність, що потребує госпіталізації;
- серцева недостатність класу III/IV;
- є або була в анамнезі атріовентрикулярна блокада II ступеня типу Мобітц II або атріовентрикулярна блокада III ступеня;
- синдром слабкості синусового вузла (якщо пацієнт не має кардіостимулятора);
- базовий інтервал QTc ≥ 500 мс;
- одночасне застосування з антиаритмічними засобами.

До початку терапії:

- збирання анамнезу захворювання, попередньої терапії та перенесених супутніх захворювань, зокрема інфекційних;
- інформування пацієнта про ймовірні побічні дії;
- клінічний аналіз крові;
- ЕКГ перед прийманням першої дози, щоб виключити брадикардію (частота серцевих скорочень не менш ніж 55 уд./хв) та атріовентрикулярну блокаду;
- біохімічний аналіз крові;
- серологічне дослідження на виявлення антитіл до вірусу вітряної віспи (*Varicella Zoster*) і у разі серонегативності до цього вірусу рекомендувати пацієнтам провести повний курс щеплення від вітряної віспи.

Лікування фінголімодом може бути розпочато не раніше ніж через 4 тижні після вакцинації;

- дослідження на ВІЛ-інфекцію;
- дослідження на вірусні гепатити В і С;
- загальний аналіз сечі — за 4 тижні до початку терапії;

— з метою виключення латентної туберкульозної інфекції — виконання квантиферон-тесту. При недоступності квантиферон-тесту можливе виконання проби Манту і рентгенографії органів грудної клітки. Пацієнтам, які мають латентну туберкульозну інфекцію, а також при підозрі на неї рекомендована консультація лікаря-фтизіатра для прийняття рішення про можливість початку терапії фінголімодом;

— пацієнти з гострими інфекціями і загостреннями хронічних інфекцій не повинні починати приймання препарату;

— офтальмологічне обстеження очного дна з метою виключення макулярного набряку та подальшої оцінки очного дна в динаміці. Таке обстеження є обов'язковим для пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку набряку макули (у пацієнтів з цукровим діабетом або увеїтом в анамнезі);

— дерматологічне дослідження, особливо у пацієнтів з ризиком новоутворень шкіри.

Під час приймання першої дози препарату:

— приймання першої дози здійснюють в стаціонарних умовах з моніторингом стану пацієнта протягом 6 годин після прийняття першої дози фінголімоду;

— щогодинне вимірювання частоти серцевих скорочень та артеріального тиску;

— повторне ЕКГ-дослідження через 6 годин;

— якщо виявлені перелічені нижче ознаки, ЕКГ-моніторинг слід проводити в умовах медичного закладу до їх зникнення:

— частота серцевих скорочень становить менш як 45 уд./хв або найменшу величину за весь період спостереження;

— виявлено атріовентрикулярну блокаду другого ступеня чи вище;

— якщо інтервал QTc $\geq$ 500 мс;

— є симптоматична брадикардія;

— пацієнт з високим ризиком розвитку брадикардії або атріовентрикулярної блокади серця через супутнє захворювання або приймання ліків;

— якщо виникає потреба медикаментозного втручання, слід забезпечити належне лікування та проводити моніторинг протягом ночі та до зникнення симптомів, а також при прийманні другої дози фінголімоду мають бути повторені всі процедури моніторингу як при прийманні першої дози препарату;

— при збереженні частоти серцевих скорочень менш як 45 уд./хв препарат треба відмінити;

— моніторинг першого приймання дози препарату, як і на початку лікування, рекомендується у разі переривання лікування на:

— один день або більше протягом перших двох тижнів лікування;

— більш ніж на 7 днів протягом 3-го і 4-го тижнів лікування;

— більше двох тижнів після місяця лікування.

Моніторинг та обстеження під час терапії фінголімодом:

— загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою проводять на 2-му та 4-му тижні після початку лікування. Надалі лабораторні обстеження слід проводити кожні 3—6 місяців;

— при лімфопенії з кількістю лімфоцитів менше ніж 200/мкл (підтвердженої при повторному обстеженні через два тижні) терапію фінголімодом треба припинити і можна відновити тільки тоді, коли абсолютна кількість лімфоцитів буде вище ніж 600/мкл;

— визначення показників активності печінкових трансаміназ (АСТ, АЛТ, ГГТ) слід проводити через 2 та 4 тижні після початку лікування та надалі — з 3-місячними інтервалами протягом року лікування і потім — періодично;

— у разі збільшення рівнів печінкових трансаміназ вище верхньої межі норми аналізу АСТ, АЛТ, ГГТ, а також білірубіну та лужної фосфатази в сироватці крові слід проводити щотижня. При повторному підтвердженні підвищення рівнів печінкових трансаміназ вище верхньої межі норми лікування фінголімодом слід припинити. Відновлення терапії можливо у разі нормалізації рівнів трансаміназ;

— клінічну неврологічну оцінку для виявлення ймовірних серйозних побічних дій проводять після першого місяця лікування, а потім — раз на 3 місяці;

— МРТ виконують один раз на рік;

— офтальмологічне обстеження очного дна з метою виявлення набряку макули рекомендується провести через 3—4 місяці після початку лікування, а також — у разі виявлення порушень зору, які не пов'язані з невритом зорового нерва, пацієнт має бути оглянутий лікарем-офтальмологом, якщо буде потреба — має бути проведена оптична когерентна томографія;

— у пацієнтів з діабетом та пацієнтів з увеїтом в анамнезі слід проводити регулярне (двічі на рік) обстеження очного дна;

— у разі розвитку макулярного набряку рекомендується відміна препарату. Під час вирішення питання про відновлення терапії після зникнення макулярного набряку слід зважати потенційні переваги та ризики для кожного пацієнта;

— дерматологічне обстеження рекомендується виконувати один раз на рік;

— якщо є порушення функції легень, потрібно обстеження у лікаря-пульмонолога.

Окреліумаб

Протипоказання до проведення терапії окреліумабом:

— гіперчутливість до окреліумабу або будь-якого компонента препарату в анамнезі;

— активний гепатит В;

— вагітність і період грудного вигодовування;

— дитячий вік до 18 років;

— ін'єкційні реакції, які є загрозою для життя, при застосуванні окреліумабу в анамнезі;

Терапія не рекомендована:

— імуносупресивна терапія, яка здійснюється в цей час;

— одночасна терапія інтерферонами або глатирамеру ацетатом;

— вроджений, або набутий імунodefіцит (СНІД або ВІЛ-інфікування, трансплантація органів, променева терапія);

— поточні злoякісні захворювання (при застосуванні окрелізумабу може бути підвищений ризик малігнізації, включно з ризиком розвитку раку молочної залози);

— хронічні інфекції (сифіліс, туберкульоз, гепатит С);

— якщо є протипоказання до проведення МРТ.

Терапія потребує обережності:

— пацієнти із застійною серцевою недостатністю (класи ІІІ і ІV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації з вивчення захворювань серця);

— пацієнти, які отримують імунізацію живими і живими ослабленими вірусними вакцинами;

— пацієнти віком 65 років і старше;

— пацієнти з порушенням функції нирок середнього та важкого ступеня тяжкості (ефективність і безпека застосування окрелізумабу не вивчалися);

— пацієнти з гострим інфекційним захворюванням (або загостренням хронічної інфекції). Застосування окрелізумабу слід відкласти до усунення інфекції.

До початку терапії:

— збирання анамнезу захворювання і даних про попередні імунomodulatory терапію, імуносупресивну терапію;

— інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції;

— загальний клінічний аналіз крові (рівень нейтрофілів не повинен бути менш ніж 1500 кл/мкл, або $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$; рівень лімфоцитів — щонайменше 1000 кл/мкл, або $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$);

— біохімічний аналіз крові з визначенням активності печінкових ферментів, рівня білірубину, креатиніну, сечовини;

— дослідження Т-клітинного імунітету для виключення імунodefіциту (CD4; CD8) (рівень CD4 щонайменше 400 кл/мкл, рівень CD8 щонайменше 250 кл/мкл). При відхиленнях — моніторинг кожні 2—4 тижні до нормалізації;

— тести на ВІЛ-інфекцію;

— тести на гепатит В і С;

— тест на сифіліс;

— тест на вагітність (контрацепція на час терапії у жінок дітородного віку);

— рентгенографія грудної клітки і квантиферон-тест для виключення туберкульозу. Всі дослідження повинні бути виконані не пізніше ніж за 30 днів до початку терапії;

— МРТ головного мозку з обов'язковим контрастним посиленням — за 3 місяці до початку терапії (а також у разі виникнення підозри на розвиток ПМЛ);

— онкологічний скринінг, зокрема на рак молочної залози; якщо буде потреба — консультація онколога-маммолога.

Спосіб застосування та дози:

Рекомендована доза окрелізумабу становить 600 мг кожні 6 місяців у вигляді в/в інфузій. Початкову дозу слід вводити у вигляді двох окремих в/в інфузій: з першою інфузією вводять 300 мг препарату (день 1) і через два тиж-

ні (день 15) — ще 300 мг. Наступну дозу слід вводити через 6 місяців після першої інфузії початкової дози. В подальшому препарат вводять у вигляді одноразової в/в інфузії в дозі 600 мг кожні 6 місяців. Мінімальний інтервал між кожним введенням препарату — 5 місяців.

Моніторинг під час терапії окрелізумабом:

— введення слід проводити під ретельним наглядом досвідченого медичного працівника і якщо є доступ до засобів для надання екстреної допомоги в разі виникнення тяжких реакцій, як-от серйозні інфузійні реакції (ІР);

— після інфузії треба спостерігати за пацієнтом не менше як годину через можливість розвитку ІР;

— перед кожним введенням окрелізумабу слід проводити премедикацію метилпреднізолоном (або еквівалентним препаратом) в дозі 100 мг в/в приблизно за 30 хвилин до інфузії для зниження частоти і тяжкості ІР;

— з метою подальшого зниження частоти і тяжкості ІР рекомендується проводити додаткову премедикацію антигістамінними препаратами приблизно за 30—60 хвилин до кожної інфузії окрелізумабу;

— якщо є потреба — використовують премедикацію антипіретиком (парацетамол) за 30—60 хвилин до початку кожної інфузії окрелізумабом;

— під час терапії окрелізумабом можливо зниження артеріального тиску, тому пацієнт повинен в день інфузії (вранці) утриматися від приймання антигіпертензивних препаратів;

— якщо при премедикації будуть використані антигістамінні препарати з седативним ефектом, то пацієнта також слід попередити про подібний ефект;

— у разі пропуску планового введення окрелізумабу треба в найкоротший термін ввести препарат в дозі, що рекомендується, не чекаючи наступного запланованого введення;

— графік введення окрелізумабу повинен бути скоордований з метою дотримання 6-місячного інтервалу між введеннями;

— зниження дози окрелізумабу не рекомендується.

Під час терапії:

Перед кожним введенням окрелізумабу (зокрема і після інфузії початкової дози):

— розгорнутий клінічний аналіз крові;

— біохімічний аналіз крові;

— аналіз крові на гепатити В, С, ВІЛ, сифіліс;

— тест на вагітність;

— МРТ головного мозку — один раз на 12 місяців для оцінки безпеки та ефективності терапії;

— рентгенографія грудної клітки для виключення туберкульозної інфекції;

Рівень CD19-лімфоцитів не впливає на графік введення препарату.

Під час лікування окрелізумабом може спостерігатися зниження загальної концентрації імунoglobulinів, переважно завдяки зниженню рівня IgM.

Інфузійні реакції

Під час інфузії окрелізумабом можливе виникнення ІР різного ступеня тяжкості, які можуть бути пов'язані з вивільненням цитокінів і/або хімічних медіаторів.

Симптоми ІР можуть розвинути під час будь-якої інфузії, але найчастіше вони спостерігаються під час першого введення окрелізумабу. ІР також можуть виникати протягом 24 годин після інфузії. Симптомами можуть бути: свербіж, висип, кропив'янка, еритема, подразнення горла, біль в ротоглотці, задишка, набряк глотки або гортані, припливи, зниження артеріального тиску, підвищення температури тіла, підвищена стомлюваність, головний біль, запаморочення, нудота і тахікардія. За пацієнтами слід ретельно наглядати не менше години після завершення інфузії, щоб виявити ймовірні ІР. Лікар повинен попередити пацієнта про те, що ІР можуть спостерігатися протягом 24 годин після інфузії.

У разі виникнення ІР під час будь-якої інфузії препарату треба припинити введення окрелізумабу. Пацієнт повинен отримати відповідну підтримувальну терапію. Застосування окрелізумабу слід відмінити і не відновлювати в подальшому.

При розвитку тяжкої ІР або при одночасній появі почервоніння обличчя, лихоманки і болю в горлі інфузію треба негайно перервати і провести симптоматичне лікування.

При розвитку легкої або помірної ІР швидкість інфузії слід знизити до половини швидкості на момент початку явища. Слід продовжувати введення з цією зниженою швидкістю не менш як 30 хвилин. У разі хорошої переносимості інфузії швидкість введення можна збільшити відповідно до початкової. Після проведення симптоматичного лікування пацієнт повинен перебувати під наглядом до повного зникнення симптомів.

Під час інфузії окрелізумабу можливо зниження артеріального тиску, що може бути симптомом ІР. У зв'язку з цим слід розглянути можливість припинення лікування антигіпертензивними препаратами за 12 годин до початку і протягом кожної інфузії окрелізумабу.

На тлі терапії окрелізумабом можливий розвиток реакції гіперчутливості (гостра алергічна реакція на препарат). ІР можуть клінічно не відрізнятися від реакцій гострої гіперчутливості першого типу (опосередкованих IgE). При підозрі на появу реакції гіперчутливості під час інфузії слід негайно припинити введення препарату і не відновлювати його в подальшому. Пацієнтам із порушенням установленної IgE-опосередкованої гіперчутливості до окрелізумабу протипоказана терапія цим препаратом.

Алемтузумаб

Протипоказання до проведення терапії алемтузумабом:

- імуносупресивна або протипухлинна терапія, що проводиться в цей час;
- одночасна терапія з іншими препаратами першої та другої лінії ХМТ;
- вторинно-прогресуючий і первинно-прогресуючий перебіг РС;
- оптикомієліт Девіка (Devic's disease) або оптикомієліт-асоційовані синдроми;
- активні опортуністичні інфекції за клінічними, лабораторними та інструментальними методами обстеження або придбані імунодефіцити — СНІД або ВІЛ;

— інфікування, трансплантація органів, променева терапія;

— злоякісні захворювання;

— активні та латентні хронічні інфекції, сифіліс, туберкульоз, гепатити;

— вагітність і лактація;

— зареєстрована реакція гіперчутливості на попередні інфузії алемтузумабом;

— захворювання щитовидної залози, що супроводжуються тяжким тиреотоксикозом і його ускладненнями;

— захворювання крові: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, інші аутоімунні цитопенії; захворювання системи згортання крові, гемобластози, нейтропенія, лімфопроліферативні захворювання;

— серйозні захворювання нирок і печінки;

— серонегативний статус до вірусу *Varicella Zoster*.

Обстеження перед призначенням терапії:

— збирання анамнезу і даних про попередню імунomodувальну терапію;

— інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції;

— загальний клінічний аналіз крові з обов'язковим підрахунком тромбоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів;

— коагулограма;

— біохімічний аналіз крові (АСТ, АЛТ, білірубін, креатинін, сечовина, глюкоза);

— аналіз сечі (білок, мікроскопія);

— тести на ВІЛ, гепатит В, С, сифіліс;

— рентгенографія органів грудної клітки та квантиферон-тест, виконані не пізніше ніж за 6 місяців до початку терапії, для виключення туберкульозу;

— ЕКГ;

— дослідження функції щитовидної залози (ТТГ, вільні фракції тиреоїдних гормонів), визначення анти-тіл до рецепторів ТТГ і анти-тіл до тиреоїдної пероксидази;

— якщо немає відомостей в анамнезі про перенесену вітряну віспу або вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster*, перед терапією препаратом треба провести серологічне дослідження титру анти-тіл до цього вірусу. При отриманні негативного результату рекомендується виконати дворазову вакцинацію проти вірусу *Varicella Zoster* за місяць до початку терапії препаратом;

— з жінками дітородного віку обговорити питання про необхідність дотримання адекватної контрацепції протягом усього періоду терапії і 4 місяців після закінчення терапії;

— МРТ головного мозку з контрастуванням, виконана не пізніше як за 3 місяці до початку терапії.

Спосіб застосування, дози:

Під час інфузії алемтузумабу застосовують:

— антигістамінні засоби та/або жарознижуючі засоби;

— ранітидин за годину до інфузії;

— метилпреднізолон в дозі 1000 мг за годину до початку інфузії; терапію метилпреднізолоном проводять в перші 3—5 днів будь-якого курсу алемтузумабу.

Приймання алемтузумабу — 12 мг в 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози.

Швидкість інфузії — 25 мл/год. Тривалість інфузії — не менш як 4—6 годин, в разі потреби вона може бути збільшена до 8 годин:

- перший цикл — 5 днів;
- другий цикл — 3 дні.

Активне спостереження під час інфузії з вимірюванням артеріального тиску, пульсу кожні 60 хвилин.

Після інфузії:

- додаткові 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину протягом 30 хвилин;
- спостереження протягом 2—4 годин;
- ацикловір по 200 мг два рази на добу всі дні інфузій і наступні 28 днів;
- парацетамол 500 мг — якщо є потреба.

Інфузію алемтузумабу треба проводити тільки в стаціонарі, з можливістю надання невідкладної допомоги у разі розвитку анафілактичної реакції.

Терапія алемтузумабом пов'язана з ризиком розвитку низки небажаних реакцій. Тому спостереження за пацієнтом треба здійснювати з певною періодичністю під час усього курсу лікування, а також протягом 48 місяців після останньої інфузії.

Після інфузії препарату алемтузумаб треба виконувати низку лабораторних досліджень:

- клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів;
- рівень сироваткового креатиніну;
- загальний аналіз сечі і мікроскопія осаду;
- дослідження функції щитовидної залози, наприклад, рівень ТТГ (до початку лікування і потім кожні 3 місяці);
- після закінчення 48 місяців після останньої інфузії додаткові обстеження проводять при появі будь-яких клінічних ознак нефропатії або порушення функції щитовидної залози.

Додаткові курси терапії алемтузумабом (третій і подальші). Більшість пацієнтів з РС, які отримали два повних курси терапії, не потребували призначення додаткової терапії алемтузумабом. Але деяким пацієнтам у зв'язку з активністю захворювання потрібно проведення додаткового курсу.

Критерієм проведення повторного 3-денного курсу терапії алемтузумабом після завершення двох циклів є:

- розвиток клінічного загострення, яке інвалідизує (зі збільшенням показника за шкалою EDSS на 1 бал і більше);

— одночасна поява двох і більше нових осередків (або на T2-зз, або таких, що накопичують контрастний препарат на T1-зз), за даними МРТ.

Кладрибін

Протипоказання до проведення терапії кладрибіном:

- підвищена чутливість до кладрибіну, або інших компонентів препарату, або непереносимість фруктози;
- одночасне отримання інтерферону бета;
- загострення хронічної інфекції, туберкульоз, гепатит;
- ВІЛ-інфекція;

— пацієнти з ймовірним імунodefіцитом, зокрема ті, які отримують імуносупресивну або мієлосупресивну терапію;

— середній і тяжкий ступінь ниркової або печінкової недостатності;

— вагітні, а також жінки у період грудного вигодовування;

— вакцинація живими, зокрема ослабленими вакцинами, протипоказана під час лікування і доти, поки кількість лейкоцитів не досягне нормальної величини. Не рекомендується починати терапію кладрибіном в таблетках раніше ніж через 4 тижні після вакцинації живими вакцинами, зокрема ослабленими;

— вік до 18 років.

Застосовувати з обережністю:

— особам похилого віку (старші за 65 років) — з урахуванням супутніх хронічних захворювань та інших препаратів, які застосовують;

— при комбінованій терапії з препаратами, що мають гематотоксичні властивості, індукторами транспортних білків BCRP і P-глікопротеїну;

— якщо є злоякісне новоутворення.

Обстеження перед початком терапії:

— збирання анамнезу та даних про проведення попередньої імуномодулювальної, або імуносупресивної терапії;

— неврологічний огляд;

— інформування пацієнта про ймовірні побічні реакції терапії;

— клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою (абсолютна кількість лімфоцитів має бути в нормі перед початком першого року терапії);

— вакцинація проти вірусу вітряної віспи у серонегативних пацієнтів до початку терапії кладрибіном в таблетках (лікування в такому випадку можна починати через 4—6 тижнів після вакцинації);

— обстеження на латентні інфекції, туберкульоз, ВІЛ, гепатити В і С;

— обстеження на злоякісні новоутворення;

— тест на вагітність жінкам репродуктивного віку;

— МРТ головного мозку за 3 місяці до початку терапії.

Зазначені рекомендації щодо обстеження доцільно виконувати перед початком як першого, так і другого року терапії (за винятком МРТ).

Спосіб застосування та дози

Кладрибін — єдиний препарат для лікування РС, дозу якого розраховують за масою тіла. Рекомендована кумулятивна доза кладрибіну становить 3,5 мг/кг маси тіла пацієнта протягом двох років. Кладрибін в таблетках призначають двома короткими курсами на рік в перші два роки лікування з подальшим періодом без приймання препарату на 3-й і 4-й роки.

Річний курс терапії складається з двох тижнів лікування: перший тиждень на початку першого місяця і перший тиждень на початку другого місяця відповідного року лікування. Кожен тиждень лікування становить 4 або 5 днів, протягом яких препарат приймають один раз на день у дозі 10 мг або 20 мг (1 або 2 таблетки), залежно від маси тіла пацієнта.

Пацієнтам слід дотримуватися проміжку мінімум в 3 години між прийманням кладрибіну в таблетках і рештою пероральних препаратів, а 20 мг (2 таблетки) приймати як одну дозу. У разі пропуску дози таблетку потрібно прийняти в той же день, подвоювати дозу не рекомендується, а лікування можна продовжити.

Під час терапії кладрибіном в таблетках:

1. Клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою через 2 і 6 місяців після початку терапії в перший і другий рік лікування. Якщо кількість лімфоцитів становить менш ніж $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, активний контроль треба проводити до відновлення кількості лімфоцитів. Якщо кількість лімфоцитів становить менш ніж $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$, доцільно розглянути питання про профілактичне при-

значення протигерпетичної терапії на період збереження лімфопенії IV ступеня.

2. Жінкам дітородного віку рекомендується пройти тест на вагітність перед початком першого і другого року терапії. Жінки і чоловіки повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування кладрибіном в таблетках і ще як мінімум 6 місяців після прийняття останньої дози. Якщо жінки як контрацепцію використовують системні гормональні препарати, на час лікування варто додати бар'єрний метод контрацепції і протягом як мінімум 4 тижні після прийняття останньої дози в перший і другий рік. Якщо під час терапії жінка завагітніла, лікування кладрибіном в таблетках слід припинити.

Додаток 10

Загальні критерії припинення терапії

1. Немає зниження частоти або тяжкості рецидивів порівняно з фазою, що передувала лікуванню у разі коректного проведення хворобо-модифікуючої терапії (різниться в кожному конкретному випадку, але повинна тривати не менш як 6 місяців).

2. Непереносимість препарату.

3. Порушення функції ходьби (EDSS 7,0) внаслідок розвитку РС, що триває понад 6 місяців.

4. Підтверджений ВПРС з помітним збільшенням інвалідизації протягом більш ніж 12-місячного періоду, якщо немає рецидивної активності. ВПРС зазвичай діагностують лише у пацієнтів із EDSS 6,0 і більше.

Додаток 11

Перелік препаратів, які можуть бути використані для лікування основних поширених симптомів

Найменування лікарського засобу	Середньодобова доза
Препарати для корекції підвищеної втомлюваності Амантадин	200 мг
Препарати для корекції депресії з ознаками тривожності та емоційної лабільності Амітриптилін Сертралін Флуоксетин Циталопрам	50 мг 50 мг 20 мг 20 мг
Препарати для корекції когнітивних розладів Донепезил Мемантин	10 мг 20 мг
Препарати для корекції спастичності Баклофен Ботулінічний токсин А Габапентин Діазепам Тизанідин	25 мг залежить від препарату 300 мг 15 мг 4 мг
Препарати для усунення больових синдромів Амітриптилін Габапентин Карбамазепін Прегабалін	50 мг 900 мг 400 мг 150 мг

Продовження табл.

Найменування лікарського засобу	Середньодобова доза
Препарати для корекції функції сечовипускання Десмопресин Оксибутинін Соліфенацин Толтеродин Троспіум	20 мкг 5 мг 5 мг 4 мг 40 мг
Препарати для терапії пароксизмальних станів Габапентин Карбамазепін Ламотриджин Прегабалін	600 мг 400 мг 100 мг 150 мг
Препарати для корекції грипоподібного синдрому Ібупрофен Парацетамол	400 мг 400 мг
Препарати для корекції інтенційного тремору Габапентин Карбамазепін Клоназепам Пропранолол Топірамат	300 мг 400 мг 4 мг 80 мг 50 мг
Препарати для корекції осцилопсії Габапентин Мемантин	300 мг 5 мг

Список використаної літератури

1. Бойко А. Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза / А. Н. Бойко // Медицинский совет. 2015. № 5. С. 78—86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-5-7-18>.
2. Бойко А. Н. Выбор оптимального препарата патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы / А. Н. Бойко, О. В. Бойко, Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. № 10 (2). С. 77—91. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22869449>.
3. Волошина Н. П. Стратегии лечения рассеянного склероза: эффективность и безопасность / В. В. Васильевский, Н. П. Волошина, О. В. Егоркина // Український медичний часопис. 2012. № 4 (90) — VII/VIII. С. 32—36. URL: <https://uvnprn.com.ua/upload/iblock/4c7/4c778f6cc0c5021e6941e6fca168fa8b.pdf>.
4. Клинические рекомендации по применению препарата алетузимаб / В. М. Алифорова, Г. Н. Бисага, А. Н. Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. № 2 (2). С. 115—126. URL: https://www.ructrims.org/files/Клинические_рекомендации_по_применению_препарата_алетузимаб_2018.pdf.
5. Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат (Текфидера) при ремиттирующе-рецидивирующем рассеянном склерозе / В. М. Алифорова, А. Н. Бойко, Я. В. Власов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. № 1. С. 97—102. DOI: 10.17116/jnevro20171171197-102.
6. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом / А. Н. Бойко, М. В. Давыдовская, Хачанова Н. В. [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. № 11 (3). С. 16—25. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-16-25>.
7. Клинические рекомендации по применению препарата терифлуноид / В. М. Алифорова, К. З. Бахтиярова, А. Н. Белова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016. № 10 (2). С. 96—102. DOI: 10.17116/jnevro201611610298-104.
8. Кобись Т. О. Особливості активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз та шляхи його корекції / Т. О. Кобись, О. А. М'яловицька, С. Сепехрі // Український вісник психоневрології. 2010. Т. 18, вип. 3 (64). С. 84—85. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2010_18_3_46.
9. Когнітивний профіль пацієнтів із розсіяним склерозом / Н. В. Литвиненко, В. А. Пінчук, Г. Я. Силенко [та ін.] // Проблемы экологии и медицины. 2012. Т. 16. № 3—4. С. 13—15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivniy-profil-patsientiv-iz-rozsiyanim-sklerozom>.
10. Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015. № 115, 8(2). С. 44. DOI: 10.17116/nejro20151158244.
11. Литвиненко Н. В. Ефективність нейромідину в комплексній терапії когнітивних розладів у пацієнтів із рецидивно-ремітуючим розсіяним склерозом / Н. В. Литвиненко, В. А. Пінчук, Г. Я. Силенко // Український вісник психоневрології. 2013. Т. 21, вип. 4 (77). С. 130—132. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2013_21_4_29.
12. М'яловицька О. А. Особливості курації хворих на розсіяний склероз у сучасних умовах / О. А. М'яловицька // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 8. С. 26—32. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2015_8_6.
13. М'яловицька О. А. Особливості курації хворих на розсіяний склероз у сучасних умовах / О. А. М'яловицька // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 8 (78). С. 26—32. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2015_8_6.
14. М'яловицька О. А. Прогностична оцінка розвитку когнітивних та емоційних порушень у хворих на розсіяний склероз залежно від локалізації осередків демієлінізації в головному мозку / О. А. М'яловицька, Ю. В. Хижняк // Український неврологічний журнал. 2017. № 3. С. 33—37. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2017_3_6.
15. Наказ МОЗ № 898 від 11.02.2021 р. щодо сприяння реалізації заходів з мінімізації ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, вакцин, туберкуліну (п. 4.5 розділу). Затверджені ДП «Державний експертний центр МОЗ України»: Додаткові заходи з мінімізації ризиків лікарського засобу ТАКТРОЛ (фінголімод).
16. Негрич Т. І. Від вірогідної діагностики до ефективної терапії розсіяного склерозу / Т. І. Негрич, Б. В. Сорокін, С. Г. Євтушенко // Международный неврологический журнал. 2012. № 3 (49). С. 152—158. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/29729>.
17. Негрич Т. І. Дослідження впливу солс-медролу на процеси апоптозу при розсіяному склерозі / Т. І. Негрич, Р. С. Стойка // Український медичний часопис. 2005. № 3 (47). V/VI. С. 54—56.
18. Распространённость полиморфизмов генов цитохромов р450 — метаболитов варфарина — в Восточной Сибири / Т. А. Баирова, Е. А. Новикова, Ф. И. Белялов [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018; 3(5): 39—48. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.5.6>.
19. Рекомендации по использованию кладрибина в таблетках для патогенетического лечения пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом / К. З. Бахтиярова, А. Н. Бойко, Я. В. Власов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. № 12(3). С. 93—99. URL: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/1359/1050>.
20. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з активним рецидивно-ремітивним розсіяним склерозом в Україні / Л. І. Соколова, Т. І. Негрич, Н. П. Волошина [та ін.] // Український неврологічний журнал, 2018. № 2. С. 93—96. DOI: <https://doi.org/10.30978/UNZ2018293>.
21. Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування / Т. І. Негрич, Н. П. Волошина, О. А. М'яловицька, Т. М. [та ін.] // Здоров'я України. 2020. № 2. С. 14—16. URL: [https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2020/5\(116\)/nn20_5_54-57.pdf](https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2020/5(116)/nn20_5_54-57.pdf).
22. Современный взгляд на МРТ-диагностику рассеянного склероза: обновленные МРТ-критерии 2016 г. / В. В. Брюхов, И. А. Кротенкова, С. Н. Морозова, М. В. Кротенкова // Журнал неврологии и психиатрии. 2017. № 2. Вып. 2. С. 66—73. DOI: 10.17116/jnevro20171172266-73.
23. Соколова Л. И. Сравнительный анализ эффективности дифференцированного лечения рассеянного склероза у пациентов разного возраста / Л. И. Соколова, М. М. Сепиханова // 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2014. № 23 (2). С. 289—297. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2014_23_%282_%29_40.
24. Соколова Л. І. Сучасні критерії діагностики розсіяного склерозу в практичній неврології / Л. І. Соколова // Український вісник психоневрології. 2017. № 25, вип. 1 (90). С. 106—107. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_83.

25. Спирин Н. Н. Ведение больных с рассеянным склерозом : методические рекомендации / под ред. Спирина Н. Н., Бойко А. Н., Степанова И. О., Шмидт Т. Е. Москва : РООИ «Здоровье человека», 2015. 68 с.
26. Сравнительная эффективность гормональной пульс-терапии при рецидивирующем и вторично-прогрессирующем типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза. Сообщение I «Эффективность гормональной пульс-терапии в дебютах и на рецидивирующем этапе при рецидивирующем и вторично-прогрессирующем типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза» / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. В. Васильевский [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал. 2018. № 4 (98). С. 21—31 и Сообщение II. Міжнародний неврологічний журнал. 2018. № 7 (101). С. 11—16. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2018_4_5; http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2018_7_4.
27. Хабиров Ф. А. Рассеянный склероз: современные принципы диагностики и лечения : монография / Ф. А. Хабиров, Т. И. Хайбуллин. Казань : Медицина, 2017. 89 с.
28. Хижняк Ю. В. Аналіз клініко-параклінічних показників у хворих на розсіяний склероз із симптомом втоми / Ю. В. Хижняк, О. А. Мясловецька, Я. Я. Небор // Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014. № 3. С. 105—108. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unmmj_2014_3_26.
29. Холтеровское мониторирование ЭКГ при проведении пульс-терапии метилпреднизолоном обострений рассеянного склероза / Т. Н. Муратова, В. В. Бугерук, С. И. Дрибина [и др.] // VI Південноукраїнська науково-практична конференція (6 квітня 2011 р.).
30. Эффективность бетаферона у больных с неопределенным прогнозом при рецидивирующем течении рассеянного склероза / В. В. Васильевский, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба [и др.] // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 2 (91). С. 5—11. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_2_3.
31. Эффективность митоксантрона у больных с прогрессирующими типами течения рассеянного склероза / Н. П. Волошина, В. В. Васильевский, Т. В. Негреба, М. Є. Черненко // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 7(77). С. 17—27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-mitoksantirona-u-bolnyh-s-progredientnymi-tipami-techeniya-rasseyannogo-skleroza>.
32. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis / S. K. Yadav, J. E. Mindur, K. Ito, S. Dhib-Jalbut // Curr Opin Neurol. 2015. № 28(3). P. 19—20. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000205.
33. An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis / M. O. Willis Pearson, Z. Illes [et al.] // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017 Jan 10. No. 4(2). P. 320. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000320.
34. Autoimmune Thyroid Diseases in Patients Treated with Alemtuzumab for Multiple Sclerosis: An Example of Selective Anti-TSH-Receptor Immune Response / M. Rotondi, M. Molteni, P. Leporati [et al.] // Front. Endocrinol. 2017. No. 8. P. 254. DOI: 10.3389/fendo.2017.00254.
35. Berkovich R. Effects of dimethyl fumarate on lymphocyte subsets / R. Berkovich, L. Weiner // Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2015. № 4 (4). P. 339—341. DOI: 10.1016/j.msard.2015.06.002.
36. Claussen M. C. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide / M. C. Claussen, T. Korn // Clin Immunol. 2012. No. 142. P. 49—56. DOI: 10.1016/j.clim.2011.02.011.
37. Confavreux C. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years / C. Confavreux, D. K. Li, M. S. Freedman // Mult Scler. 2012. No. 18(9). P. 1278—1289. DOI: 10.1177/1352458512436594.
38. Consensus Management of Gastrointestinal Events Associated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate: A Delphi Study / J. T. Phillips, A. A., Erwin, S. Agrella [et al.] // Neurology and Therapy. 2015. No. 4(2). P. 137—146. DOI: 10.1007/s40120-015-0037-x.
39. Coyle P. K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth / P. K. Coyle // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2016. No. 9(3). P. 198—210. DOI: 10.1177/1756285616631897.
40. Dörr J. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis / J. Dörr, F. Paul // Curr Treat Options Neurol. 2015. No. 17(6). P. 354—358. DOI: 10.1007/s11940-015-0354-5.
- 41.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis / X. Montalban, R. Gold, A. J. Thompson [et al.] // Mult Scler. 2018 Feb; 24(2): 96—120. DOI: 10.1177/1352458517751049.
42. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) / R. Gold, G. Giovannoni, J. T. Phillips [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. 2015. No. 21(1). P. 57—66. DOI: 10.1177/1352458514537013. DOI: 10.1177/1352458514537013.
43. Evaluation of No Evidence of Progression (NEP) in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Trial. Presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) / J. Wolinsky, X. Montalban, D. L. Arnold [et al.] // Forum 2017; February 23—25; Orlando, FL, USA. Poster P015.
44. Freedman M. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. / M. Freedman, C. A. Rush // Continuum (Minneapolis Minn). 2016. No. 22. P. 761—784. DOI: 10.1212/CON.0000000000000331.
45. Hands on Alemtuzumab-experience from clinical practice: whom and how to treat / L. Hassoun, J. Eisele, K. Thomas, T. Ziemssen // Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders. 2016. No. 1(1). DOI: 10.1186/s40893-016-0011-1.
46. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome / Okuda D. T., Mowry E. M., Beheshtian A. [et al.] // Neurology. 2009 Mar 3; 72(9): 800—5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a.
47. Limsakun T. Pharmacokinetics of oral teriflunomide, a novel oral disease modifying agent under investigation for the treatment of multiple sclerosis / T. Limsakun, F. Menguy-Vacheron // Neurology. January 2010. 74: A415.
48. New EMA recommendations on Tecfidera // Reactions Weekly. 2015. No. 1576(1). 7 p. DOI: 10.1007/s40278-015-10164-9.
49. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis / X. Montalban, S. L. Hauser, L. Kappos [et al.] // N Engl J Med. 2017 Jan 19. No. 376(3). P. 209—220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
50. Prosperini L. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations / L. Prosperini, S. Pontecorvo // Therapeutics and Clinical Risk Management. 2016. No. 12. P. 339—350. DOI: 10.2147/TCRM.S85099.
51. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis / O'Connor, Wolinsky J., Confavreux C.

[et al.] // The New England Journal of Medicine. 2011. No. 365. P. 1293—1303. DOI: 10.1056/NEJMoa1014656.

52. Relapse frequency in transitioning from natalizumab to dimethyl fumarate: assessment of risk factors / J. Zurawski, A. Flinn, L. Sklover, J. A. Sloane // Journal of Neurology. 2016. No. 263(8). P. 1511—1517. DOI: 10.1007/s00415-016-8162-8.

53. Rudick R. A. Current approaches to the identification management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis / R. A. Rudick, C. H. Polman // Lancet Neurology. 2009. No. 8(6). P. 545—559. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70082-1.

54. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study / Giovannoni Gavin, Per Soelberg Sorensen, Stuart Cook [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. 2018. No. 24 (12). P. 1594—1604. DOI: 10.1177/1352458517727603.

55. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive

multiple sclerosis / L. Kappos, S. L. Hauser, X. Montalban [et al.] // MS & Demyelinating | Vol. 405, Suppl. 52, October 15, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.313>.

56. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis / A. Bar-Or, M. S. Freedman, M. Kremenchutzky [et al.] // Neurology. 2013. No. 81(6). P. 552—558. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e6fbf.

57. The effects of teriflunomide on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood mononuclear cells in vitro / L. Li, J. Liu, T. Delohery [et al.] // J Neuroimmunol. 2013. No. 265(1—2). P. 82—90. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.10.003.

58. Updated Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: Integrated Safety Analysis and Post-approval Data / Cook, G. Giovannoni, T. Leist [et al.] // Neurology. Apr 2020, 94 (15 Suppl.) 1656.

59. Willis M. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis / N. Willis, M. Robertson // Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015. No. 525. Vol. 11. DOI: 10.2147/tcrm.s80112.

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ШИЗОФРЕНІЮ, ШИЗОТИПОВИЙ І МАЯЧНІ РОЗЛАДИ У ДОРОСЛОМУ ВІЦІ

Укладачі:

Марута Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), заступник голови ГО «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України», м. Харків

Маркова Маріанна Владиславівна, доктор медичних наук, професор кафедри сексології, медичної психології, медичної і психологічної реабілітації Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків

Овчаренко Микола Олексійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, психіатрії та наркології ДУ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, м. Рубіжне

Підкоритов Валерій Семенович, доктор медичних наук, професор, керівник відділу клінічної, соціальної та дитячої психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Пилягіна Галина Яківна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Федченко Вікторія Юрївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків

Чабан Олег Созонтович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ

Чугунов Вадим Віталійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології Запорізького медичного університету, м. Запоріжжя

Юр'єва Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Рецензенти:

Мишиєв В'ячеслав Данилович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Davidson M., Professor of Psychiatry Icahn Mount Sinai School of Medicine New York, Chairman Department Psychiatry Nicosia University

Перелік скорочень

ЕКГ —	електрокардіографія	NHS —	United Kingdom National Health Service (Національна служба охорони здоров'я Великої Британії)
КПТ —	когнітивно-поведінкова терапія		
КТ —	комп'ютерна томографія	NICE —	National Institute for Health and Care Excellence (Національний інститут охорони здоров'я та клінічного вдосконалення, Велика Британія)
МКХ-10 —	Міжнародна класифікація хвороб, десятий перегляд	PANSS —	Positive and Negative Syndrome Scale (шкала оцінки позитивних і негативних симптомів)
MPT —	магнітно-резонансна томографія	PG10 —	Prescribing Guideline 10 (Настанова щодо призначення)
APA —	American Psychiatric Association (Американська психіатрична асоціація)	SCL-90-R —	Symptom Check List-90-Revised (опитувальник для оцінки вираженості психопатологічної симптоматики)
CPA —	Canadian Psychiatric Association (Канадська психіатрична асоціація)	QT —	інтервал, час у секундах, що вимірюється на електрокардіограмі від початку комплексу QRS до кінця зубця T
HbA1c —	глікозильований гемоглобін		
MMPI —	Minnesota Multiphasic Personality Inventory (особистісний опитувальник)		

Вступ

Шизофренія — психічний розлад з високим рівнем дезадаптації, втрати працездатності та інвалідизації, терапія якого визначається частим персистуванням симптомів і пов'язана з істотними

економічними витратами, що надає медико-соціального значення цій патології.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), шизофренія посідає восьме місце

серед причин втрати працездатності у віковій групі 15—44 роки. Додатково до прямих грошових витрат (втрати заробітної плати (доходу) через непрацездатність, витрати на лікування) шизофренія є важким тягарем для осіб, які доглядають за хворими. У хворих на шизофренію — на 20 % коротша очікувана тривалість життя. Ризик скоєння суїциду становить 10 %.

Поширеність захворювання зазвичай перевищує десятикратну річну захворюваність, що вказує на хронічну природу розладу. Популяційні дослідження свідчать, що пік захворюваності на шизофренію припадає на молодий та зрілий вік. Водночас, чоловіки мають приблизно на 30—40 % вищий ризик розвитку шизофренії протягом життя. Середній вік для першого гострого нападу становить 20—28 років для чоловіків та 26—32 роки для жінок. Також у жінок спостерігається другий пік захворюваності у 55—64 роки.

Хоча у багатьох хворих на психотичні розлади є терапевтична відповідь на початкове лікування антипсихотиками, приблизно у 80 % з них спостерігаються рецидиви протягом п'яти років, зокрема через припинення приймання медикаментів унаслідок відчуття неприємних побічних проявів. Однак, незважаючи на це, більш ніж у половини таких пацієнтів протягом життя спостерігаються помірно хороші тривалі загальні результати лікування.

Незважаючи на істотний прогрес антипсихотичної терапії, люди з шизофренією — соціально слабо інтегровані. Останніми роками зусилля фахівців, які працюють з такими пацієнтами, змінили фокус зі зменшення психопатологічної симптоматики (наприклад, позитивних симптомів) на відновлення соціального функціонування та соціальної інтеграції.

Під час вибору тактики лікування дуже важливим є комплексний підхід, де разом з використанням стандартних фармакологічних засобів, активно застосовують психотерапію, психоосвіту, навчають навичкам соціального функціонування пацієнтів, виявленню ознак загострення та догляду за хворим — родичів і близьких людей.

1. Прототиби (вітчизняні та закордонні документи, покладені в основу протоколу)

1. Настанови Національного інституту охорони здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії «Психоз і шизофренія в дорослих: профілактика і лікування: Клінічні рекомендації» [CG178] (NICE, 2014);

2. Ведення психозу і шизофренії у дорослих: короткий виклад оновленого керівництва NICE. E. Kuipers et al., опублікований в British Medical Journal (2014; 348: g1173);

3. Рекомендації з фармакотерапії шизофренії у дорослих Канадської психіатричної асоціації (CPA, 2017);

4. Британський Національний формуляр «Фармакотерапія пацієнтів із шизофренією та психозами» (NICE, 2019);

5. Практичні рекомендації Американської психіатричної асоціації щодо лікування хворих на шизофренію (APA, 3 видання, 2021).

6. Фармакологічне лікування шизофренії та супутніх психозів (включаючи психоз першого епізоду): рекомендації Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (PG10, NHS, 2019).

2. Визначення патології (рубрика та коди відповідно до МКХ-10)

Рубрика: F20 — F29

Шизофренічні розлади загалом характеризуються типовими фундаментальними порушеннями мислення і сприйняття, а також неадекватним або зниженим афектом. При них зазвичай збереженими залишаються ясна свідомість і довгий час — інтелектуальні здібності. Клінічні прояви охоплюють широкий спектр симптомів: позитивні, негативні, депресивні, маніакальні, психомоторні, когнітивні.

За характером клінічних проявів серед цих розладів вирізняють:

Параноїдна шизофренія (F20.0);
Гебефренна шизофренія (F20.1);
Кататонічна шизофренія (F20.2);
Недиференційована шизофренія (F20.3);
Постшизофренічна депресія (F20.4);
Резидуальна шизофренія (F20.5);
Проста шизофренія (F20.6);
Шизофренія, неуточнена (F20.9).

Клінічні діагностичні критерії шизофренії згідно з МКХ-10

G1. Протягом більшої частини психотичного епізоду, не менш як один місяць, спостерігається хоча б один із симптомів і проявів із пп. а — г (критерій G1.1) або не менш ніж два прояви із пп. г — ж (критерій G1.2):

а) «відлуння» думок, ідеї вкладання або відібрання думок, або відкритість думок;

б) маячення впливу або бездіяльності, що чітко стосовне до тулуба або кінцівок, або до певних думок, дій, або відчуттів; маячне сприйняття;

в) галюцинаторні «голоси», які ведуть поточний коментар поведінки хворого або обговорюють його між собою, або «голоси» інших типів, що виходять з будь-якої частини тіла;

г) стійкі маячні ідеї іншого роду, що не відповідають культурному середовищу хворого і цілком нереальні за змістом (ототожнення себе з видатними людьми, твердження про свої надлюдські здібності);

г) будь-які постійні галюцинації, якщо вони є цілодобово протягом не менш як один місяць і супроводжуються маяченням, навіть нестійким і аморфним, без виразного афективного наповнення, або постійні надцінні ідеї;

д) неологізми, переривання думок, що призводить до розірваності або різноплановості мовлення;

е) кататонічна поведінка, яка виявляється в певних формах, а само збудження, застигання, воскова гнучкість, негативізм, мутизм і ступор;

є) «негативні» симптоми, як-от виразна апатія, бідність мови, сплюснення або неадекватність емоцій (які не пов'язані ані з депресією, ані з вживанням нейролептиків).

ж) достовірні і послідовні якісні зміни поведінки, які проявляються втратою зацікавлення, нецілеспрямованістю, бездіяльністю, поглиненістю власними переживаннями, соціальним відчуженням.

G2. Найбільш часто використовувані критерії виключення:

а) якщо випадок відповідає також критеріям афективного розладу (F30 або F32), то критерії G1.1 і G1.2 повинні виконуватися до появи у хворого афективного розладу;

б) поточний розлад не може бути поясненим органічним ураженням мозку (F00 — F09), або розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин (F10 — F19).

Шизотиповий розлад (F21) характеризується ексцентричною поведінкою, аномаліями в сфері мислення і емоцій, які є подібними до хворобливих проявів, що виявляються при шизофренії. Однак, ні на одній стадії перебігу цього захворювання порушення, які є характерними для шизофренії, не спостерігаються. Можуть бути такі симптоми: емоційна холодність або неадекватність афекту; ангедонія; чудакувата або ексцентрична поведінка; тенденція до соціального відчуження; параноїдні або дивні ідеї, які не досягають ступеня маячення; нав'язливі думки, порушення мислення і сприйняття, транзиторні, квазіпсихотичні епізоди з виразними ілюзіями, слуховими й іншими галюцинаціями, маячноподібними ідеями, які зазвичай виникають без будь-якого зв'язку з впливом навколишніх провокаційних чинників. Точний час початку розладу складно визначити, а перебіг, зазвичай, є подібним до перебігу розладів особистості.

Клінічні діагностичні критерії відповідно до МКХ-10

A. Протягом не менше ніж два роки постійно або періодично спостерігаються як мінімум чотири прояви з перелічених:

1) неадекватний або звужений афект: хворий виглядає відчуженим і емоційно холодним;

2) дивні, ексцентричні чи своєрідні поведінка або зовнішній вигляд;

3) порушення здатності до встановлення контакту під час спілкування і тенденція до соціальної відчуженості;

4) дивні погляди, переконання, вірування або магичне мислення, які впливають на поведінку і не узгоджуються з субкультуральними нормами;

5) підозрілість або параноїдні ідеї;

б) нав'язливі роздуми («розумова жуйка») без внутрішнього їм опору, причому думки часто мають дисморфобічний, сексуальний або агресивний зміст;

7) незвичайні явища у сфері сприйняття, зокрема і соматосенсорні (тілесні) або інші ілюзії, деперсоналізація чи дереалізація;

8) аморфне, метафоричне, надто деталізоване, часто стереотипне мислення, яке виявляє себе дивною мовою (або якимось інакше), але без виразної розірваності;

9) поодинокі транзиторні квазіпсихотичні епізоди з інтенсивними ілюзіями, слуховими чи іншими галюцинаціями та маячноподібними ідеями, що зазвичай виникають без зовнішньої провокації.

B. Випадок не відповідає критеріям будь-якого розладу, що належить до категорії F20.-.

Виключають також синдром Аспергера (F84.5) та шизоподібний розлад особистості (F60.1).

Група *хронічних маячних розладів (F22)* охоплює різні розлади, при яких хронічне маячення є єдиною або домінантною клінічною ознакою захворювання. Воно спостерігається протягом не менш ніж три місяці і не може бути кваліфікованим як прояви органічного шизофренічного або афективного психозу.

Серед хронічних маячних розладів, у зв'язку з особливостями їхніх клінічних проявів, виокремлюють:

Маячний розлад (F22.0);

Інші сталі маячні розлади (F22.8);

Хронічний маячний розлад неуточнений (F22.9).

Принципи діагностики та лікування — подібні до тих, що використовують при F20 — F21.

Серед групи *гострих та транзиторних маячних розладів (F23)*, у зв'язку з особливостями їхніх клінічних проявів, виокремлюють:

Гострий поліморфний психотичний розлад без симптомів шизофренії (F23.0);

Гострий поліморфний психотичний розлад з симптомами шизофренії (F23.1);

Гострий шизофреноподібний психотичний розлад (F23.2);

Інші гострі, переважно маячні психотичні розлади (F23.3);

Інші гострі та транзиторні психотичні розлади (F23.8);

Гострі та транзиторні психотичні розлади, неуточнені (F23.9).

Клінічні діагностичні критерії маячних розладів відповідно до МКХ-10

G1. Характерним є гострий початок симптомів — маячення, галюцинаційний або незрозумілого розірваного мовлення. Вони можуть бути ізольованими або сполучатися в будь-якій комбінації. Термін формування клінічної картини розладу з моменту виникнення першого (будь-якого) психотичного синдрому не перевищує двох тижнів.

G2. Якщо є транзиторні стани неувважності, оманні впізнання або порушення уваги, вони не повинні відповідати критерію A для органічного розладу F05.-.

G3. Розлад не відповідає критеріям маніакального епізоду (F30.-), депресивного епізоду (F32.-) або рекурентного депресивного розладу (F33.-).

G4. Немає відомостей про недавнє вживання хворим будь-якої психоактивної речовини (F1.-). Постійне вживання алкоголю не відкидає можливості використання рубрики F23.

G5. Відсутні ознаки органічного психічного розладу (F00 — F09) або суттєвих метаболічних змін в організмі, які б могли вплинути на центральну нервову систему.

Відповідні конкретні діагностичні критерії включення і виключення для вищезгаданих форм гострих та транзиторних маячних розладів, а також їхні клінічні прояви описано в МКХ-10.

3. Умови надання медичної допомоги

Медична допомога надається позалікарняно, за винятком випадків явної небезпеки для пацієнта або його оточення і неможливості створення належних умов лікування в позалікарняних умовах.

Стационарно — при психотичних розладах та порушеннях поведінки, суїцидальному ризику, резистентності до попередньої терапії, коморбідних соматичних розладах, несприятливому сімейному оточенні, яке перешкоджає лікуванню.

Денний стаціонар — при нерозгорнутому процесі загострення або при долікуванні гострого епізоду, коли зберігається упорядкована соціально прийнятна поведінка.

Амбулаторно — при ймовірній психотичній симптоматичній, соціально упорядкованій поведінці та якщо немає загрози для життя хворого та оточення.

Рекомендації для професіоналів:

- працюйте в партнерстві з людьми з шизофренією та їхнім оточенням;
- запропонуйте допомогу та лікування в атмосфері надії й оптимізму;
- знайдіть час, щоб побудувати підтримувальні та емпатичні стосунки як важливу частину допомоги.

Опікуни, родичі та друзі людей, хворих на шизофренію та інші психози, — важливі як в процесі оцінки та участі, так і в довгостроковому успішному проведенні ефективних методів лікування.

Доцільно якомога раніше обговорити з пацієнтами та їхніми родичами — яким способом їм надаватиметься потрібна інформація. Обговорюючи права і конфіденційність, слід наголошувати важливість надання відомостей про ризик і потребу родичів розуміти перспективи пацієнтів. Крім цього, доцільно розвивати підхід співпраці, що підтримує як хворих, так і родичів, а також поважає індивідуальні потреби.

До того ж, родичі можуть запропонувати власну оцінку їхніх потреб, що зазвичай проводять фахівці служб охорони психічного здоров'я, з огляду на їх думку і можливості в наданні допомоги. Також рекомендується розробити план надання допомоги з урахуванням виявлених потреб і надати його членам сім'ї та лікарю загальної практики — сімейному лікарю, забезпечивши щорічний перегляд. Крім того, слід порадити всім родичам якомога раніше скорис-

татися спеціальними психоосвітніми програмами навчання і підтримки, які можуть бути компонентами сімейних втручань при психотичних розладах і шизофренії. Ці інтервенції мають бути доступними в разі потреби і містити позитивне послання про одужання.

4. Програма діагностики

1. Клініко-анамнестичні, клініко-психопатологічні методи

2. Психометричні тести

3. Психодіагностичні методи

4. Методи інструментальної діагностики

5. Параклінічні (лабораторні) методи

6. Консультації (в разі потреби) інших спеціалістів.

Клініко-анамнестичні, клініко-психопатологічні методи передбачають аналіз скарг, анамнез хвороби, анамнез життя, аналіз стресових чинників та оцінку психічного стану пацієнтів.

Психометричні тести:

— Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS — шкала оцінки позитивних і негативних симптомів (S. P. Kay, L. A. Opler, A. Fiszbein, 1987);

Психодіагностичні методи спрямовані на виявлення ознак структурних порушень мислення, паралогічності, символістики й аморфності розумових процесів, сплоснення і неадекватності емоцій; для дослідження використовують методики, спрямовані на вивчення стану інтелекту, мислення, емоцій.

Психодіагностичні тести:

— «Класифікація предметів» (К. Goldstein, 1920), модифікована (Л. С. Выготский, Б. В. Зейгарник, 1958);

— «Порівняння понять» (Л. С. Павловская, 1909);

— «Прості аналогії» (И. Ю. Кулагина и В. Н. Калюцкий, 2001);

— методика «Піктограма» (А. Р. Лурия, Л. С. Выготский, 1964);

— «Тлумачення прислів'їв та приказок» (Б. В. Зейгарник, С. Я. Рубинштейн, 1999);

— тест зорової ретенції Бентона (Benton Test de Retention Visuelle, A. L. Benton, 1955);

— методика «Заучування 10 слів» (А. Р. Лурия, 1958);

— «Четвертий зайвий» (Б. В. Зейгарник, С. Я. Рубинштейн, 1956); «Вилучення предметів» (або «Четвертий зайвий»): модифікована психодіагностична методика (Н. Л. Белополюская, 2009);

— таблиці Шульте (W. Schulte, 1959).

Додаткові методики:

— Symptom Check List-90-Revised, SCL-90-R — опитувальник для оцінки вираженості психопатологічної симптоматики (L. R. Derogatis et al., 1994);

— особистісний опитувальник Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI (S. R. Hathaway, J. C. McKinley, 1943);

— Колірний тест відносин — модифікований тест М. Люшера (Max Lüscher), (Цветовой тест отношений А. М. Эткинд, 1983);

— тести для дослідження інтелекту: тест Векслера (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-R — D. Wechsler, 1981), адаптований 1991 та для диференціювання випробовуваних за рівнем їх інтелектуального розвитку: прогресивні матриці Равена (J. C. Raven & L. S. Penrose, 1947) — комп'ютерний варіант (И. Н. Гильяшева, Л. Г. Савицкий) та інші.

Параклінічні методи дослідження суттєвого значення для діагностики не мають, проте потрібні для моніторингу фізичного стану пацієнта.

Визначають вихідні показники: маса тіла; окружність талії; пульс і артеріальний тиск (передбачення ризику розвитку серцево-судинних захворювань); клінічний аналіз крові; клінічний аналіз сечі; глюкоза в крові натще; біохімічний аналіз крові (функції печінки та нирок).

Під час моніторингу стану при терапії антипсихотиками з певною періодичністю контролюють ці показники, з побудовою графіків (діаграм).

Методи інструментальної діагностики:

ЕКГ, якщо під час фізикального обстеження виявлено певний ризик розвитку серцево-судинних захворювань (наприклад, діагностовано високий артеріальний тиск), в анамнезі є серцево-судинне захворювання або пацієнта приймають на стаціонарне лікування.

Якщо є потреба виявити структурні та функціональні зміни, застосовують магнітно-резонансну томографію (МРТ) або комп'ютерну томографію (КТ). Однак ці дослідження не мають самостійного діагностичного значення і можуть використовуватися для диференціальної діагностики.

5. Чинники розвитку

Шизофренія є мультифакторним захворюванням, в генезі якого вагому роль відіграють такі чинники: генетичні (психоз або афективний розлад у батьків, «вікові» батьки); перинатальна патологія (ускладнення вагітності та пологів, порушення внутрішньо-утробного розвитку, гестаційні інфекції); сезон народження (зимово-весняний); психологічні (перше або друге покоління мігрантів, урбанізація, важливі психотравматичні події тощо).

6. Раннє виявлення та втручання

Треба без зволікання скеровувати пацієнта в спеціалізовані служби охорони психічного здоров'я або ранніх інтервенцій при психозах для оцінки ризику розвитку психозів, якщо у нього виявляється порушення звичного ритму життя, погіршення соціального функціонування та будь-який з таких проявів:

- транзиторні (короткої тривалості) або не виражені (малої інтенсивності) психотичні симптоми;
- інші переживання або поведінка, що вказують на можливий психоз;
- психотичні розлади або шизофренія у родичів першого ступеня спорідненості.

Оцінити ризик розвитку порушення психічного статусу має консультант-психіатр або кваліфікований спеціаліст із досвідом роботи.

Якщо особа визнана такою, що має підвищений ризик розвитку психозу (як описано вище), доцільним є:

— запропонувати індивідуальну когнітивно-поведінкову терапію (КПТ) з/або без сімейного втручання;

— не призначати антипсихотичні препарати людям, які визнані такими, що мають підвищений ризик розвитку психозу, з метою його запобігання та профілактики, тільки — у разі клінічних проявів.

7. Програма лікування

7.1 Обов'язкові медичні заходи

Модель надання допомоги є біопсихосоціальною.

Процес лікування передбачає такі етапи: активної терапії, стабілізуючої терапії та профілактичної (підтримувальної) терапії.

Біологічна терапія

Етап активної терапії

На етапі активної терапії медикаментозне лікування треба розпочинати якомога раніше. Психомоторне збудження має бути усунене протягом максимально короткого терміну. Психомоторне збудження, яке триває на фоні терапії понад 48 годин, є підставою для перегляду поточної терапевтичної тактики. На етапі активної терапії перевагу надають антипсихотикам другого покоління, починаючи з мінімальних доз, передбачених інструкціями, із поступовим їх збільшенням до досягнення бажаної терапевтичної реакції. Зважати на психофармакологічний анамнез. Перевагу надають попередньому ефективному препарату. На початку терапії рекомендовано призначати один антипсихотичний засіб. За відсутності терапевтичного ефекту протягом чотирьох тижнів треба перейти до іншого антипсихотика або підсилити дію використовуваного антипсихотика, призначивши психотропний препарат іншого класу. Тривалість першого етапу терапії — 8—12 тижнів.

Етап стабілізуючої терапії

Після досягнення очікуваних результатів активного лікування, на етапі стабілізуючої терапії можна знизити дозу антипсихотика з метою підвищити рівень соціального функціонування пацієнта. У разі неможливості дотримання режиму терапії рекомендується призначати депо-препарати або антипсихотики пролонгованої дії. Тривалість етапу стабілізуючої терапії — не менш як 6 місяців.

Етап профілактичної (підтримувальної) терапії

Рекомендовано мінімальні терапевтично ефективні дози антипсихотиків, що були застосовані на попередніх етапах терапії.

Тривалість профілактичного етапу терапії визначається індивідуально.

Алгоритм призначення фармакотерапії пацієнтам із шизофренією та психозами наведений на рисунку.

Фармакотерапія при шизофренії, шизотипових та інших психотичних розладах базується на ви-

користанні антипсихотичних засобів, як додаткову терапію використовують антидепресанти, анкіолітики, транквілізатори, снодійні.

Особливості терапії визначаються стадією психопатологічного процесу.



Алгоритм призначення фармакотерапії пацієнтам із шизофренією та психозами

Розгляд можливості призначення депо-форми або ін'єкцій антипсихотика тривалої дії є пріоритетним у схемі лікування в разі індивідуального прохання пацієнта або уникання (навмисного або ненавмисного) приймання антипсихотика. Під час терапії антипсихотиком треба проводити моніторинг показників фізичного здоров'я пацієнта. Адаптовано згідно з Pharmacological Treatment of Schizophrenia and Related Psychoses (PG10), NHS, 2019.

Психосоціальна терапія:

- КПТ;
- тренінг соціальних навичок;
- арт-терапія;
- сімейна психотерапія;
- групова психосоціальна терапія;
- психоосвіта.

Психосоціальні втручання відрізняються на різних етапах терапії за спрямованістю:

— на етапі активної терапії — на запобігання формуванню психічного дефекту, госпіталізму, ізоляції та інвалідизації. Терапію проводять в умовах стаціонару або амбулаторно із застосуванням біологічних та психосоціальних методів. Додають різні види психосоціального втручання (стимулюють соціальну активність, навички повсякденного життя).

— на етапі стабілізуючої терапії: активно використовують психотерапію (КПТ та сімейну). Напрямок — на пристосування хворого до умов життя в суспільстві, до трудової діяльності у позалікарняних умовах. Здійснюють в амбулаторних умовах. На цьому етапі біологічна терапія відступає на другий план. Переважають різні види психосоціального впливу зі стимуляцією соціальної активності хворих. Здійснюють емоційну (групи підтримки), що сприяє самоствердженню, й інструментальну (організаційну, методичну) підтримку. У разі втрати професії, інвалідизації — професійне навчання і перенавчання хворих, допомога в працевлаштуванні. Проводять

психоосвітню роботу з хворими та їх найближчим оточенням.

— на етапі профілактичної терапії: спрямованість на повніше відновлення індивідуальної і суспільної цінності пацієнта, відновлення взаємин з оточенням. Здійснюють в амбулаторних умовах. Різні види психосоціального впливу на цьому етапі мають вирішальне значення на мікросоціальному рівні й спрямовані на роботу з найближчим соціальним оточенням, включно з сім'єю, зокрема із застосуванням психоосвітнього підходу, активізацію мережі соціальної підтримки, а також її заміщення, здійснюване за допомогою створення «штучного» соціотерапевтичного середовища — залучення пацієнтів в групові форми діяльності, наприклад, в групи самопомогі, психосоціальні клуби.

7.1.1 Первинний психотичний епізод

У разі розвитку первинного психотичного епізоду перед призначенням відповідної терапії пацієнтові надають усю потрібну інформацію та обговорюють переваги такого втручання й імовірний профіль побічних дій. Варто максимально залучати пацієнта до вибору фармакологічних препаратів, зважаючи водночас на ймовірні наслідки приймання чи неприймання медикаментозних засобів (власний неприємний досвід), а також думку родичів, якщо пацієнт погоджується на це.

На початку лікування слід призначити мінімальну ефективну дозу медикаментозного засобу і повільно титрувати, підвищуючи в межах діапазону доз, зазначених в інструкції для медичного застосування препарату. Доцільно і далі використовувати його мінімальну дозу. Тобто дозу, яка є ефективною для невідкладного лікування, слід призначити й для профілактичної терапії. Спочатку рекомендовано застосовувати пробний курс препарату в оптимальній дозі протягом 4–6 тижнів. В осіб із первинним психотичним епізодом із повною та тривалою ремісією лікування антипсихотичним препаратом треба проводити принаймні протягом 12 місяців після початку ремісії.

Вибір антипсихотичного засобу

Загальнодоступний антипсихотичний засіб вважають препаратом вибору, якщо немає чітких переваг між наявними сьогодні схемами терапії. За винятком клозапіну, немає жодних відмінностей між антипсихотиками щодо ефективності, тому доцільно підбирати антипсихотик, у якого найкраща переносимість.

У таблиці 1 наведений перелік антипсихотичних препаратів, затверджених для лікування шизофренії в Україні відповідно до Державного формуляра лікарських засобів (2019). Найбільшу доказову базу для лікування шизофренії на сучасному етапі мають галоперидол та антипсихотичні препарати другого покоління (амісульприд, арипіразол, оланзапін, кветіапін, рисперидон, паліперидон та каріпразин).

Таблиця 1. Антипсихотичні препарати, затверджені для лікування шизофренії в Україні

Перше покоління	Друге покоління
Хлорпромазин	Клозапін
Галоперидол	Арипіразол
Левомепромазин	Амісульприд
Тіоридазин	Оланзапін
Хлорпротиксен	Кветіапін
Трифлуоперазин	Рисперидон
Супірид	Зипразидон
Зуклопентиксол	Паліперидон
Флупентиксол	Сертиндол
Флуфеназин	Каріпразин

Інформацію про мінімальні ефективні добові дози рекомендованих медикаментозних препаратів при первинному та повторних епізодах наведено в таблиці 2.

Ймовірні побічні ускладнення, що супроводжують фармакологічне втручання, наведені в таблиці 3.

Профіль безпеки метаболічних і неврологічних побічних дій — найбільш привабливий у кветіапіну та арипіразолу.

Таблиця 2. Мінімальні ефективні добові дози рекомендованих препаратів

Препарат	Первинний епізод	Повторні епізоди
Галоперидол	2 мг	4 мг
Супірид	400 мг	800 мг
Амісульприд	400 мг	Бракує достовірних даних; можливо 400 мг
Арипіразол	10 мг	10 мг
Оланзапін	5 мг	7,5 мг
Кветіапін	150 мг	300 мг
Рисперидон	2 мг	3 мг

Примітка. Адаптовано згідно з Pharmacological Treatment of Schizophrenia and Related Psychoses (PG10), NHS, 2019

Таблиця 3. Ймовірні побічні ускладнення, що супроводжують медикаментозне лікування

Препарат	Седативність	Збільшення маси тіла	Акатизія	Паркінсонізм	Антихолінергічний ефект	Гіпотензія	Підвищення вмісту пролактину
Амісульприд	–	+	+	+	–	–	+++
Арипіразол	–	–	+	–	–	–	–
Клозапін	+++	+++	–	–	+++	+++	–
Галоперидол	+	+	+++	+++	+	+	++
Оланзапін	++	+++	+	–	+	+	+
Кветіапін	++	++	–	–	+	++	–
Рисперидон	+	++	+	+	+	++	+++
Супірид	–	+	+	+	–	–	+++
Зуклопентиксол	++	++	++	++	++	+	+++

Примітка: +++ — велика частота/тяжкість, ++ — помірна, + — низька, – — дуже низька. Адаптовано згідно з Pharmacological Treatment of Schizophrenia and Related Psychoses (PG10), NHS, 2019

Вибір антипсихотичного препарату має проводити лікар-психіатр з пацієнтом спільно, з урахуванням думки родича (опікуна), якщо пацієнт погоджується. Слід надати інформацію та обговорити можливі переваги й імовірні побічні дії кожного препарату, зокрема:

— метаболічні (разом зі збільшенням маси тіла та діабетом);

— екстрапірамідні (включно з акатизією, дискінезіями та дистонією);

— серцево-судинні (включно з подовженням інтервалу QT);

— гормональні (зокрема збільшення рівня пролактину плазми);

— інші (зокрема неприємні суб'єктивні відчуття).

При первинному психотичному епізоді перевагу надають антипсихотичним засобам другого покоління.

Моніторинг терапії антипсихотиками

Перед початком застосування антипсихотиків доцільно оцінити та зареєструвати такі вихідні показники:

- маса тіла;
- окружність талії;
- пульс і артеріальний тиск;
- глюкоза в крові натще, глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}), ліпідний профіль крові та рівень пролактину;
- будь-які рухові порушення;
- тип харчування, дієти та рівень фізичної активності.

Перш ніж починати терапію антипсихотичним препаратом, варто провести електрокардіографію, якщо:

- це дослідження зазначено в анотації до препарату (інструкції);
- під час фізикального обстеження виявлений певний ризик розвитку серцево-судинних захворювань (наприклад, діагностований високий артеріальний тиск);
- в анамнезі є серцево-судинне захворювання або

- пацієнта приймають на стаціонарне лікування.

Лікування антипсихотичним препаратом є індивідуальним. Для його проведення треба:

- записати показання, очікувані переваги та ризики перорального антипсихотичного препарату й очікуваний час змінення симптомів і появи побічних дій;
- на початку лікування призначити мінімальну дозу та повільно нарощувати її в межах зареєстрованого терапевтичного діапазону;
- обґрунтувати та вказати причини обраної дози за межами діапазону, зазначеного в офіційних джерелах (інструкції);
- записати причини продовження, змінення чи припинення лікування та наслідки таких змін;
- оцінити ефекти лікування препаратом при оптимальній дозі протягом 4—6 тижнів.

Контролювати та регулярно й систематично записувати такі показники протягом лікування, особливо під час титрування дози:

- відповідь на лікування, зокрема і зміни симптомів і поведінки;
- побічні ускладнення лікування, беручи до уваги накладання деяких побічних дій на клінічні прояви шизофренії (наприклад, перекриття акатизії й ажитації чи тривоги) та вплив на функціонування;
- поява рухових розладів;
- маса тіла — щотижня протягом перших 6 тижнів, потім через 12 тижнів на перший рік, а потім щорічно — (з побудовою діаграми);
- окружність талії — щорічно (з побудовою діаграми);
- пульс і артеріальний тиск — через 12 тижнів, через рік, а потім — щорічно;
- рівень глюкози в крові натще, рівень HbA_{1c} та рівень ліпідів крові — через 12 тижнів, через рік, а потім — щорічно;

- прихильність до фармакотерапії;
- загальний стан фізичного здоров'я.

Психосоціальна терапія

З першого дня лікування обов'язково проводити **психоосвітню роботу** з родиною пацієнта, **КПТ** та **інші форми психосоціальних втручань** з метою усвідомлення хворим свого розладу та сутності терапевтичного процесу, відновлення соціального функціонування.

КПТ слід запропонувати всім особам із психозом або шизофренією. Її можна розпочинати в гострій фазі чи пізніше, в стаціонарних та амбулаторних умовах.

Усім членам сімей осіб з шизофренією та іншими психозами, які живуть або перебувають у міцному контакті з ними, слід запропонувати **сімейну психотерапію**. Її можна розпочинати якомога раніше.

Доцільно запропонувати **арт-терапію** всім людям із психозом або шизофренією, особливо для полегшення негативних симптомів (розпочинати в гострій фазі чи пізніше, в стаціонарних та амбулаторних умовах).

Втручання слід проводити в формі психотерапевтичних груп, якщо труднощі з прийнятністю, доступом та участю не зумовлюють інше.

Цілі арт-терапії:

- дати змогу людям із шизофренією та іншими психозами по-різному випробувати себе й розвивати нові способи спілкування з іншими;
- допомогти людям висловитися та організувати своє спілкування у задовільній естетичній формі;
- допомогти людям прийняти та зрозуміти почуття, котрі виникатимуть під час творчого процесу (зокрема в деяких випадках зрозуміти — як вони дійшли до таких почуттів), у темпі, що придатний людині.

Лікування негативних симптомів

Негативні симптоми при шизофренії та інших психозах найбільшою мірою впливають на соціальне функціонування, їх треба виявляти та лікувати якомога раніше.

Отже, потрібно розглянути можливість:

- переведення на антипсихотичні засоби з антидепресивною дією;
- поєднання фармакотерапії з КПТ та арт-терапією.

Неналежне реагування на фармакологічне лікування або відсутність реакції

У разі, якщо пацієнти із шизофренією належно не відповіли на фармакологічне та/або психосоціальне лікування, треба:

- переглянути діагноз;
- упевнитися, що пацієнт дотримувався схеми приймання антипсихотиків, призначених в адекватній дозі та відповідним курсом;
- переглянути, чи були призначені та чи застосовували належним способом психосоціальні методи лікування;
- розглянути інші імовірні причини — чому немає відповіді на лікування, як-от зловживання пси-

хоактивними речовинами (зокрема алкогольними напоями), одночасне використання інших призначених ліків або соматичні захворювання.

Якщо в разі дотримання режиму терапії, достатніх доз препарату та заміни послідовно двох антипсихотиків, один із яких обов'язково є засобом другого покоління, з терміном призначення кожного з них не менше як чотири тижні не вдалося досягти бажаного терапевтичного ефекту, йдеться про дійсну терапевтичну резистентність.

У цих випадках препаратом вибору є клозапін у дозі відповідно до інструкції. Якщо немає терапевтичного ефекту протягом чотирьох тижнів, рекомендована комплексна терапія кількома антипсихотиками (зокрема клозапіном) та одночасне застосування антипсихотиків із іншими видами біологічної терапії.

Якщо пацієнт із шизофренією не відповідає на клозапін в оптимальній дозі, перш ніж додавати другий антипсихотичний засіб для підсилення лікування клозапіном, клініцистам слід урахувати всі вищезазначені моменти (зокрема, доцільним є вимірювання терапевтичного вмісту препарату в крові). Для підбирання адекватного пробного курсу може бути потрібно до 8—10 тижнів.

7.1.2 Профілактика рецидивів та подальших епізодів

Для профілактики рецидивів і подальших епізодів треба брати до уваги досвід попереднього успішного фармакологічного лікування.

Фахівці мають керуватися такими ж принципами індивідуального вибору і для сприяння поліпшенню прихильності до призначеного режиму інтервенцій, з огляду на клінічну користь і побічні дії, пов'язані з будь-якими попередніми призначеннями.

Біологічна терапія

Обирати препарат слід за тими самими критеріями, що рекомендовані в розділі «Первинний психотичний епізод».

Не доцільно використовувати стратегії періодичного лікування* рутинно. Доведено є перевага безперервного приймання антипсихотичних засобів. Однак можна розглянути їх використання у людей із шизофренією або іншим психозом, які не бажають приймати лікування безперервно, або якщо є ще одне протипоказання до постійної підтримувальної терапії, наприклад — висока чутливість до побічних дій.

Переведення з одного антипсихотичного засобу на інший

Переводити пацієнта з одного антипсихотичного препарату на інший треба з урахуванням клінічної картини хвороби та вподобань пацієнта.

Пропонується три способи такого переведення:

1. Період без медикаментів (слід рекомендувати пацієнту припинити приймання першого антипсихотика, дотриматися певного періоду без засто-

сування медикаментів, а потім призначити інший препарат).

2. Без інтервалу (треба відмінити призначення одного препарату й одразу призначити інший).

3. «Передресне» приймання двох препаратів (часткове або повне — залежно від обставин).

Комбінована терапія антипсихотиками

Не варто планово призначати поєднання двох або більше антипсихотиків, за винятком:

— «перехресного» титрування двох різних антипсихотиків і тільки на короткий час;

— поєднання клозапіну з іншим антипсихотиком, щодо якого є доказова база і його призначення не погіршує прояви побічних дій клозапіну;

— випадків, коли треба призначити додатковий препарат.

У разі призначення комбінованої терапії антипсихотиками слід упевнитися, що є чітке обґрунтування та відповідний план лікування, задокументований належним способом.

Призначення антипсихотиків у високих дозах

Під час призначення антипсихотиків у високих дозах треба зазначити та зареєструвати причини використання високих доз та забезпечити належний моніторинг стану пацієнта.

Призначення депо-форм антипсихотичних препаратів

Можливість призначення пацієнтам із шизофренією депо-форм або ін'єкційних антипсихотичних препаратів тривалої дії слід розглядати, якщо:

— пацієнт віддає перевагу такому варіанту лікування після гострого епізоду;

— приховане недотримання призначень антипсихотичних препаратів (як навмисне, так і ненавмисне).

У разі призначення депо-форми або ін'єкційних антипсихотичних препаратів тривалої дії треба:

— зважати на те, чи віддає пацієнт перевагу такому режиму введення (регулярні внутрішньом'язові ін'єкції), а також організаційним аспектам (можливість домашніх візитів, місце розташування медичних закладів та ін.);

— надавати інформацію та обговорювати з пацієнтом переваги такого лікування та імовірний профіль побічних дій кожного препарату;

— використовувати дози, які зазначені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Психосоціальна терапія

Запропонувати КПТ для сприяння відновленню якості життя пацієнтам із персистентними позитивними та негативними симптомами, а також у ремісії;

Запропонувати сімейне втручання сім'ям, які живуть або міцно контактують із особою з психозом;

Сімейне втручання може бути особливо корисним для сімей осіб із психозом або шизофренією, які мають недавній рецидив або високий ризик рецидиву, персистентні симптоми;

Запропонувати арт-терапію для сприяння відновленню соціального функціонування, особливо людям із негативними симптомами.

* — Застосування антипсихотичного препарату лише в період рецидиву чи загострення симптомів, а не постійно.

7.2 Додаткові заходи

Людам із шизофренією або іншим психозом, особливо тим, хто приймає антипсихотичні препарати, слід запропонувати комплексну програму здорового харчування та фізичного навантаження.

Слід запропонувати людям із психозом або шизофренією, які курять, кинути курити, навіть якщо попередні спроби були невдалими. Варто звернути увагу на потенційний істотний вплив зменшення куріння на метаболізм лікарських засобів, зокрема клозапіну й оланзапіну.

Дієтичні обмеження та лікувальну фізкультуру використовують у разі збільшення маси тіла.

Вимоги до режиму праці, відпочинку визначають індивідуально, з урахуванням досягнутого рівня соціального функціонування.

8. Характеристика очікуваних кінцевих результатів лікування

1. Етап активної терапії:

- нормалізація поведінки, усунення психомоторного збудження;
- зменшення вираженості (часткова редукція) психотичної симптоматики;
- часткове відновлення критики.

2. Етап стабілізуючої терапії:

- зворотний розвиток залишкової продуктивної симптоматики і редукція негативної, афективної та когнітивної симптоматики;
- підвищення рівня соціальної адаптації.

3. Етап профілактичної (підтримувальної) терапії:

- відновлення оптимального рівня соціального функціонування пацієнта.

9. Тривалість лікування

Тривалість лікування відповідає тривалості етапів терапії.

У спеціалізованому стаціонарі термін перебування повинен бути максимально коротким — до досягнення мети етапу активної терапії.

У стаціонарі — при адекватній антипсихотичній терапії — тривалість лікування становить до 30 днів (для досягнення повного терапевтичного контролю за станом).

Термін перебування у денному стаціонарі — 20—30 днів.

Тривалість амбулаторного лікування становить 60—120 днів.

10. Критерії якості лікування

1. Клінічний — ступінь редукції психопатологічної симптоматики протягом не менш як 6 місяців і стабільність психічного стану протягом 6 місяців.

2. Соціально-психологічний — ступінь здатності до автономного соціального функціонування.

Очікувані результати лікування:

- нормалізація поведінки, зникнення психомоторного збудження;
- зменшення вираженості (редукція) продуктивної, негативної та когнітивної симптоматики;
- відновлення критики та свідомості хворого.

Досягнення ефекту відповідно до обох критеріїв слід очікувати при гострих психозах, у структурі яких найбільш повно представлені чутливо-образні маячні та афективні (циркулярні) прояви.

При малій представленості чутливого радикалу можна досягти ефекту, що відповідає двом критеріям, а при черговому загостренні хронічної параноїдної шизофренії — тільки першому критерію поліпшення.

11. Ймовірні побічні реакції та ускладнення

Екстрапірамідні розлади (зокрема дистонічні реакції та акатизія) — слід уникати призначення антипсихотиків першого покоління (насамперед, похідних бутирофенону); при акатизії можна застосовувати коректори побічних дій антипсихотиків (тригексифенідил), неселективні β -адреноблокатори.

Пізня дискінезія — патогенетичної терапії немає.

Нейроендокринні розлади (пов'язані з підвищенням рівня пролактину) — заміна препарату, що не впливає на рівень пролактину.

Метаболічні розлади (насамперед, порушення вуглеводного обміну та збільшення маси тіла) — дієтичні обмеження та лікувальна фізкультура. Якщо треба — заміна базового препарату.

Серцево-судинні розлади (порушення серцевої провідності та ортостатична гіпотензія) — контроль ЕКГ, і при збільшенні QT понад 400 мс — заміна антипсихотиків.

Центральні холінолітичні ускладнення (зокрема когнітивні розлади) — призначення антихолінергічних препаратів.

Надмірна седатія — призначення антипсихотиків без седативної дії.

Злоякісний нейролептичний синдром — відміна всіх антипсихотичних препаратів, призначення бромкриптину та бензодіазепінів, контроль температури тіла, соматичного стану.

12. Рекомендації щодо амбулаторного спостереження

Тривалість профілактичної підтримувальної терапії є індивідуальною. Пацієнту надають можливість отримати довгострокову диспансерну допомогу.

В процесі відміни антипсихотичних препаратів треба поступово зменшувати дозу і регулярно стежити за ознаками та симптомами рецидиву. Після відміни антипсихотиків доцільно і далі проводити моніторинг проявів і симптомів рецидиву щонайменше ще два роки. У разі розвитку гострих і важких побічних дій (патологічні зміни складу крові через застосування клозапіну), коли треба різко припинити приймання ліків, слід забезпечити доступну адекватну підтримку і негайний перегляд стратегії лікування.

Людам, які не можуть відвідувати загальноосвітні навчальні заклади чи працювати, слід сприяти в альтернативній освітній або професійній діяльності відповідно до їхніх індивідуальних потреб і можливостей заходитися такою діяльністю, з кінцевою метою повернення до загальної освіти, навчання чи працевлаштування.

13. Реабілітаційні заходи

Реабілітація є невідмінним складником комплексного втручання в загальній структурі психіатричної допомоги людям з шизофренією та іншими психозами. Сучасна реабілітація цієї категорії пацієнтів базується на біопсихосоціальній моделі, що передбачає такі частини:

- медико-психіатричну (біологічну);
- психотерапевтичну (психологічну);
- психосоціальну (соціальну).

До того ж інтегративний підхід має низку переваг, оскільки стосується одночасно всіх сторін життєдіяльності пацієнтів та їх найближчого оточення. Це вкрай важливо, тому що дає змогу залучити збережені здатності особистості хворих і створити на цій основі досить високий рівень мотивації до позитивних змін, сформувати свідоме ставлення до лікування та відповідальність за власну поведінку.

Медико-психіатрична (біологічна) реабілітація полягає у вживанні всіх заходів щодо чіткого дотримання терапевтичного режиму.

Психотерапевтична (психологічна) реабілітація. Від початку захворювання пацієнт потребує активної психологічної підтримки з боку оточення: лікарів, середнього медичного персоналу, членів сім'ї, тому психотерапевтична реабілітація полягає у подальшій психоосвітній роботі з пацієнтом та його родиною, спрямованій на прийняття свого розладу, позитивне ставлення до терапії, підвищення адаптивності та стресостійкості у повсякденному житті, тренінг навичок самостійного життя.

Психосоціальна (соціальна) реабілітація передбачає три етапи:

- етап активних психосоціальних впливів (психосоціальна терапія), спрямованих на відновлення порушених когнітивних, мотиваційних, емоційних ресурсів, з урахуванням особливостей соціальної дезадаптації (може починатися на будь-якому етапі надання психіатричної допомоги; здійснюється фахівцями);

Список використаної літератури

1. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск одинадцятий. Затверджено Міністерством охорони здоров'я України (наказ МОЗ України від 18.04.2019 № 892). Київ, 2019. 1185 с.
2. Марута Н. О., Білоус В. С. Прогномальний період психозу: клініко-психопатологічні та патофизиологічні закономірності формування, критерії діагностики і принципи профілактики // Вісник наукових досліджень. 2017. № 4. С. 81—85. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2017_4_20.
3. Марута Н. А. Стратегия смены антипсихотического препарата: проблемы и решения // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2017. Т. 8, № 1. С. 112—123. URL: <https://rucont.ru/efd/582383>.
4. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia / Malaspina D., Harlap S., Fennig S. [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. 2001. 58. 361—367. DOI: 10.1001/archpsyc.58.4.361.
5. Aleman A., Kahn R. S., Seltén J. P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis // Archives of general psychiatry. 2003; 60(6): 565—571. DOI: 10.1001/archpsyc.60.6.565.

— етап практичного освоєння нових рольових функцій і соціальних позицій (залежить від потреб пацієнта; здійснюється з допомогою соціальних робітників, громадських організацій хворих та їхніми родичами);

— етап закріплення і підтримки соціального відновлення в звичних для пацієнта умовах життя (здійснюється з допомогою соціальних робітників, громадських організацій хворих та їхніми родичами).

14. Етапність надання медичної допомоги

Первинна медична допомога

Лікарі загальної практики — сімейні лікарі виявляють людей із груп ризику розвитку шизофренії і психозів, проводять скринінгові тести для виявлення цієї патології та на підставі отриманих результатів скеровують пацієнта до лікаря-психіатра.

Також лікарі загальної практики — сімейні лікарі спостерігають пацієнтів у період стабілізації стану.

Вторинна (спеціалізована) медична допомога

Забезпечує проведення лікувально-профілактичних заходів на етапах активного, стабілізуючого та профілактичного лікування, увібравши в себе і всі напрями у межах біопсихосоціального підходу.

На етапі вторинної медичної допомоги слід проводити моніторинг фізичного здоров'я пацієнтів і впливу антипсихотичних препаратів щонайменше протягом перших 12 місяців або до того, як стан пацієнта стабілізується, залежно від того, що настане раніше. Після цього відповідальність за цей моніторинг може бути перенесена на первинну ланку медичної допомоги за спільними домовленостями.

Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

Спрямована на реалізацію активного та стабілізуючого етапів терапії, якщо у пацієнта є коморбідна патологія, резистентність до проведеної терапії, виражена соціальна дезадаптація, часте рецидивування патологічного процесу, за допомогою високотехнологічних методів терапії.

6. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first episode psychosis / Lieberman J. A., Tollefson G. D., Charles C. [et al.]; HGDH Study Group // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. 62. 361—370. DOI: 10.1001/archpsyc.62.4.361.
7. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy with Psychiatric Rehospitalization Among Adults with Schizophrenia / Tiihonen J., Taipale H., Mehtälä J. [et al.] // JAMA Psychiatry. 2019 May 1; 76 (5): 499—507. PMID: 30785608.
8. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia / Cahn W., van Haren N. E., Hulshoff Pol H. E. [et al.] // Br. J. Psychiatry. 2006 Oct. 189. 381—2. DOI: 10.1192/bjp.bp.105.015701.
9. British National Formulary. National Institute for Health and Care Excellence. 2019. URL: <https://bnf.nice.org.uk/>.
10. Brown S., Kim M., Mitchell C. & Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia // Br J Psychiatry. 2010; 196: 116—21. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.067512.

11. Casey D. E., Zorn S. H. The Pharmacology of Weight Gain with Antipsychotics // *J. Clin. Psych.* 2001. 62 (suppl. 7). P. 4—10. PMID: 11346195.
12. Compounded brain volume deficits in schizophrenia-alcoholism comorbidity / Mathalon D. H., Pfefferbaum A., Lim K. O. [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003 Mar. 60(3). 245—52. DOI: 10.1001/archpsyc.60.3.245.
13. Do psychiatric registries include all persons with schizophrenia in the general population? A population-based longitudinal study / M. Weiser, N. Werbeloff, B. P. Dohrenwend [et al.] // *Schizophrenia research.* 2012. Vol. 135 (1—3): 187—191. URL: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.12.023>.
14. Effectiveness of antipsychotics drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial / Kahn R. S., Fleischacker W. W., Boter H. [et al.]; EUFEST study group // *Lancet.* 2008. Vol. 371, No. 9618. P. 1085—1097. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
15. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring / Brown A. S., Hooton J., Schaefer C. A. [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* 2004 May. 161 (5). 889—95. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.5.889.
16. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia / Brown A. S., Bottiglieri T., Schaefer C. A. [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007 Jan. 64 (1). 31—9. DOI: 10.1001/archpsyc.64.1.31.
17. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs / Bai O., Chlan-Fourney J., Bowen R. [et al.] // *J. Neurosci. Res.* 2003 Jan. 1; 71(1). 127—31. DOI: 10.1002/jnr.10440.
18. Fusar-Poli P., McGorry P.D., Kane J.M. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview // *World Psychiatry.* 2017. 16 (3): 251—65. DOI: 10.1002/wps.20446.
19. Genetic Variation Throughout the Folate Metabolic Pathway Influences Negative Symptom Severity in Schizophrenia / Roffman J.L., Brohawn D. G., Nitenson A. Z. [et al.] // *Schizophrenia Bulletin.* March 2013. Vol. 39, Issue 2. P. 330—338. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr150>.
20. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016 / F. J. Charlson, A. J. Ferrari, D. F. Santomauro [et al.] // *Schizophrenia Bulletin.* 2018. Vol. 44, Issue 6. P. 1195—1203. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>.
21. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *The Lancet. Global Health Metrics.* 2018. Vol. 392, Issue 10159. P. 1789—1858. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
22. Goff D. C., Coyle J. T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2001 Sep. 158 (9). 1367—77. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.9.1367.
23. Goff D. C., Heckers S., Freudenreich O. Schizophrenia // *Medical Clinics of North America.* 2001. Vol. 85, Issue 3. P. 663—89. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70335-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70335-7).
24. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults / G. Remington, D. Addington, W. Honer [et al.]; LRCP&SI, FRCP // *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2017 Sep; 62(9): 604—616. DOI: <https://doi.org/10.1177/0706743717720448>.
25. Harrison P. J., Weinberger D. R. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence // *Molec. Psychiatry.* 2005. 10. 40—68. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001558>.
26. Laursen T. M., Nordentoft M., Mortensen P. B. Excess early mortality in schizophrenia // *Annual Review of Clinical Psychology.* 2014; 10, 425—438. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657.
27. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance / Kuipers E., Yesufu-Udechuku A. (reviewer), Taylor C. (editor), Kendall T. (consultant psychiatrist) // *BMJ.* 2014; 348: g1173. URL: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g1173>.
28. McGrath J. J. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology — the NAPE lecture 2004 // *Acta Psychiatr Scand.* 2005; 111(1): 4—11. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2004.00467.x.
29. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions / [S. Galderisi, A. Mucci, R. W. Buchanan, C. Arango] // *The Lancet Psychiatry.* 2018; 5 (8): 664—677. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30050-6.
30. Owen M. J., Williams N. M., O'Donovan M. C. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights // *Molec. Psychiatry.* 2004. 9. 14—27. DOI: 10.1038/sj.mp.4001444.
31. Pathways to functional outcome in subjects with schizophrenia living in the community and their unaffected first-degree relatives / S. Galderisi, A. Rossi, P. Rocca [et al.]; Italian Network for Research on Psychoses // *Schizophr Res.* 2016; 175 (1—3): 154—160. DOI: 10.1016/j.schres.2016.04.043.
32. Pharmacological Treatment of Schizophrenia and Related Psychoses (including First Episode Psychosis) : Prescribing Guideline (PG10), NHS, 2019. URL: <https://www.dpt.nhs.uk/download/vGeUDUfP7j>.
33. Pillai A., Terry A. V. Jr, Mahadik S. P. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus // *Schizophr. Res.* 2006 Feb. 15; 82(1). 95—106. DOI: 10.1016/j.schres.2005.11.021.
34. Prenatal origin of schizophrenia in a subgroup of discordant monozygotic twins / E. F. Torrey, E. H. Taylor, H. S. Bracha [et al.] // *Schizophr. Bull.* 1994. 20(3). 423—32. DOI: 10.1093/schbul/20.3.423.
35. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline [CG178]. NICE, 2014. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.
36. Royal College of Psychiatrists; Report of the National Audit of Schizophrenia (NAS) 2012. London : Healthcare Quality Improvement Partnership, 2012. Publication number : CCQI138.
37. Service availability and utilization and treatment gap for schizophrenic disorders: a survey in 50 low- and middle-income countries / Lora A., Kohn R., Levav I. [et al.] // *Bulletin World Health Organization.* 2012. 90(1): 47—54, 54A-54B. DOI: 10.2471/BLT.11.089284.
38. The American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Third Edition. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890424841>.
39. The association between premorbid cognitive ability and social functioning and suicide among young men: A historical-prospective cohort study / M. Weiser, D. Fenchel, N. Werbeloff [et al.] // *European Neuropsychopharmacology.* 2017; 27 (1): 1—7. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.11.015.
40. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches / Lieberman J. A., Perkins D., Belger A. [et al.] // *Biol. Psychiatry.* 2001 Dec. 1; 50(11). 884—97. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01303-8.
41. The interplay among psychopathology, personal resources, context-related factors and real-life functioning in schizophrenia: stability in relationships after 4 years differences in network structure between recovered and non-recovered patients / S. Galderisi, P. Rucci, A. Mucci [et al.] // *World Psychiatry.* 2020; 19 (1): 81—91. DOI: 10.1002/wps.20700.