



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

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

Український неврологічний журнал

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване медичне видання

Ukrainian neurological journal

Peer-Reviewed Scientific and Practical Specialized Medical Journal

Біль при хворобі Паркінсона

Прогнозування несприятливих
наслідків мозкового інсульту

Сучасні критерії діагностики
розсіяного склерозу в практиці



www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

№ 1 // 2025

ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА

ЛІКУВАННЯ ПАРЕСТЕЗІЙ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ



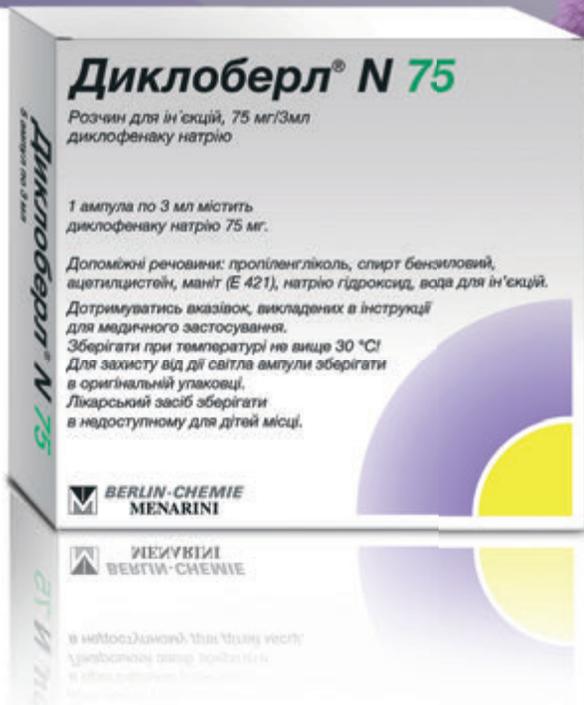
Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Альфа-ліпон - Розсиральне засідчення МОЗ України № ЦАМД/20.01/02 з 16.01.2021
Неовітам - Розсиральне засідчення МОЗ України № ЦАМД/16.01/01 з 16.01.2021



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Диклоберл® diclofenac sodium

**ДИКЛОФЕНАК
№1 В УКРАЇНІ**
ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ



**АМПУЛИ СИСТЕМИ ОРС (ONE-POINT
CUT) – НАДПИЛЮВАННЯ АМПУЛИ НЕ
ПОТРІБНЕ!²**

**В СЕРЕДЬНОМУ МАКСИМАЛЬНА
КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ
20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ² ***

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл N75.

Склад: Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенану натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенану натрію). **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Показання. Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спонділіту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та білірної колики; болю та набряку після травми і операції; тяжких нападів мігрені.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровоотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровоотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів діагностованої виразки або кровоотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемостатичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV),

лішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. **Дорослі.** Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. **Діти.** Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, залор, танкредити, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та сербїж, алергічний васкулїт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, похотічні реакції, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №657 від 07.04.2023). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського

засобу, а саме повний перелік побічних ефектів, особливостей застосування, спосіб застосування та дози.

Виробник. Диклоберл® N75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (Фі), Італія. РІ №UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29; тел.: (044)494-33-88.

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmExplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1562 від 08.07.2020).

* Фармакологічні властивості. Після введення 75 мг диклофенану шляхом внутрішньом'язової ін'єкції UA-DIC-02-2024-V1-Print. Затверджено 07/02/2024



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

Український неврологічний журнал

№ 1 (74)
2025

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване медичне видання

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

Заснований у червні 2006 року
Виходить 4 рази на рік

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

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

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

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2025

Український Неврологічний Журнал

Головний редактор

В. С. МЕЛЬНИК

Голова редакційної ради

Л. І. СОКОЛОВА

Редакційна рада

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

V. Caso (Італія)

О. М. Дзюба (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

І. М. Карабань (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. В. Кузнєцов (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Державна реєстрація

Реєстр суб'єктів у сфері медіа
Ідентифікатор медіа R30-03978
Рішення Національної ради України
з питань телебачення і радіомовлення
№ 1241 від 11.04.2024 р.

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця
Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»
Рекомендовано Вченою радою НМУ
імені О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 8 від 27.03.2025 р.

Видавець

Товариство з обмеженою
відповідальністю «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4757 від 5.08.2014 р.

Дизайн та верстка

А. В. Корженівська

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ,
вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

Телефон редакції

096-70-21-152

Е-mail: vitapol3@gmail.com

Друк

ТОВ «ПРО ФОРМАТ»
02166, Київ,
вул. Кубанської України, 45-Б, оф. 16
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5942 від 11.01.2018 р.

Ум. друк. арк. 7,20

Замовлення № 125N

Наклад — 500 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір офсетний, безкислотний ☺

Друк офсетний

Підписано до друку 28.03.2025 р.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

ОГЛЯДИ | REVIEWS

5 Сучасний погляд на проблему болю при хворобі Паркінсона (огляд літератури)

Т.М. ЧЕРЕНЬКО

Modern perspective on the problem of pain in Parkinson's disease (review)

T.M. CHERENKO

15 Сучасні підходи до діагностики діабетичної поліневропатії: інновації та перспективи (огляд літератури)

С.Г. СОВА, Н.В. СОФІЛКАНИЧ, І.М. ПУКАЛЯК, Г.В. ПАЛАГУТА

Modern approaches to the diagnosis of diabetic polyneuropathy: innovations and prospects (review)

S.H. SOVA, N.V. SOFILKANYCH, I.M. PUKALIYAK, H.V. PALAHUTA

21 Оптимізація терапії болю у пацієнтів із діабетичною поліневропатією: нові підходи та перспективи (огляд літератури)

С.Г. СОВА, Н.В. СОФІЛКАНИЧ, І.М. ПУКАЛЯК, Г.В. ПАЛАГУТА

Optimization of pain therapy in patients with diabetic polyneuropathy: new approaches and perspectives (review)

S.H. SOVA, N.V. SOFILKANYCH, I.M. PUKALIYAK, H.V. PALAHUTA

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ | ORIGINAL RESEARCHES

28 Аналіз та прогнозування несприятливих наслідків перебігу гострого періоду мозкових інсультів під час воєнного стану

С.-М.С. ОКУНЄВА, М.М. ПРОКОПІВ

Analysis and prediction of adverse effects of the acute period of cerebral stroke during martial law

S.-M.S. OKUNIEVA, M.M. PROKOPIV

36 Особливості порушень серцевого ритму у пацієнтів із судомним нападом у дебюті розриву артеріальних аневризм

Ю.О. СОЛОДОВНИКОВА, Д.І. ГНАТОВСЬКА, К.О. ЯРОВА, А.С. СОН

Features of heart rate disorders in patients with symptomatic seizures at the onset of arterial aneurysm rupture

Yu.O. SOLODOVNIKOVA, D.I. HNATOVSKA, K.O. YAROVA, A.S. SON

41 До питання про синдром церебральної венозної дисциркуляції

І.С. ЗОЗУЛЯ, О.В. БРЕДИХІН, Н.О. БРЕДИХІНА

On the question of cerebral venous dyscirculation syndrome

I.S. ZOZULYA, O.V. BREDIKHIN, N.O. BREDIKHINA

**44 Nutrition and multiple sclerosis severity:
how diet and lifestyle choices shape disease course**

K.P. POTAPOVA, L.I. SOKOLOVA

*Вплив дієти та способу життя
на тяжкість перебігу розсіяного склерозу
К.П. ПОТАПОВА, Л.І. СОКОЛОВА*

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ | FOR PRACTITIONERS

**51 Розсіяний склероз: сучасний
діагностичний алгоритм у клінічній практиці**

L.I. SOKOLOVA, T.A. DOVBONOS

*Multiple sclerosis:
a modern diagnostic algorithm in clinical practice
L.I. SOKOLOVA, T.A. DOVBONOS*

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК | CLINICAL CASE

**57 Вербальна алексія — аура тихої мігрені:
аналіз клінічного випадку**

T.I. ILLIASH

*Verbal alexia as an aura of silent migraine:
a clinical case analysis
T.I. ILLIASH*

ДО УВАГИ АВТОРІВ | FOR AUTHORS

61 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



Т.М. ЧЕРЕНЬКО

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Сучасний погляд на проблему болю при хворобі Паркінсона (огляд літератури)

Хвороба Паркінсона (ХП), яка вважається другим за поширеністю нейродегенеративним захворюванням після хвороби Альцгеймера, традиційно вважається захворюванням із переважно моторними симптомами. Проте біль, як один із поширених немоторних симптомів (40—85 %), досі залишається недооціненим та часто ігнорується в клінічній практиці. У 5 % пацієнтів біль може бути першим виявом хвороби. Запропоновано низку класифікацій болю при ХП (м'язово-скелетний, невропатичний, дистонічний, акатизійний, ноципластичний), які використовують різні підходи (етіологічний, механістичний, за моторним статусом, за механізмом болю), але жодний із них не став єдиним загально визнаним. Важливо диференціювати біль, пов'язаний із ХП, від іншого болю. Це ускладнюється наявністю комбінації різних типів болю в одного хворого, перекриттям виявів ноцицептивного та невропатичного болю, коморбідністю, властивою літнім пацієнтам, розвитком у них депресії. З одного боку, це вказує на складність патогенезу болю, адже відомо, що біль при ХП тісно пов'язаний із дофамінергічною дисфункцією, нейрозапаленням та порушенням антиноцицептивних механізмів. Оптимізація дофамінергічної терапії часто не дає очікуваного анагетичного ефекту, що змушує шукати нові підходи. З іншого боку, гетерогенність вимірювальних шкал болю, методів оцінки та характеристик пацієнтів перешкоджає порівнянню результатів досліджень, а практичним лікарям ускладнює прийняття адекватного рішення щодо діагностики й лікування болю. Залишаються прогалини в розумінні механізмів болю, що потребує проведення мультидисциплінарних досліджень, відсутні стандартизовані протоколи терапії, але досягнуто прогресу в класифікації болю при ХП. Персоналізований підхід до діагностики й терапії може поліпшити лікування різних типів хронічного болю та якість життя пацієнтів.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, класифікація болю, патогенез, клінічна характеристика, діагностика, терапевтичні підходи.

Хвороба Паркінсона (ХП) уражає близько 1 % осіб віком понад 60 років [97] та є другим за поширеністю після хвороби Альцгеймера нейродегенеративним захворюванням центральної нервової системи [48]. Очікується, що до 2040 р. на ХП хворітимуть близько 17 млн осіб. Згідно з дослідженням глобального тягаря захворювань, серед неврологічних захворювань ХП є найпоширенішою у світі [68].

Визначають ХП моторні симптоми: ригідність, брадикінезія, постуральна нестабільність і тремор у спокої [49]. Водночас ХП також притаманні немоторні вияви, зокрема когнітивні порушення, розлади сну, вегетативні дисфункції та біль [30].

Вважається, що Джеймс Паркінсон уперше описав біль у пацієнта із ХП у своїй статті 1817 р. [78].

Хронічний біль, що триває понад 3 міс, є глобальною проблемою, яка зачіпає 20 % дорослого населення [13, 72]. Біль є одним із найпоширеніших немоторних симптомів ХП (40—85 %) [69, 73]. Біль може бути одним із найперших симптомів ХП, іноді виявляючись ще на доклінічній стадії [2]. У 5 % пацієнтів із ХП біль є першим клінічним симптомом [98]. Він зазвичай виражений на тому боці тіла, який першим або сильніше зазнав рухових порушень [19, 61]. На момент появи рухових симптомів і встановлення діагнозу ХП хронічний біль наявний у 20 % пацієнтів, а впродовж хвороби його поширеність зростає до 80 % [8, 32, 95].

У пацієнтів із ХП біль спричиняє значні функціональні обмеження, суттєво впливаючи на якість

життя [36, 44], але його часто недооцінюють і не лікують. Близько 50 % хворих на ХП, які страждають від болю, не отримують жодного знеболювального засобу [5]. З огляду на зростання поширеності ХП прогнозують, що до 2030 р. у світі буде 3,7 млн пацієнтів із болем, які не отримують належного лікування [8].

Поширеність болю в пацієнтів із ХП на 2—3-й стадії за шкалою Noehn—Yahr у середньому становить 67,4 % [73]. За даними С. Vuhmann та співавт. [16], у 95,4 % пацієнтів із ХП був наявний больовий синдром, за даними J.O. Hirsі та співавт. [50], — у 84,0 %, тоді як у дослідженні Ö. Skogar та співавт. [89] поширеність болю була майже вдвічі меншою (33 %), у роботах E.A. Ozturk та B.G. Kocer [76] цей показник становив 48,2 %. Значна різниця в результатах може бути зумовлена відмінностями в методології оцінювання болю, критеріях залучення пацієнтів або способах збору даних.

Чинниками ризику розвитку болю є жіноча стать, порушення сну, депресія [82], дискінезії, постуральні розлади та моторні ускладнення [14, 15]. У недавньому дослідженні припустили генетичний внесок у розвиток болю при ХП [45]. Було встановлено, що варіанти генів *SCN9A* та *FAAH* асоціюються з ризиком болю в пацієнтів із ХП. Варіант rs6746030 SNP у гені *SCN9A*, який змінює амінокислотну послідовність натрієвого каналу Nav1.7 (аргінін на триптофан), був пов'язаний як із центральним, так і з м'язово-скелетним болем (МСБ), тоді як варіант 324419 у гені *FAAH*, який кодує фермент гідролазу жирних амідів (метаболізує канабіноїди), — лише з МСБ [33].

Крім того, деякі неневрологічні супутні захворювання спричиняють підсилення болю в пацієнтів із ХП, зокрема цукровий діабет, остеопороз, ревматичні захворювання та артрит [15].

Хронічний біль при ХП неоднорідний за якісними характеристиками, локалізацією, інтенсивністю, частотою, що свідчить про складну та множинну етіологію [34]. Вивчення поширеності болю при ХП передбачає його диференціацію за типами. Найпопулярнішою класифікацією, яку використовують понад 15 років, є класифікація В. Ford [42]. Вона виділяє п'ять основних типів болю: МСБ, корінцевий (КБ) і спричинений ураженням нервів, біль, пов'язаний із дистонією (ДБ), центральний біль (ЦБ), акатизійний біль (АБ). Також автором звертається увага на незвичайні больові синдроми (біль, що зачіпає обличчя, голову, глотку, епігастрій, живіт, таз, пряму кишку та статеві органи). Він також виділив біль «у ділянці плечиків для одягу», який зазвичай виникає в ділянці плечового поясу та шийного відділу хребта, часто асоційований із вегетативними розладами.

У дослідженнях M.A. Silverdale та співавт. [88] описано дещо інший спектр больових виявів, а також визначено їх поширеність у пацієнтів із ХП: МСБ (66 %), КБ (34 %), ДБ (16 %), генералізований

«off»-біль (9 %), дискінетичний (10 %), біль у нижній частині живота (16 %), вісцеральний (16 %), ЦБ (27 %), синдром неспокійних ніг (23 %).

Із типів болю найчастіше відзначають МСБ, поширеність якого, за різними даними, становить від 66,0 до 82,8 % [18, 29, 55, 88].

Особливості локалізації болю при хворобі Паркінсона

У дослідженнях, присвячених локалізації болю при ХП, виявлено широкий спектр зон ураження, зокрема нижні та верхні кінцівки, плечі, шийний і поперековий відділи хребта. Частота болю в спині, за різними даними, варіює від 26 до 67 % [17, 18, 60, 73, 88]. Біль у нижніх кінцівках відзначають 67 % пацієнтів із ХП [71]. У значної частини хворих біль локалізується в кількох зонах одночасно: у шиї (10 %), плечах (18 %) і спині (26 %) [31], спині (63,6 %) та суглобах (48,9 %) [57], нижніх (47,6 %) та верхніх (23,8 %) кінцівках [75], нижніх кінцівках і шийно-плечовій зоні (33 %) [29].

Тривалість болю зазвичай перевищувала 3—6 міс [16], а частота варіювала від «раз на тиждень» [18] до «частіше в період OFF» (36 %) [50].

У науковій літературі описано варіанти болю при ХП, запропоновано та використовуються різні підходи до їхньої класифікації [22]. Численні пропозиції щодо типів болю рідко підтверджувалися або офіційно перевірялися [42, 80], що ускладнює діагностику та лікування болю в пацієнтів із ХП. За влучним виразом G. Wasner та G. Deuschl «біль при ХП — це багато синдромів під однією парасолькою» [100].

Важливим у патобіологічному аспекті є поділ болю на безпосередньо спричинений ХП (або підсилений хворобою) та зумовлений причинами, не пов'язаними з ХП [71]. Згідно з попередніми класифікаціями, біль вважається пов'язаним із ХП, якщо має місце одна з таких умов: виникнення болю разом із першими моторними симптомами, виникнення/підсилення болю під час стадії OFF; виникнення одночасно з хореатичною дискінезією або поліпшення в разі дофамінергічного лікування [21, 42, 80]. За даними С. Vuhmann та співавт. [16], саме ХП була згадана як основна причина болю в 53 % випадків. У норвезькому популяційному дослідженні біль, пов'язаний із ХП, було діагностовано в 51 % пацієнтів із ДБ, 43 % із МСБ, 34 % із периферичним невропатичним болем, 80 % із центральним невропатичним болем [8].

Інтенсивність болю в пацієнтів із ХП значно відрізняється в різних дослідженнях, що свідчить про необхідність персоналізованого підходу до його лікування. Одні автори вказують на біль від помірного до інтенсивного рівня, тоді як інші зазначають його легкий або помірний ступінь. Середні показники інтенсивності болю варіювали від помірних до сильних значень і оцінювалися за допомогою різних шкал [28].

Патогенетичні аспекти болю при хворобі Паркінсона

Передача болю при ХП здійснюється шляхами спинно-таламічного тракту, анатомія яких добре вивчена. Больові сигнали поширюються від ноцицепторів, що активуються механічною, термічною тощо стимуляцією шкіри, кісток, суглобів, м'язів і сполучної тканини, немієлінізованими С-волокнами та мієлінізованими А δ -волокнами до нейронів другого порядку в задньому рогу спинного мозку. Там вони модулюються інтернейронами, місцевими імунними клітинами та «доручаються» низхідним шляхам.

Низхідні шляхи, що формують систему гальмування болю (від ростральної вентромедіальної мозкової речовини, дорзолатерального мосто-мезенцефального покриву та періакведуктальної сірої речовини [9, 26]), пригнічують больові сигнали через вивільнення моноамінів (норадреналіну, серотоніну, дофаміну) та ендогенних опіоїдних нейропептидів у задньому рогу спинного мозку [7]. Як показано в експериментальних дослідженнях на тваринах, у низхідній системі гальмування болю дофамінові рецептори D1 і D2 відіграють протилежні ролі: D1-рецептор бере участь у виникненні та підтримці болю, тоді як D2-рецептор — у механізмах антиноцицепції [59]. Однак клінічний вплив різних типів дофамінових рецепторів на біль складно оцінити, оскільки повідомлено про суперечливі ефекти [86].

Больові сигнали проєктуються від спинного мозку до кіркових сенсорних ділянок, передньої поясної кори, орбіто-фронтальної кори, мигдалеподібного тіла та інших структур лімбічної системи латеральною (латеральний спинно-таламічний тракт) та медіальною (вентральний спинно-таламічний тракт) системами болю. У пацієнтів із ХП при ноцицептивному болю спостерігається підвищена нейрональна активність в острівцевій та поясній корі, які входять до складу висхідного медіального больового шляху. Також є докази підвищеної чутливості в системі латерального шляху болю [34]. Показано, що введення L-допи пригнічує нейрональну активність у цих зонах [12]. Недавно було запропоновано для пояснення гіперчутливості до болю, що асоціювалася з ознаками нейрозапалення в різних ділянках латерального та медіального спинно-таламічних трактів, враховувати роль кишкового дисбактеріозу як чинника, що провокує нейроімунні розлади [83].

Дані, отримані в експериментальних роботах на тваринах і клінічних дослідженнях, свідчать про активне залучення в сприйняття та модуляцію болю всіх дофамінергічних нейронних шляхів, зокрема вентральної ділянки покривки, компактної частини чорної речовини та задньої гіпоталамічної ділянки. При дослідженні природи болю при ХП рекомендують розглянути втрату дофаміну через дегенерацію нігростріарного шляху в контексті зв'язку з дегенерацією інших дофамінергічних ділянок та важливих анатомічних зон контролю болю, таких

як стовбур мозку [3], дрібні периферичні нервові волокна та спинний мозок [99]. З огляду на те, що в пацієнтів із ХП спостерігається нейродегенерація у ядрах шва (*raphé nuclei*) та голубій плямі (*locus coeruleus*), зниження активності цих структур може призвести до ослаблення низхідних протибольових механізмів [83], що додатково знижує поріг больової чутливості. Розуміючи зв'язок хронічного болю та емоційних реакцій, слід урахувати роль ділянок мозку, які беруть участь в емоційній обробці або формуванні поведінки за принципом мотивації-винагороди, таких як прилегле ядро (*nucleus accumbens*), розташоване у вентральній частині смугастого тіла (ключова структура мезолімбічної дофамінергічної системи), мигдалеподібне тіло та габенулярний комплекс таламуса [101].

Втрата та дизрегуляція дофаміну негативно впливають на розвиток як ноцицептивних, так і нейропатичних та ноципластичних типів болю [4, 65], тому біль при ХП розглядають через призму цих механізмів.

При ноцицептивному болю подразнення ноцицепторів пов'язане з фактичним або потенційним ураженням ненервових тканин. Типовим виявом ноцицептивного болю вважають МСБ, який охоплює більшість больових синдромів опорно-рухового апарату (остеоартрит, інші патологічні стани), за яких переважає ураження тканин або їхнє запалення.

Для характеристики хронічного болю в пацієнтів із ХП також використовують категорію «нейропатичний біль», який поділяють на центральний і периферичний залежно від ланок ураження. Нейропатичний біль характеризують такі дескриптори, як поколювання, печіння або відчуття, подібні до електричного розряду, що узгоджуються з відомою локалізацією анатомічної аномалії та наявністю позитивної оцінки за опитувальником для класифікації невропатичного болю Douleur Neuropathique-4 (DN-4). [74, 96]. За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP) та BOOЗ невропатичний біль — це біль, що виникає внаслідок ураження або захворювання соматосенсорної нервової системи, тобто структур спинного мозку, стовбура мозку, таламуса або кори. Попри те, що стріатум та бліда куля є частиною екстрапірамідної моторної системи, існують експериментальні та клінічні докази того, що деякі їхні функціональні петлі також беруть участь у немоторних функціях, зокрема в обробці ноцицептивних сигналів у *putamen* [27, 62]. При невропатичному болю центральні анатомічні структури сенсорної системи болю можуть бути порушені разом із базальними гангліями й таламокортикальними контурами або діенцефало-спинномозковими шляхами [96]. Отже, теоретично пацієнти з ХП можуть страждати від центрального невропатичного болю. Відповідно до критеріїв визначення невропатичного болю в болучій ділянці мають бути наявні ознаки розладів чутливості,

які відповідають соматосенсорним рецептивним полям. Однак ураження базальних гангліїв не мають чіткої кореляції з чутливими порушеннями під час клінічного обстеження, оскільки ці структури не призводять до явних сенсорних дефіцитів. Підтвердженням цього є відсутність змін чутливості при глибокій стимуляції блідої кулі [62, 63], як показали дослідження пацієнтів із дистонією.

Окрім центрального болю, при ХП може спостерігатися периферичний нейропатичний біль. Анатомічно до нього належать стани, за яких унаслідок рухових або постуральних розладів відбувається компресія спинномозкових корінців або ураження периферичних нервів, що призводить до виникнення болю в зонах відповідної іннервації.

Ноципластичні больові синдроми охоплюють випадки, коли ноцицептивна система надмірно активна до нормальних або підпорогових подразників без будь-яких ознак ураження соматосенсорної системи або периферичної активації ноцицепторів через фактичне або потенційне пошкодження тканин [54, 65]. Ця надмірна активність не є специфічною для одного типу болю, тому клінічні вияви ноципластичних станів при ХП різноманітні, поєднують больові та дискомфортні синдроми, пов'язані з дофамінергічними коливаннями, коли немоторні симптоми виходять на перший план. Пацієнта турбують поєднані з болем пітливість, психомоторне збудження або внутрішній неспокій. Ноципластичний біль переважно нелокалізований, мігруючий або глибинний у ділянці черевної порожнини чи обличчя. До цієї групи належать дискомфорт через акатизію та пов'язаний із синдромом неспокійних ніг. Зазначається, що пацієнти з ХП і синдромом відміни дофамінергічних агоністів відчувають ноципластичний тип болю, що часто асоціюється з нейропсихічними розладами [70].

У контексті зазначеного вище V. Mylius та співавт. [70] показано, що за механізмом виникнення в 55 % випадків при ХП визначається ноцицептивний біль, у 16 % — нейропатичний, у 22 % — алго-модуляторний біль або нейропластичний. Змішаний біль (перекриття нейропатичного та ноцицептивного болю) відносно поширений у загальній популяції [6].

Однією з ключових причин недостатньої уваги до симптому й лікування болю є складність його визначення та характеристики при ХП. У різних дослідженнях біль класифікували кількома способами, зокрема: біль, пов'язаний із ХП (зокрема біль, пов'язаний із флуктуаціями, дискінезією, і центральний біль) порівняно з болем, не пов'язаним із ХП [8, 32]; первинний (ЦНС) порівняно зі вторинним (м'язово-скелетна система) [95]; ноцицептивний порівняно з нейропатичним, хронічний порівняно з гострим, а також біль у різних частинах тіла [16].

З клінічного погляду важливо розрізнити біль, що виникає внаслідок дистонічної пози (дистонічний біль), від болю, локалізованого в частинах

тіла, які не уражені дистонією (недистонічний біль), і пов'язаний із м'язово-скелетним, периферичним або центральним нейропатичним болем [32]. В одного пацієнта з ХП біль може бути спричинений різними механізмами, тому при діагностиці та лікуванні болю слід не керуватись етіологією, а визначити механізм розвитку [6]. Установлено, що біль, пов'язаний із ХП, був наявний у 77 % пацієнтів у вибірці, був представлений одним типом у 62 % пацієнтів, двома типами — у 14 %, трьома типами — у 1 % [70].

Шкали оцінки болю

З часу, коли Джеймс Паркінсон уперше описав біль у пацієнта з ХП, здійснено численні спроби його класифікації, що стало важливим підґрунтям для розуміння фізіології цього стану. Однією з перших детальних класифікацій болю при ХП, розроблених відповідно до моторних симптомів у пацієнтів, є система N.P. Quinn та співавт. [80]. Автори описали чотири клінічних сценарії та вперше зазначили, що прийом леводопи частково зменшує біль, пов'язаний із немоторними симптомами під час «off»-періодів, таких як тривожність або депресивні стани незалежно від тяжкості моторних розладів у хворого. Пізніше B. Ford [42] запропонував класифікацію болю, яка містила п'ять категорій, повторюючи раніше зазначені передумови. Обидві класифікації охоплюють будь-які епізоди болю незалежно від його хронізації.

Виявлення болю в його різних модальностях є необхідним для персоналізованого лікування. Для швидкої оцінки інтенсивності болю застосовують Visual Analogue Scale (VAS) і Numerical Rating Scale (NRS) [102]. Метод графічної рейтингової шкали, який став основою для сучасної VAS, вперше представили S.C. Hayes та R.P. Paterson. Для оцінки впливу болю на якість життя використовують Brief Pain Inventory (BPI) [23] та Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) [51], для детальної характеристики болю — SF-MPQ (Short-Form McGill Pain Questionnaire) [67], для оцінки нейропатичного болю — LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale) [10] і DN-4 [11].

Для загальної оцінки болю при ХП найдоцільнішими вважають King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS) та King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire (KPPQ) [55, 85]. Шкала KPPS була розроблена міжнародною групою дослідників під керівництвом K.R. Chaudhuri [22] та вперше представлена в 2015 р. Вона показала високу надійність і валідність у визначенні та градації різних типів болю в пацієнтів із ХП. Шкала KPPS оцінює: локалізацію, інтенсивність і частоту болю, його зв'язок із руховими флуктуаціями або МСБ [27]. Шкала містить 7 доменів та 14 пунктів (запитань): МСБ (одне запитання), ноцицептивний біль (два запитання), біль, пов'язаний із флуктуаціями (три запитання), нічний біль (наприклад, біль при синдромі

неспокійних ніг (два запитання)), орофациальний біль (три запитання), нейропатичний біль (зміна забарвлення, набряк/припухлість (два запитання)), радикулярний біль (одне запитання). Кожен пункт оцінюють за двома параметрами: інтенсивністю (0 — відсутній, 1 — легкий, 2 — помірний, 3 — дуже сильний) та частотою (0 — ніколи, 1 — рідко, 2 — іноді, 3 — часто, 4 — постійно). Суму балів за інтенсивністю множать на суму балів за частотою. Загальна сума балів — від 0 до 12 для кожного пункту. Загальний бал за шкалою KPPS — від 0 до 168. Оцінку в кожній ділянці використовують для визначення типу болю, який відчуває пацієнт, тоді як загальна оцінка дає уявлення про вплив болю на життя людини. У 2018 р. було представлено опитувальник KPPQ для скринінгу болю при ХП [66].

Нова система класифікації болю при ХП — PD-PCS (Parkinson's Disease Pain Classification System) запропонована V. Mylius та співавт. [70]. Ця система дає змогу визначити, чи пов'язаний певний больовий синдром із ХП, класифікувати біль за трьома основними категоріями: ноцицептивний, нейропатичний, ноципластичний.

Для діагностики нейропатичного болю та його диференціювання від інших типів болю широко застосовують опитувальник DN-4. Він містить 10 запитань, які охоплюють характеристики болю, які відчуває пацієнт (7 запитань), та об'єктивні ознаки, які може виявити лікар під час обстеження (3 запитання). Кожну ствердну відповідь оцінюють 1 балом. Максимальний можливий бал — 10. Якщо пацієнт набирає ≥ 4 балів, то ймовірність нейропатичного болю дуже висока. Опитувальник DN-4 швидкий і простий у використанні (його заповнення потребує 2—3 хв), має високу чутливість (~80 %) та специфічність (~90 %).

Ще одним якісним інструментом для оцінки впливу болю на якість життя є шкала LANSS [10], що містить 7 пунктів, із них 5 описують симптоми болю, 2 — стосуються клінічного обстеження. Максимальна сума балів — 24. Якщо сума балів перевищує 12 балів, то це свідчить про наявність нейропатичного компонента болю [10]. За чутливістю (82—91 %) і специфічністю (80—94 %) шкала не поступається DN-4. Опитувальник заповнює лікар, який проводить об'єктивне обстеження. Оцінюють дизестезії, алодинію, наявність гострого пароксизмального болю та вегетативної дисфункції. Шкала не потребує значних витрат часу, придатна для щоденного використання.

Опитувальник болю Макгілла (McGill Pain Questionnaire (MPQ)) є одним із найбільш широко використовуваних методів дослідження болю в клінічній практиці та наукових дослідженнях і вважається золотим стандартом у цій сфері. Він був створений у 1975 р. канадськими дослідниками Ronald Melzack та Warren Torgerson з Університету McGill у Монреалі та названий на честь James McGill — канадського купця, офіцера та філантропа, який

заповів кошти на заснування цього закладу. MPQ дає змогу кількісно та якісно оцінювати біль пацієнтом на підставі власного опису. Опитувальник містить 78 дескрипторів болю, розподілених на три основні категорії: 1) сенсорні характеристики (чуттєвий аспект болю); пацієнти описують фізичні характеристики болю: пульсуючий, колючий, пекучий, гострий, тупий, розпираючий, давлячий тощо; 2) афективні характеристики (емоційний компонент болю): виснажливий, тягнучий, гнітючий, жажливий, виснажливий тощо; 3) оціночні характеристики (інтенсивність болю): помірний, сильний, жахливий.

Через складність і тривалість заповнення повної версії MPQ у 1987 р. була розроблена її скорочена версія — Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) [67], яка дає змогу проводити швидшу та зручнішу оцінку болю.

Для оцінки якості життя хворих на ХП із больовим синдромом широко застосовують короткий опитувальник болю VPI. Він дає змогу оцінити виразність болю та його вплив на основні аспекти життя пацієнтів — щоденну активність, стосунки з іншими людьми, настрої, сон, відчуття задоволення [23], визначити динаміку інтенсивності болю протягом доби, ефективність медикаментозних засобів, простий у використанні. Опитувальник заповнюють пацієнт, лікар під час розмови або у формі телефонного інтерв'ю.

Клініко-неврологічна характеристика болю та підходи до лікування

М'язово-скелетний біль частіше підтверджується та конкретизується відповіддю на запитання «чи є у Вас біль навколо суглоба, біль у голові та шиї, попереку тощо?». У близько половини хворих похилого віку з ХП він пов'язаний із вторинними захворюваннями, такими як артроз хребта чи суглобів [15].

Раніше згідно з «міогенною теорією» вважали, що МСБ у пацієнтів із ХП зумовлений ригідністю м'язів і розвитком больових контрактур [91]. Це припущення не підтвердилось, оскільки отримано докази, що хронічний біль часто спостерігається на ранніх стадіях ХП, коли моторні симптоми ще незначні [39]. Зміни в суглобах через порушення постави (камптокормія або синдром Пізи — постуральний розлад, який характеризується латеральним нахилом тулуба, зазвичай більше ніж на 10°) і судоми м'язів можуть спричинювати або підсилювати МСБ [41]. При МСБ можна вказати його локалізацію, імовірно, він підсилюється акінезією та ригідністю, частково може бути пов'язаний із дистонією та дискінезіями, вегетативними симптомами, водночас немає чіткої залежності болю від тяжкості моторних симптомів [8, 98]. Кістково-м'язовий біль переважно локалізується у верхніх кінцівках, паравертебральній ділянці та шиї [42], залучені також щиколотки, стегна та плечі. Останнє має важливе значення, оскільки одним із початкових симптомів захворювання є

«синдром замороженого плеча» [37]. До МСБ болю відносять також описаний В. Ford [42] біль «у ділянці плечиків для одягу», тісно пов'язаний з ортостатичною гіпотензією, що зазвичай локалізується в шії та потилично-шийній ділянці.

М'язово-скелетний біль — найпоширеніша форма болю, пов'язана з ХП. Вона часто реагує на лікування антипаркінсонічними препаратами [38]. Полегшення болю після терапії леводопою або глибокої стимуляції мозку не завжди корелює з поліпшенням моторних симптомів [25]. При лікуванні МСБ урахують провідні причини. Якщо визначальним є вплив скутості та/або акінезії, то пропонують використання леводопи разом із фізичними вправами [42]. Недавно було показано ефективність інгібітору моноаміноксидази типу В і модулятора глутамату — сафінаміду для зменшення МСБ у пацієнтів із ХП [20, 43, 84]. У деяких випадках ефективною є глибока стимуляція мозку (DBS) опосередковано через зменшення моторних розладів [69]. Якщо наявні постуральні зміни або деформації, то перевагу віддають нестероїдним протизапальним препаратам або іншим анальгетикам [16]. У разі виразних м'язових контрактур або скелетних деформацій можна застосовувати внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів або хірургічне втручання [15].

Невропатичний біль периферичного генезу, спричинений ураженням корінців, може бути наслідком прогресування остеохондрозу хребта через обмежену рухливість або нерухомість, зокрема в разі використання інвалідного візка, а також через постуральні деформації [81]. Корінцевий біль локалізується в спині на рівні грудного, поперекового або шийного відділів хребта та проєктується в зону іннервації ураженого корінця. Він супроводжується парестезіями й гіпестезією в дерматоматах, що відповідають сегментарній іннервації, а також має характерні ознаки невропатичного болю, такі як пекучий, колючий, прострілюючий тощо.

Нейропатичний біль унаслідок ураження нервів, зокрема поліневритичний, не повністю вивчено. Двома найпоширенішими гіпотезами є дефіцит вітаміну В₁₂, концентрації якого в сироватці крові знижуються в разі тривалого прийому леводопи, а також накопичення нейротоксичних речовин, таких як гомоцистеїн або метилмалонова кислота [64]. При лікуванні КБ і невропатичного болю препаратами першої лінії є трициклічні антидепресанти, протіепілептичні засоби (прегабалін та габапентин), інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (дулоксетин), але недостатньо інформації щодо ефективності цих ліній терапії. Деякі з них можуть впливати на когнітивно-поведінковий профіль пацієнта [15]. Слабкі опіати (трамадол або тапентадол) розглядають як препарати другої лінії. Сафінамід може бути ефективним при КБ у разі ХП [43, 54]. При периферичних нейропатіях рекомендовано використання лідокаїну або капсаїцину в пластирах [14]. Також можуть

бути застосовані (як третя фармакологічна лінія) сильні опіати (морфін). У деяких випадках доцільні ін'єкції ботулотоксину [47]. У рефрактерних пацієнтів використовують інші терапевтичні схеми, зокрема інтервенційні методи (блокада периферичних нервів, епідуральне введення стероїдів, інтратекальне введення препаратів, периферична та центральна нейростимуляція), фізичну терапію (масаж, ультразвук, лазерна та дзеркальна терапія, лікувальна фізкультура), психологічні методи (когнітивно-поведінкова терапія, психотерапія та інтернет-орієнтована психологічна терапія) [93].

Біль, пов'язаний із дистонією (сильним неконтрольованим скороченням м'язів, що призводить до деформацій і аномальних поз), виявляють у 16 % випадків больових синдромів при ХП. Він може бути одним із найбільшійших симптомів, які відчуває пацієнт [79]. Дистонія є ускладненням дофамінергічного лікування і зазвичай виникає в «off»-періоди через кілька годин після прийому останньої дози леводопи, але може також виявлятися як дистонія максимальної дози або дистонічна дискінезія [52]. У деяких випадках дистонія може призвести до вивихів плеча [79]. Ці дистонічні спазми м'язів охоплюють різні ділянки тіла, зокрема кінцівки (кисті та стопи) та обличчя [40]. Вони можуть з'явитися спонтанно або бути пов'язані з рухами [35]. Коли дистонія виникає під час off-періодів, першою стратегією боротьби з болем є коригування терапії леводопою, щоб зменшити інтервали зниження її концентрації [1, 92]. Іноді необхідне введення апоморфіну [58]. Також вважається доцільним хірургічний підхід із DBS на рівні субталамічного ядра та внутрішньої блідої кулі [53]. Ботулінічний токсин може бути корисним при локальованій дистонії [77]. Дистонія, що виникає на піку дози, потребує зниження дофамінергічного навантаження. При дистонічній дискінезії може бути ефективним амантадин [94].

Центральний біль є одним із найскладніших для опису відчуттів. Найчастіше його характеризують як жар, печіння, поколювання або навіть «як колоту рану», використовуючи відповідні дескриптори чи їхню комбінацію [8]. Локалізація болю може варіювати: зазвичай уражена кінцівка, що найбільше постраждала від хвороби, але біль також може відчуватися в роті, грудній клітці, животі, вагінальній або тестикулярній ділянці [40]. Точна причина цього явища недостатньо вивчена, імовірно, воно пов'язане з порушеннями обробки болю в афективно-емоційному компоненті.

Хоча ЦБ не пов'язаний з дистонією чи ригідністю, він зазвичай збігається з моторними флуктуаціями, будучи виразнішим під час «off»-періодів [87]. Терапія є комплексною. Дофамінергічні агенти не дуже ефективні для полегшення цього типу болю [90]. Тому зазвичай використовують анальгетики, опіоїди, трициклічні антидепресанти та клозапін [93]. Ще одним додатковим ресурсом може бути використання

канабіноїдів, оскільки багато рецепторів для цих молекул наявні [15] у ділянках блідої кулі, які частіше залучені в біль. Деякі пацієнти повідомляють про ефективність двобічної субталамічної DBS [19].

Акатизія, що належить до категорії больових відчуттів, дуже тяжкий дискомфорт, тому вона може серйозно обмежити повсякденну діяльність (споживання їжі, спілкування, водіння автомобіля) [24]. Характеризується внутрішнім неспокоєм і постійним бажанням або імпульсом рухатися чи змінити положення тіла [42], схожа на інші стани, пов'язані з тривогою, такі як позиви до руху, дискінезія, синдром неспокійних ніг, який частіше виникає вночі [46]. Акатизія патогенетично пов'язана з дофамінергічним дефіцитом мезокортикального шляху, який походить з вентральної тегментальної ділянки [24]. Погіршується під час «off»-періодів і поліпшується після коригування дофамінергічної терапії [56]. Показана користь від застосування клозапіну, який переважно впливає на мезокортикальну та мезолімбічну дофамінергічні системи [46].

Повідомляється, що 15 % пацієнтів із болем, безпосередньо пов'язаним із ХП, мають більше ніж один тип болю. Це є клінічно значущим і може вплинути не лише на підходи до лікування, а й на дизайн майбутніх досліджень [4].

Надійних доказів ефективного лікування хронічного болю при ХП не існує або вони є обмеженими. Є загальна позиція щодо доцільності пробного незначного збільшення дози дофамінергічної терапії (у тестовому режимі), особливо у випадках болю, безпосередньо пов'язаного з ХП, навіть якщо оптимізовано контроль моторних симптомів.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Карабань І.М. Лікування хвороби Паркінсона: потенційні можливості праміпексолу пролонгованого вивільнення. Укр мед часопис. 2021;(1)/II:51-3. doi: 10.32471/umj.1680-3051.141.199807.
2. Карабань ІН, Карасевич НВ, Чивликлий МА. Проблема болю при болезні Паркінсона. Журнал неврології імені БМ Маньківського. 2014;2(3):76-80.
3. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. Brain Res. 2004;1000(1-2):40-56. doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.073.
4. Amaral FA, Sachs D, Costa VV, et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:2193-7. doi: 10.1073/pnas.0711891105.
5. Antonini A, Tinazzi M, Abbruzzese G, et al. Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. Eur J Neurol. 2018;25:917e69. doi: 10.1111/ene.13624.
6. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? Pain. 2008;138:343-53. doi: 10.1016/j.pain.2008.01.006.
7. Bagley EE, Ingram SL. Endogenous opioid peptides in the descending pain modulatory circuit. Neuropharmacology. 2020;173:108131. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108131.
8. Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. Pain. 2009;141(1-2):173-7. doi: 10.1016/j.pain.2008.12.004.
9. Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. Physiol Rev. 2019;99:1079-151. doi: 10.1152/physrev.00052.2017.
10. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain. 2001 May;92(1-2):147-57. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00482-6.
11. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. Pain. 2004 Apr;108(3):248-57. doi: 10.1016/j.pain.2003.12.024.
12. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. Mov Disord. 2005;20(12):1557-63. doi: 10.1002/mds.20629.
13. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006;10:287. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
14. Buhmann C, Ip CW, Oehlwein C, et al. Parkinson disease and pain — Diagnostic and therapeutic approaches to a challenging non-motor symptom. Fortsch Neurol Psychiatr. 2018;86(S 01):S48-S58. doi: 10.1055/a-0590-4464.
15. Buhmann C, Kassubek J, Jost WH. Management of pain in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S37-S48. doi: 10.3233/JPD-202069.
16. Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, et al. Pain in Parkinson disease: A cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. J Neurol. 2017;264(4):758-69. doi: 10.1007/s00415-017-8426-y.

Висновки

Біль при ХП є медико-соціальною проблемою, що пояснюється великою кількістю типів болю з різними патогенетичними механізмами, наявністю комбінації типів болю одночасно, перекриттям ноцицептивного та нейропатичного болю. Додаткову складність створює наявність коморбідностей, притаманних літнім пацієнтам, зокрема особам із ХП, а також депресії, що асоціюється з підвищенням чутливості до болю. Вибір адекватного діагностичного та лікувального підходу ускладнює як гетерогенність шкал для вимірювання болю при ХП, методів оцінки та характеристик пацієнтів, так і часте неусвідомлення пацієнтами самостійного значення болю, який вони розглядають як складову головного рухового дефекту.

Слід використовувати найбільш чутливі та специфічні шкали спочатку для швидкої скринінгової оцінки болю, у подальшому, конкретизуючи її важливіші характеристики, установити зв'язок болю саме з ХП, визначити провідний механізм болю, оцінити вплив на якість життя пацієнта. Разом із ретельним збором анамнезу це забезпечить вкрай необхідний персоналізований підхід до лікування болю в цій популяції. Незважаючи на те, що використання антидепресантів, антипаркінсонічних препаратів, ботулотоксину, опіоїдів, фізіотерапії та DBS не завжди узгоджується з механізмами болю, застосування комплексного підходу з урахуванням як периферичних, так і центральних механізмів болю та досягнутий прогрес у класифікації болю при ХП можуть сприяти поліпшенню якості життя й лікування хронічного болю при ХП.

17. Camacho-Conde JA, Campos-Arillo VM. The phenomenology of pain in Parkinson's disease. *Korean Journal of Pain*. 2020;33:90-6. doi: 10.3344/kjp.2020.33.1.90.
18. Camargo CHF, Blood MRY, Medyk C, Ferreira MG, Ferro MM, Teive HAG. Chronic pain and levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *The Open Neurology Journal*. 2022;16. doi: 10.2174/1874205x-v16-e220927-2022-6.
19. Cattaneo C, Jost WH. Pain in Parkinson's disease: pathophysiology, classification and treatment. *J Integr Neurosci*. 2023 Sep 8;22(5):132. doi: 10.31083/jjin2205132.
20. Cattaneo C, Kulisevsky J, Tubazio V, Castellani P. Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain. *Advances in Therapy*. 2018;35:515-22. doi: 10.1007/s12325-018-0687-z.
21. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord*. 2007;22:1901-11. doi: 10.1002/mds.21596.
22. Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C, Rascol O, et al; EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. *Mov Disord*. 2015;30(12):1623-31. doi: 10.1002/mds.26270.
23. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994 Mar;23(2):129-38.
24. Comella CL, Goetz CG. Akathisia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1994 Sep;9(5):545-9. doi: 10.1002/mds.870090507.
25. Cury RG, Galhardoni R, Teixeira MJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates conscious perception of sensory function in Parkinson's disease. *Pain*. 2016;157(12):2758-65. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000697.
26. Dabby R. Pain disorders and erythromelalgia caused by voltage-gated sodium channel mutations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12:76-83. doi: 10.1007/s11910-011-0233-8.
27. de Andrade D.C, Lefaucheur JP, Galhardoni R, et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease. *Pain*. 2012;153:1107-13. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.016.
28. de Andrade DC, Mylius V, Perez-Lloret Set al. Pain in Parkinson disease: mechanistic substrates, main classification systems, and how to make sense out of them. *Pain*. 2023 Nov 1;164(11):2425-34. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002968.
29. de Mattos DC, Meziat Filho NA, Pedron CA, Vasconcellos LF, Nogueira LAC, de Oliveira LAS. Pain characteristics and their relationship with motor dysfunction in individuals with Parkinson disease — a cross-sectional study. *Pain Pract*. 2019;19:732-9. doi: 10.1111/papr.12803.
30. Deeb W, Nozile- Firth K, Okun MS. Parkinson's disease: diagnosis and appreciation of comorbidities. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:257-77. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00014-5.
31. Defazio G, Antonini A, Tinazzi M, et al. Relationship between pain and motor and non- motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24:974-80. doi: 10.1111/ene.13323.
32. Defazio G, Berardelli A, Fabbri G, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol*. 2008;65:1191-4. doi: 10.1001/archneurol.2008.2.
33. Defazio G, Gigante A, Mancino P, Tinazzi M. The epidemiology of pain in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Apr;120(4):583-6. doi: 10.1007/s00702-012-0915-7.
34. Defazio G, Tinazzi M, Berardelli A. How pain arises in Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2013; 20(12):1517-23. doi: 10.1111/ene.12260.
35. Del Sorbo F, Albanese A. Clinical management of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 (Suppl 1):S233-6. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70071-2.
36. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018;8:S3S8. doi: 10.3233/JPD-181474.
37. Edinoff A, Sathivadivel N, McBride T, et al. Chronic Pain Treatment Strategies in Parkinson's Disease. *Neurology International*. 2020;12:61-76. doi: 10.3390/neurolint12030014.
38. Ella MAS, May C, Müller T, et al. Landscape of pain in Parkinson's disease: Impact of gender differences. *Neurol Res*. 2019;41(1):87-97. doi: 10.1080/01616412.2018.1531208.
39. Erro R, Picillo M, Vitale C, et al. The non-motor side of the honeymoon period of Parkinson's disease and its relationship with quality of life: a 4-year longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2016;23:1673-9. doi: 10.1111/ene.13106.
40. Fil A, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellín E, Vela L, Ramiro-González M, Fernández-de-Las-Peñas C. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Mar;19(3):285-94; discussion 285. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2012.11.009.
41. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
42. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(Suppl 1):S98-S103. doi: 10.1002/mds.22716.
43. Geroin C, Di Vico IA, Squintani G, Segatti A, Bovi T, Tinazzi M. Effects of safinamide on pain in Parkinson's disease with motor fluctuations: an exploratory study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020 Aug;127(8):1143-1152. doi: 10.1007/s00702-020-02218-7.
44. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011;11:770. doi: 10.1186/1471-2458-11-770.
45. Greenbaum L, Tegeder I, Barhum Y, Melamed E, Roditi Y, Djaldetti R. Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease. *Eur J Pain*. 2012 Oct;16(9):1243-50. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00134.x.
46. Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27:485-91. doi: 10.1002/mds.23959.
47. Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:11-3. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.07.024.
48. Hawkes CH, del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007;33:599-614. doi: 10.1111/J.1365-2990.2007.00874.X.
49. Hess CW, Okun MS. Diagnosing Parkinson disease. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22:1047-63. doi: 10.1212/CON.0000000000000345.
50. Hirsu JO, Yifru YM, Metaferia GZ, Bower JH. Prevalence of pain in patients with Parkinson's disease in Addis Ababa, Ethiopia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;61:214-8. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2018.09.030.
51. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997 Sep;26(5):353-7. doi: 10.1093/ageing/26.5.353.
52. Kidron D, Melamed E. Forms of dystonia in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1987;37:1009-11. doi: 10.1212/wnl.37.6.1009.
53. Kim HJ, Jeon BS, Paek SH. Effect of deep brain stimulation on pain in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1-2):251-5. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.021.
54. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157:1382-6. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000507.
55. Kurihara K, Fujioka S, Mizutani Y, et al. Validation study of the Japanese version of the King's Parkinson's Disease Pain Scale and the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024 Mar;120:106012. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2024.106012.
56. Lang AE, Johnson K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1987;37:477-81. doi: 10.1212/wnl.37.3.477.
57. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manag*. 2006;32:462-9. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.05.020.
58. Lees AJ. Dopamine agonists in Parkinson's disease: a look at apomorphine. *Fundam Clin Pharmacol*. 1993;7(3-4):121-8. doi: 10.1111/j.1472-8206.1993.tb00226.x.
59. Li C, Liu S, Lu X, Tao F. Role of descending dopaminergic pathways in pain modulation. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17:1176-82. doi: 10.2174/1570159X17666190430102531.
60. Lien WC, Kuan TS, Wu ST, Chen YT, Chiu CJ. Parkinson disease and musculoskeletal pain: an 8-year population-based cohort study. *Pain*. 2017;158:1234-40. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000904.
61. Lin CH, Wu RM, Chang HY, Chiang YT, Lin HH. Preceding pain symptoms and Parkinson's disease: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2013;20(10):1398-404. doi: 10.1111/ene.12197.
62. Listik C, Cury RG, Silva VA, et al. Abnormal sensory thresholds of dystonic patients are not affected by deep brain stimulation. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2021;25:1355-66. doi: 10.1002/ejp.1757.
63. Listik C, Listik E, Cury RG, Barbosa ER, Teixeira MJ, Andrade DCd. Deep brain stimulation treatment in dystonia: a bibliometric analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78:586-92. doi: 10.1590/0004-282X202000016.

64. Marandi MY, Ayromlou H, Najmi S, Sadat-Ebrahimi SR, Pezeshki Z, Asadi R. Prevalence of Levodopa-induced peripheral neuropathy in patients with Parkinson's disease and Vitamin B₁₂ deficiency. *Galen Med J*. 2021;10:e1837-e1837. doi: 10.31661/gmj.v10i.1837.
65. Marques A, Attal N, Bouhassira D, et al. How to diagnose parkinsonian central pain? *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;64:50-3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.025.
66. Martinez-Martin P, Rizos AM, Wetmore J, et al; EUROPAR and MDS Non-motor PD Study Group. First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. *Eur J Neurol*. 2018 Oct;25(10):1255-61. doi: 10.1111/ene.13691.
67. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain*. 1987;30(2):191-7. doi: 10.1016/0304-3959(87)91074-8.
68. Moreno JSS, Millán PA, Buritica OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurol Colomb*. 2019;35(1):2-10. doi: 10.22379/24224022244.
69. Mostofi A, Morgante F, Edwards MJ, Brown P, Pereira EAC. Pain in Parkinson's disease and the role of the subthalamic nucleus. *Brain*. 2021 Jun 22;144(5):1342-1350. doi: 10.1093/brain/awab001.
70. Mylius V, Perez Lloret S, Brook CS, et al. The new Parkinson's disease pain classification system (PD-PCS). *Nervenarzt*. 2022 Oct;93(10):1019-27. doi: 10.1007/s00115-021-01258-y.
71. Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O; DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord*. 2008;23:1361-9. doi: 10.1002/mds.22142.
72. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160:28-37. doi: 10.1097/J.PAIN.0000000000001390.
73. Nogueira ACR, Pereira KC, Rodrigues VF, et al. Pain characterization in patients with Parkinson's disease. *Pain Pract*. 2024 Jun;24(5):786-97. doi: 10.1111/papr.13352.
74. Ouassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
75. Ozturk EA, Gundogdu I, Kocer B, Comoglu S, Cakci A. Chronic pain in Parkinson's disease: Frequency, characteristics, independent factors, and relationship with health-related quality of life. *J Back Musculoskelet*. 2016;30:101-8. doi: 10.3233/bmr-160720.
76. Ozturk EA, Kocer BG. Predictive risk factors for chronic low back pain in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;164:190-5. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.12.011.
77. Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, Godi L, Alfonsi E, Nappi G. «Off» painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disord*. 1995 May;10(3):333-6. doi: 10.1002/mds.870100317.
78. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Spring;14(2):223-36; discussion 222. doi: 10.1176/jnp.14.2.223.
79. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological features. *Ann Neurol*. 1988;23:73-8. doi: 10.1002/ana.410230112.
80. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet*. 1986;1:1366-9. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91674-0.
81. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology*. 2011;77:1947-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823a0ee4.
82. Rodríguez-Violante M, Alvarado-Bolaños A, Cervantes-Arriaga A, Martínez-Martin P, Rizos A, Chaudhuri KR. Clinical determinants of Parkinson's disease-associated pain using the King's Parkinson's disease pain scale. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(4):545-51. doi: 10.1002/mdc3.12469.
83. Rukavina K, Leta V, Sportelli C, et al. Pain in Parkinson's disease: new concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:579-88. doi: 10.1097/WCO.0000000000000711.
84. Santos García D, Yáñez Baña R, Labandeira Guerra C, et al. Pain improvement in Parkinson's disease patients treated with safinamide: results from the SAFINONMOTOR study. *J Pers Med*. 2021 Aug 16;11(8):798. doi: 10.3390/jpm11080798.
85. Sartori AC, Santos FC, Lopes JL, Silva CC, Horta ALM, Okuno MFP. Tradução e adaptação transcultural do King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire para o português brasileiro. *Rev Kairós*. 2021;24(1):275-289. doi: 10.23925/2176-901X.2021v24i1p275-289.
86. Sato D, Narita M, Hamada Y, et al. Relief of neuropathic pain by cell-specific manipulation of nucleus accumbens dopamine D1- and D2-receptor-expressing neurons. *Mol Brain*. 2022;15:10. doi: 10.1186/s13041-021-00896-2.
87. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, Valdeoriola F, Martí MJ, Tolosa E, Chaves ML. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:2162-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000295669.12443.d3.
88. Silverdale MA, Kobylecki C, Kass-Ilyiya L, et al. A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;56:27-32. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.001.
89. Skogar Ö, Fall P-A, Hallgren G, et al. Parkinson's disease patients' subjective descriptions of characteristics of chronic pain, sleeping patterns and health-related quality of life. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:435-42. doi: 10.2147/NDT.S34882.
90. Skogar O, Lokk J. Pain management in patients with Parkinson's disease: challenges and solutions. *J Multidiscip Healthc*. 2016 Sep 30;9:469-479. doi: 10.2147/JMDH.S105857.
91. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology*. 1976;26:423-9. doi: 10.1212/wnl.26.5.423.
92. Sophie M, Ford B. Management of pain in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2012;26:937-48. doi: 10.1007/s40263-012-0005-2.
93. Szok D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L. Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain. *Behavioural Neurology*. 2019;2019:8685954. doi: 10.1155/2019/8685954.
94. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan;75(1):141-3.
95. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(7):822-5. doi: 10.1136/jnnp.2005.079053.
96. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
97. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017;124:901-5. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
98. Valkovic P, Minar M, Singliarova H, et al. Pain in Parkinson's disease: A cross-sectional study of its prevalence, types, and relationship to depression and quality of life. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136541. doi: 10.1371/journal.pone.0136541.
99. Wakabayashi K, Mori F, Tanji K, Orimo S, Takahashi H. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain. *Acta Neuropathol*. 2010;120(1):1-12. doi: 10.1007/s00401-010-0706-x.
100. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease — many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(5):284-94. doi: 10.1038/nrneuro.2012.54.
101. Watanabe M, Narita M. Brain reward circuit and pain. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1099:201-10. doi: 10.1007/978-981-13-1756-9_17.
102. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005 Aug;14(7):798-804. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x.

T.M. CHERENKO

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Modern perspective on the problem of pain in Parkinson's disease (review)

Parkinson's disease (PD), considered the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease, has traditionally been perceived as a condition primarily characterized by motor symptoms. However, pain, as a prevalent nonmotor symptom, remains underestimated and often overlooked in clinical practice. Its prevalence ranges from 40 % to 85 %, and in 5 % of patients, it may be the first manifestation of the disease. Several classifications of pain in PD have been proposed, including musculoskeletal, neuropathic, dystonic, akathic, and nociplastic pain, each based on different approaches: etiological, mechanistic, motor statusbased, or pain mechanismbased. However, none of these classifications has been universally accepted. Distinguishing between PD-related and nonPD-related pain is crucial. The issue is further complicated by the presence of multiple pain types in the same patient, the overlap between nociceptive and neuropathic pain manifestations, the comorbidities common in elderly patients, and the impact of depression. On the one hand, these factors highlight the complexity of pain pathogenesis, as pain in PD is closely linked to dopaminergic dysfunction, neuroinflammation, and impaired antinociceptive mechanisms. On the other hand, optimization of dopaminergic therapy often fails to provide the expected analgesic effect, necessitating the exploration of alternative approaches. Additionally, heterogeneity in pain assessment scales, evaluation methods, and patient characteristics hinders the comparison of research findings and complicates clinical decisionmaking regarding pain diagnosis. Although gaps remain in understanding pain mechanisms that require further multidisciplinary research and standardized treatment protocols are lacking, progress in pain classification in PD, along with a personalized approach to diagnosis and therapy, may improve the management of various types of chronic pain and enhance patients' quality of life.

Keywords: Parkinson's disease, pain classification, pathogenesis, clinical characteristics, diagnosis, therapeutic approaches.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Черенько ТМ. Сучасний погляд на проблему болю при хворобі Паркінсона (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2025;1:5-14. doi: 10.30978/UNJ2025-1-5.
- Cherenko T.M. (Modern perspective on the problem of pain in Parkinson's disease (review)). Ukrainian Neurological Journal. 2025; 1:5-14. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-5>. Ukrainian.



С.Г. СОВА¹, Н.В. СОФІЛКНИЧ²,
І.М. ПУКАЛЯК³, Г.В. ПАЛАГУТА²

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

²Ужгородський національний університет

³МЦ «Інститут неврології і психології», Ужгород

Сучасні підходи до діагностики діабетичної поліневропатії: інновації та перспективи (огляд літератури)

Діабетична невропатія (ДН) — тяжке ускладнення цукрового діабету, яке включає розлади чутливої, рухової та вегетативної функції периферичних нервів. За даними існуючих літературних джерел розвиток ДН спостерігається більше ніж у половини хворих на цукровий діабет та залежить від ступеня його компенсації. ДН поділяється на симетричну (дистальна сенсомоторна поліневропатія, поліневропатія дрібних волокон, автономна (вегетативна) невропатія) та асиметричну (мононевропатії та радикулоплексопатії). Дистальна сенсомоторна діабетична поліневропатія є найпоширенішим фенотипом, який складає третину усіх існуючих поліневропатій та 75—90 % уражень периферичної нервової системи при цукровому діабеті. Більше чверті пацієнтів із ДН вже на початку захворювання страждають на невропатичний больовий синдромом, що значно погіршує їхню якість життя та збільшує соціально-економічний тягар. Згідно з опублікованими на цей час результатами досліджень, патогенез захворювання є досить складним та багаторівневим і визначається ступенем гіперглікемії, тривалістю захворювання та супутніми факторами ризику, серед яких надлишкова вага має найбільше патогенетичне значення. Важливо, що на початку захворювання ураження периферичної нервової системи характеризується асимптомним перебігом і лише подальше прогресування цукрового діабету призводить до маніфестації чутливих, вегетативно-трофічних та рухових розладів. Надлишкова вага у цих пацієнтів значно посилює, а іноді є безпосередньою причиною гіперглікемії, оскільки завдяки секреції адипокінів, таких як адипонектин та лептин, сприяє збільшенню інсулінорезистентності, прогресуванню метаболічних порушень та стимулює запалення. Зв'язок уражень периферичних нервів при цукровому діабеті з запаленням, одним з найпотужніших маркерів якого є туморнекротизуючий фактор-альфа (TNF-alpha), є важливим аспектом патогенезу. Для діагностики уражень периферичної нервової системи при цукровому діабеті, окрім клінічної симптоматики, використовують шкали, електрофізіологічні та мікроскопічні дослідження. Методики Sudoscan та Neuropad дають змогу неінвазивно визначати судинно-моторну дисфункцію у пацієнтів з ДН, а дослідження біомаркерів, таких як запальні цитокіни та нейротрофічні фактори, є перспективним напрямом прогнозування появи та клінічних маніфестацій ДН. Інтегрований підхід до дослідження відкриває можливості для розробки специфічних методів діагностики та лікування ДН, сприяючи покращенню якості життя пацієнтів, які стикаються з цією складною проблемою.

Ключові слова: діабетична поліневропатія, цукровий діабет, невропатичний біль, електронейроміографія, фактор некрозу пухлин-альфа, запальні маркери, невропатія.

Діабетична невропатія (ДН) — це ускладнення цукрового діабету, яке характеризується дифузним або вогнищевим ураженням нервового волокна та виявляється чутливими, моторними й вегетативними розладами або їхньою комбінацією.

Діабетична невропатія трапляється в половини пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет [14].

З урахуванням клінічних і анатомічних орієнтирів виділяють симетричну й асиметричну ДН. До групи симетричних невропатій належать дистальна сенсомоторна поліневропатія, дистальна поліневропатія малих волокон, діабетична вегетативна невропатія, діабетична автоімунна автономна гангліонопатія та невропатія, спричинена лікуванням

при діабеті, до групи асиметричних — краніальні мононевропатії, мононевропатії кінцівок і тулуба, а також радикулоплексопатії [28].

Із ДН найчастіше трапляється хронічна дистальна сенсомоторна діабетична поліневропатія, або власне діабетична поліневропатія (ДПН). На її частку припадає 75—90 % від усіх невропатій [18].

Більше ніж у чверті пацієнтів із ДПН розвивається больовий синдром, що значно погіршує їхній стан та якість життя [6].

У цій статті висвітлено роль запалення у формуванні ДПН та перспективи подальших досліджень для оптимізації діагностики, лікування й прогнозу цього захворювання.

Патогенез діабетичної поліневропатії

Дослідження свідчать про мультифакторну природу розвитку діабетичних ускладнень. Доведено, що не лише гіперглікемія призводить до розвитку ДПН, чинниками ризику її виникнення є тривалість діабету, куріння, жіноча стать, ожиріння тощо [2].

На ранніх стадіях розвитку ускладнень у пацієнтів трапляється асимптоматична або субклінічна поліневропатія. З прогресуванням цукрового діабету виникають чутливі розлади, що характеризуються парестезіями, які в подальшому можуть замінитися гіпестезією, тобто зниженням больової та температурної чутливості, іноді — вібраційної та позиційної [12]. У подальшому виникає порушення рухової функції уражених нервів, що на початковому етапі можна виявити лише за допомогою електронейроміографічного обстеження, а потім це порушення виявляється клінічно [1, 10].

Пошкодження нервів при ДПН є комплексним, оскільки воно вражає лемоцити, аксон, судини різного калібру та спричинює запальні зміни різного ступеня [17, 34].

Установлено, що при ДПН знижується щільність мієлінізації нервових волокон і прогресивно втрачаються нервові волокна залежно від тривалості захворювання. Крім того, вважається, що паралельно виникає аксонопатія, особливо в термінальних нервових волокнах, що виявляється при дослідженні епідермальних малих нервових волокон, взятих при панч-біопсії шкіри. На відміну від дифузних дистальних змін при дослідженні проксимальних відділів уражених нервів виявляється мультифокальна втрата нервових волокон, що характерно для васкулопатії, яку підтверджують при дослідженні епіневральних артеріол [11, 15].

Також важливе значення у виникненні діабетичних ускладнень має запалення. Установлено, що в розвиток діабетичної невропатії залучаються запальні цитокіни, молекули адгезії та хемокіни, рівень яких зростає внаслідок гіперглікемії [34].

В умовах тривалої гіперглікемії формуються обхідні шляхи утилізації глюкози, такі як поліоловий шлях, гексозаміновий шлях, шлях протеїнкінази С і шлях кінцевих продуктів неферментативного

глікозилювання. Продукти метаболізму, які утворюються внаслідок дії цих шляхів, призводять до появи вільних радикалів і зрештою до оксидативного стресу [4].

Запалення, індуковане активними формами кисню, тобто вільними радикалами, активує мітоген-активовані протеїнкінази (МАРК), активатор протеїну-1 (AP-1) та нуклеарний фактор каппа В (NF-κB). Останній спричиняє виділення запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), циклооксигеназа-2 (COX-2), фактор некрозу пухлин-α (TNF-α) та індуктивна синтетаза оксиду азоту (iNOS) [21].

Установлено, що внаслідок гіпоксії активовані адипоцити також виділяють цитокіни й адипокіни, багато з яких мають прозапальні властивості [7].

Адипокіни — запальні речовини, які секретуються спровокованою жировою тканиною. До них належать адипонектин, лептин і TNF-α. Крім того, низький вміст адипонектину пов'язаний із високими рівнями глюкози натще, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької густини (ЛДНГ), IL-1, IL-6 та С-реактивного протеїну (CRP) і вісцеральним ожирінням [27].

Підвищений рівень IL-1, IL-6 і TNF-α має зв'язок із прогресуванням дегенерації нервів при ДН [9].

Виявлено взаємозв'язок між порушеннями, які спостерігаються при ДН, і CRP. Так, у пацієнтів із ДН вищий рівень CRP, ніж у пацієнтів без невропатії, при цукровому діабеті 2 типу, а також вищий у пацієнтів із діабетичними виразками порівняно із пацієнтами без виразок [19, 24, 35].

TNF-α є потужним прозапальним цитокіном, який бере участь у розвитку ДН і разом із концентрацією лептину має взаємозв'язок зі швидкістю проведення по сенсорних нервових волокнах.

За даними досліджень, виявлено сильніший зв'язок між TNF-α та невропатією, ніж між IL-6 чи CRP і невропатією [13].

Крім того, у пацієнтів із ДПН при цукровому діабеті 2 типу встановлено негативну кореляцію між TNF-α та електронейроміографічними показниками, особливо при дослідженні швидкості нервової провідності по серединному, ліктьовому й литковому нервах [20].

Інноваційні методи діагностики діабетичної поліневропатії

Для діагностики ДПН розроблені різні шкали, спрямовані на визначення наявності цього ускладнення з різним ступенем імовірності. Основою для оцінки ДПН є симптоми, ознаки, а також нейрофізіологічні та морфометричні показники. Симптоми — це суб'єктивні відчуття пацієнта, тобто печіння, оніміння, поколювання та інші чутливі розлади. Ознаки поліневропатії лікар оцінює об'єктивно. До них належать втрата дотику та вібрації, больової та температурної чутливості, алодинія, гіпералгезія, зниження або відсутність рефлексів тощо. Інструментальні методи дослідження, такі

як електронейроміографія, яка є золотим стандартом для оцінки функціонального стану нервів, дають змогу оцінити нервову провідність, виявити можливі порушення в передачі сигналів по нервах. Для визначення морфометричних змін золотим стандартом є проведення мікроскопічного обстеження. Еталоном для оцінки морфометричних змін вважають вимірювання щільності інтраепідермальних нервових волокон. Це дає змогу виявити структурні зміни та оцінити ступінь ураження нервових волокон. Загальний підхід до діагностики ДПН передбачає комбінацію суб'єктивних симптомів пацієнта, об'єктивних вимірювань лікарем та інструментальних чи морфометричних методів дослідження [8, 32].

З огляду на сукупність описаних вище симптомів, ознак і нейрофізіологічних чи морфометричних показників дистальну сенсомоторну поліневропатію можна класифікувати як можливу, імовірно, підтверджену або субклінічну [32].

Діагноз поліневропатії устанавлюють на підставі наявності характерного для симетричного ураження нервів симптому чи ознаки. Імовірно ДПН вважають за наявності двох симптомів або ознак і більше. Якщо в пацієнта спостерігаються ознаки чи симптоми, а застосування додаткових нейрофізіологічних або морфометричних методів дослідження дає змогу підтвердити зміни, то можна діагностувати підтверджену поліневропатію. Субклінічною формою ДПН вважають при змінах, виявлених лише за допомогою апаратних або мікроскопічних методів дослідження, без клінічних виявів [32].

Для вимірювання тяжкості ДПН рекомендовано використовувати комбіновані шкали. Найпоширенішими шкалами для діагностики поліневропатії є Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS), Neuropathy Deficit Score (NDS) of Boulton, Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS), Neuropathy Symptom Score of lower limbs (NSS-LL), Utah Early Neuropathy Score (UENS) та Neuropathy Impairment Score (NIS) [31].

В основі шкал лежить вимірювання поверхневої та глибокої чутливості. Деякі шкали містять елементи із суб'єктивними відчуттями, тоді як інші ґрунтуються на аналізі рефлексів. Загальна сума балів дає змогу оцінити наявність і ступінь тяжкості поліневропатії.

Для виявлення ДПН і нейропатичного болю використовують такі шкали, як Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4), Neuropathic Pain Questionnaire, Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANS), Pain Detect, Neuropathic Pain Symptom Inventory тощо [3].

У рутинній практиці для скринінгу ДПН найчастіше застосовують шкалу DN-4, яка містить запитання щодо симптомів болю та інших відчуттів, пов'язаних із нейропатією (поколювання, печіння, оніміння, свербіж, наявність гіпестезії та алодинії).

Загальна сума балів за відповіді на запитання дає змогу виявити ознаки нейропатичного болю [3].

Морфометричний метод вимірювання щільності інтраепідермальних нервових волокон є золотим стандартом у діагностиці ДПН. Це інвазивний підхід, що передбачає виконання панч-біопсії та відбір зразка шкіри на глибині близько 3 мм із латеральної поверхні гомілки на відстані 10 см вище від латеральної кісточки в ділянці литкового нерва. Матеріал обробляють за допомогою протеїнгенпептиду 9,5 (PGP 9,5) і вимірюють щільність нервових волокон згідно з протоколом G. Lauria та співавт. [22].

Альтернативним неінвазивним методом для вимірювання щільності нервових волокон є корнеальна конфокальна мікроскопія. Цей метод дає змогу точно та кількісно визначити іннервацію рогівки. Дослідження показали, що при цукровому діабеті відбувається зменшення іннервації рогівки на ранніх стадіях захворювання, цей процес підсилюється з розвитком дистальної симетричної поліневропатії. Порушення іннервації рогівки корелюють зі змінами, виявленими при дослідженні інтраепідермальних нервових волокон [23, 30].

Крім вимірювання щільності інтраепідермальних нервових волокон і корнеальної конфокальної мікроскопії, які дають змогу виявити зміни нервових волокон ще на етапі переддіабету, існують інші методи ранньої діагностики ураження малих нервових волокон. В основі виявлення змін на ранньому етапі лежить дослідження судомоторної функції нервових волокон. Порушене функціонування С-волокон призводить до зменшення пітливості стоп, плантарного гіпогідрозу й ангідрозу, сухості шкіри [16]. Дослідження функції судомоторних волокон є перспективним методом вивчення стану нервової системи при цукровому діабеті. Ці методи, які не потребують інвазивних втручань, можуть виявляти зміни на ранніх етапах розвитку ДПН [31].

Одними з найновіших методів, упроваджених для діагностики ДПН, є оцінка судомоторної функції за допомогою Neuropad і Sudoscan. Ці методи ґрунтуються на контакті хімічного чи фізичного елементу з потом на шкірі стопи або кисті.

Sudoscan є сучасним простим неінвазивним методом діагностики ДПН шляхом вимірювання функції потових залоз. Ця технологія ґрунтується на електрохімічній реакції між хлоридами поту та нікелевими пластинами, на яких розміщені стопи й кисті пацієнта. Результати вимірювання відображуються на екрані монітора [5, 29].

Дослідження за допомогою Sudoscan можна використовувати для ранньої діагностики ДПН, оскільки зміни у функції судомоторних волокон можуть виявлятися раніше, ніж інші клінічні симптоми.

Повторні вимірювання за допомогою техніки Sudoscan дають змогу проводити моніторинг ефективності лікування та змін функції вегетативних волокон під впливом терапії.

Іншим сучасним діагностичним методом для визначення порушення судомоторної функції нервових волокон є NeuroPad. Основним принципом його дії є контакт поту пацієнта із пластирем, просоченим безводною сполукою кобальту II. Унаслідок реакції пластир змінює колір із синього на рожевий, що дає змогу якісно визначити судомоторну дисфункцію [25].

Останніми роками зростає інтерес до використання новітніх технологій і методів для визначення ДПН, яка залишається серйозним ускладненням цукрового діабету. Акцент зроблено на біомаркерному підході, який дає змогу краще вивчити патогенез і розвиток зазначеної неврологічної проблеми.

Вивчення біомаркерів є основним напрямом дослідження ДПН, оскільки це дає змогу не лише отримати структурні та функціональні дані, а й розкрити молекулярні та біохімічні аспекти цього ускладнення. Це має важливе значення, оскільки раннє виявлення та ефективне лікування ДПН може значно полегшити хворобу і запобігти подальшому прогресуванню.

Серед перспективних біомаркерів визначення рівня нейротрофічних факторів, факторів запалення та окиснення посідає провідне місце. Дослідження цих біомаркерів дає змогу отримати унікальну інформацію про стан нервової системи пацієнта та визначити особливості патологічних процесів, що відбуваються на молекулярному рівні [26].

Аналіз біомаркерів запалення та окиснення є особливо важливим у контексті ДПН, оскільки це ускладнення часто пов'язане із системним запаленням та окислативним стресом. Вивчення основних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 та IL-6, може стати важливим інструментом для ранньої діагностики й моніторингу ДПН. Високі рівні цих факторів

можуть вказувати на наявність запалення та розвиток поліневропатії [33].

Розширене вивчення біомаркерів у контексті ДПН допоможе визначити ключові моменти в патогенезі, що відкриє нові можливості для розробки специфічних та ефективних методів діагностики й лікування. Цей інтегрований підхід до вивчення ДПН є перспективним для вдосконалення клінічної практики та підвищення якості життя пацієнтів, що стикаються з цією складною проблемою.

Висновки

Діабетична невропатія, що є ускладненням цукрового діабету, — серйозне ураження нервової системи з різноманітними виявами, такими як розлади чутливості, рухової функції та вегетативних процесів. Вона розвивається у більшості пацієнтів із цукровим діабетом, особливо тих, хто має хронічну дистальну сенсомоторну діабетичну поліневропатію. Патогенез цього ускладнення є мультифакторним (гіперглікемія, тривалість діабету, куріння та ожиріння). Розвиток субклінічної поліневропатії поступово супроводжується порушеннями чутливості та парестезіями, погіршуючи якість життя пацієнтів.

Сучасні методи діагностики, такі як Sudoscan та NeuroPad, дають змогу ефективно оцінити судомоторну функцію та виявити ураження на ранніх етапах. Шкали та морфометричні методи допомагають визначити тяжкість ураження і структурні зміни.

Вивчення біомаркерів запалення та окиснення може стати основним напрямом для поліпшення ранньої діагностики й ефективного моніторингу ДПН. Комплексний підхід до дослідження ДН відкриває нові можливості для створення специфічних методів діагностики та лікування, що сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — С. С., Н. С.;

збір та опрацювання матеріалу — І. П., Г. П.; редагування тексту — С. С.

Список літератури

- Andersen H. Motor neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:81-95. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00007-2.
- Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care.* 2018 May;41(5):1068-75. doi: 10.2337/dc17-2062. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29487078.
- Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol.* 2018 May;17(5):456-66. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30071-1. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29598922.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001 Dec 13;414(6865):813-20. doi: 10.1038/414813a. PMID: 11742414.
- Brunswick P, Mayaudon H, Albin V, et al. Use of Ni electrodes chronoamperometry for improved diagnostics of diabetes and cardiac diseases. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:4544-7 doi: 10.1109/IEMBS.2007.4353350.
- Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Jul;29(7):1518-22. doi: 10.2337/dc05-2228. PMID: 16801572.
- De Gonzalez AC, Costa TF, de Andrade ZA, Medrado ARAP. Wound healing — a literature review. *An Bras Dermatol.* 2016 Sep-Oct;91(5):614-620. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164741.
- Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain.* 2008 Jul;131(Pt 7):1912-25. doi: 10.1093/brain/awn093.
- Doupis J, Lyons TE, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):2157-63. doi: 10.1210/jc.2008-2385.
- Dyck PJ, Carter RE, Litchy WJ. Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2011 Sep;44(3):340-5. doi: 10.1002/mus.22074. PMID: 21996793; PMCID: PMC3193597.
- Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996

- Dec;55(12):1181-93. doi: 10.1097/00005072-199612000-00001. PMID: 8957441.
12. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):817-24. doi: 10.1212/wnl.43.4.817. Erratum in: *Neurology* 1993 Nov;43(11):2345. PMID: 8469345.
 13. Empl M, Renaud S, Erne B, et al. TNF-alpha expression in painful and nonpainful neuropathies. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1371-7. doi: 10.1212/wnl.56.10.1371.
 14. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun 13;5(1):42. doi: 10.1038/s41572-019-0097-9. PMID: 31197183; PMCID: PMC7096070.
 15. Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. *Ann Neurol*. 1994 Sep;36(3):408-15. doi: 10.1002/ana.410360312. PMID: 8080248.
 16. Gin H, Baudoin R, Raffaitin CH, Rigalleau V, Gonzalez C. Non-invasive and quantitative assessment of sudomotor function for peripheral diabetic neuropathy evaluation. *Diabetes Metab*. 2011 Dec;37(6):527-32. doi: 10.1016/j.diabet.2011.05.003.
 17. Gonçalves NP, Vægter CB, Andersen H, Østergaard L, Calcutt NA, Jensen TS. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy. *Nat Rev Neurol*. 2017 Mar;13(3):135-47. doi: 10.1038/nrneurol.2016.201. PMID: 28134254.
 18. Gylfadottir SS, Weerachoenkul D, Andersen ST, Niruthisard S, Suwanwalaikorn S, Jensen TS. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. *J Diabetes Investig*. 2019 Sep;10(5):1148-57. doi: 10.1111/jdi.13105. PMID: 31222961; PMCID: PMC6717899.
 19. Herder C, Lankisch M, Ziegler D, et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). *Diabetes Care*. 2009;32(4):680-2
 20. Hussain G, Rizvi SA, Singhal S, Zubair M, Ahmad J. Serum levels of TNF- α in peripheral neuropathy patients and its correlation with nerve conduction velocity in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2013 Oct-Dec;7(4):238-42. doi: 10.1016/j.dsx.2013.02.005. Epub 2013 Mar 17. PMID: 24290092.
 21. Karin M. The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem*. 1995 Jul 14;270(28):16483-6. doi: 10.1074/jbc.270.28.16483. PMID: 7622446.
 22. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Sep;15(3):202-7. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00271.x.
 23. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia*. 2003 May;46(5):683-8. doi: 10.1007/s00125-003-1086-8.
 24. Papanas N, Katsiki N, Papatheodorou K, et al. Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus. *Angiology*. 2011 May;62(4):291-5. doi: 10.1177/0003319710394164.
 25. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, et al. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 Apr;113(4):195-8. doi: 10.1055/s-2005-837735.
 26. Qureshi Z, Ali MN, Khalid M. An insight into potential pharmacotherapeutic agents for painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Res*. 2022 Jan 27;2022:9989272. doi: 10.1155/2022/9989272. PMID: 35127954; PMCID: PMC8813291.
 27. Salmenniemi U, Zacharova J, Ruotsalainen E, et al. Association of adiponectin level and variants in the adiponectin gene with glucose metabolism, energy expenditure, and cytokines in offspring of type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4216-23. doi: 10.1210/jc.2004-2289. PMID: 15855264.
 28. Sasaki H, Kawamura N, Dyck PJ, Dyck PJB, Kihara M, Low PA. Spectrum of diabetic neuropathies. *Diabetol Int*. 2020 Jan 8;11(2):87-96. doi: 10.1007/s13340-019-00424-7. PMID: 32206478; PMCID: PMC7082443.
 29. Schwarz PE, Brunswick P, Calvet JH. EZSCAN a new tool to detect diabetes risk. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2011;11:204-9.
 30. Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, et al. Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1792-7. doi: 10.2337/dc10-0253.
 31. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303.
 32. Vas PR, Sharma S, Rayman G. Distal sensorimotor neuropathy: improvements in diagnosis. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):29-47.
 33. Wang Y, Shao T, Wang J, et al. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan;133:110991. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110991. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227713.
 34. Zhou J, Zhou S. Inflammation: therapeutic targets for diabetic neuropathy. *Mol Neurobiol*. 2014 Feb;49(1):536-46. doi: 10.1007/s12035-013-8537-0. Epub 2013 Aug 30. PMID: 23990376.
 35. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Plasma adiponectin, IL-6, hsCRP, and TNF-alpha levels in subject with diabetic foot and their correlation with clinical variables in a North Indian tertiary care hospital. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Sep;16(5):769-76. doi: 10.4103/2230-8210.100672.

S.H. SOVA¹, N.V. SOFILKANYCH², I.M. PUKALIYAK³, H.V. PALAHUTA²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Uzhhorod National University

³MC «Institute of Neurology and Psychology», Uzhhorod

Modern approaches to the diagnosis of diabetic polyneuropathy: innovations and prospects (review)

Diabetic neuropathy (DN) is a severe complication of diabetes mellitus, which includes disorders of the sensory, motor and autonomic function of peripheral nerves. According to existing literature, the development of DN is observed in more than half of patients with diabetes mellitus and depends on the degree of its compensation. DN is divided into symmetric (distal sensorimotor polyneuropathy, small fiber polyneuropathy, autonomic neuropathy) and asymmetric (mononeuropathies and radiculoplexopathies). Distal sensorimotor diabetic polyneuropathy is the most common phenotype, which accounts for a third of all existing polyneuropathies and 75–90 % of peripheral nervous system lesions in diabetes mellitus. More than a quarter of patients with DN already at the beginning of the disease suffer from neuropathic pain syndrome, which significantly worsens their quality of life and increases the socioeconomic burden. According to the results of studies published to date, the pathogenesis of the disease is quite complex and multilevel and is determined by the degree of hyperglycemia, the duration of the disease and associated risk factors, among

which obesity has the greatest pathogenetic significance. It is important that at the beginning of the disease, damage to the peripheral nervous system is characterized by an asymptomatic course and only the further progression of diabetes mellitus leads to the manifestation of sensitive, autonomic and motor disorders. Excess body weight in these patients significantly enhances, and sometimes is the direct cause of hyperglycemia, since due to the secretion of adipokines, such as adiponectin and leptin, it contributes to an increase in insulin resistance, the progression of metabolic disorders and stimulates inflammation. The connection of peripheral nerves damage in diabetes mellitus with inflammation, one of the most powerful markers of which is Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha), is an important aspect of pathogenesis. In addition to clinical symptoms, scales, electrophysiological and microscopic studies are used to diagnose peripheral nervous system lesions in diabetes. The Sudoscan and Neuropad methods allow for non-invasive determination of vascular motor dysfunction in patients with DN, and the study of biomarkers, such as inflammatory cytokines and neurotrophic factors, is a promising direction for predicting the occurrence and clinical manifestations of DN. An integrated approach to research opens up opportunities for the development of specific methods for diagnosing and treating DN, contributing to improving the quality of life of patients facing this complex problem.

Keywords: diabetic polyneuropathy, diabetes mellitus, neuropathic pain, electroneuromyography, tumor necrosis factor-alpha, inflammatory markers, neuropathy.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

/// Сова СГ, Софілканіч НВ, Пукаляк ІМ, Палагута ГВ. Сучасні підходи до діагностики діабетичної поліневропатії: інновації та перспективи (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2025;1:15-20. doi: 10.30978/UNJ2025-1-15.

/// Sova SH, Sofilkanych NV, Pukaliak IM, Palahuta HV. (Modern approaches to the diagnosis of diabetic polyneuropathy: innovations and prospects (review)). Ukrainian Neurological Journal. 2025;1:15-20. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-15>. Ukrainian.



С.Г. СОВА¹, Н.В. СОФІЛКАНИЧ²,
І.М. ПУКАЛЯК³, Г.В. ПАЛАГУТА²

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

²Ужгородський національний університет

³МЦ «Інститут неврології і психології», Ужгород

Оптимізація терапії болю у пацієнтів із діабетичною поліневропатією: нові підходи та перспективи (огляд літератури)

Діабетична сенсомоторна поліневропатія є одним із найчастіших ускладнень цукрового діабету, що збільшує ризик смертності, погіршує якість життя, а також підвищує економічні витрати на лікування больового синдрому чи боротьбу з діабетичною стопою. Діабетична поліневропатія залишається викликом для лікарів через широкий арсенал лікарських засобів і альтернативних методів лікування, більшість із яких виявились неефективними в клінічних дослідженнях та не відповідають постулатам доказової медицини.

Мета роботи полягала в аналізі та систематизації даних сучасної літератури щодо ефективності медикаментозного та немедикаментозного лікування діабетичної поліневропатії з використанням пошукової системи з біомедичних досліджень PubMed. Установлено, що адекватний глікемічний контроль зменшує прогресування ускладнень, особливо при цукровому діабеті 1 типу. Клінічні дослідження не підтвердили ефективності патогенетичної терапії у боротьбі з наслідками цукрового діабету, тому через брак доказів не доцільно рекомендувати такі препарати для профілактики ускладнень діабету. Основним чинником, що призводить до інвалідизації при діабетичній поліневропатії, є нейропатичний біль, який разом із мікрovasкулярними ускладненнями значно погіршує якість життя пацієнта. Серед доказових медикаментозних методів терапії нейропатичного больового синдрому лідерами залишаються антиконвульсанти, антидепресанти, зрідка — опіоїди. Немедикаментозна терапія (фізичні, механічні та хімічні методи впливу на організм людини, зокрема на уражені нерви) може бути рекомендована як додаткова до медикаментозної для полегшення больового синдрому. Наведені дані дають змогу практичним лікарям отримати уявлення про сучасне розуміння зазначеної проблеми та шляхи її вирішення.

Ключові слова: діабетична поліневропатія, цукровий діабет, біль, полінейропатія, антиконвульсанти, антидепресанти, нейропатичний біль.

Діабетична невропатія — це синдромокомплекс субклінічних чи клінічних ознак, що виникає внаслідок дифузних або вогнищевих пошкоджень нервових волокон при тривалій гіперглікемії. Щороку кількість пацієнтів із цукровим діабетом збільшується, а відтак зростає частка пацієнтів із ускладненнями, зокрема з діабетичною невропатією [23]. Зростання рівня захворюваності та поширеності цукрового діабету разом із діабетичними ускладненнями призводить до значного погіршення якості життя пацієнта, його родини, а також до суттєвих економічних витрат. Для уникнення призначення лікарських засобів, які не входять у

міжнародні протоколи боротьби із діабетичними ускладненнями та не підтвердили ефективності у клінічних дослідженнях, слід проаналізувати сучасні погляди на лікування діабетичних невропатій, щоб мінімізувати поліпрагмазію.

Багато вчених вивчають вплив різних лікарських засобів на патогенетичну ланку розвитку діабетичних ускладнень для затримки розвитку невропатії, поліпшення якості та тривалості життя пацієнта. У дослідженнях вивчено ефект від лікування нуклеотидами. Установлено, що при використанні в комплексній терапії ці препарати можуть запобігти розвитку ускладнень при цукровому діабеті [38].

Отримано • Received 15.01.2025 | Прийнято до друку • Accepted 10.02.2025

© 2025 Автори. Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Authors. Published under the CC BY-ND 4.0 license

Контактна інформація • Corresponding author

Сова Сергій Геннадійович, д. мед. н., проф. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2

<https://orcid.org/0000-0002-6833-3149>

E-mail: owls@ukr.net

Досліджено позитивний ефект від застосування уридину та поляризувального світла у пацієнтів із діабетичною поліневропатією [27]. Також показано роль вітамінотерапії у функціонуванні та регенерації периферичних нервів при діабетичній поліневропатії [1]. Вивчено вплив антихолінергічних препаратів на перебіг діабетичної поліневропатії. Установлено, що вони сприяють поліпшенню клінічного перебігу захворювання, зменшенню нейропатичних скарг і виявів та можуть бути використані в комплексному лікуванні поліневропатії [4]. Згідно з опублікованими даними та висновками вчених, зазначені групи лікарських засобів впливають на діабетичну невропатію, поліпшуючи стан нервової системи в пацієнтів. Досліджено основні патогенетичні ланки розвитку діабетичних ускладнень, а також можливість медикаментозного втручання для їхньої затримки. Однак у літературі бракує доказів ефективності медикаментозного впливу на патогенетичну ланку розвитку діабетичних ускладнень [2, 3]. Останні огляди літератури також свідчать про стрімкий розвиток методів обстеження пацієнтів із діабетичними ускладненнями, краще розуміння патогенетичних механізмів розвитку ускладнень, а також про можливість поліпшити тривалість і якість життя пацієнтів, використовуючи переважно лише етіологічну та симптоматичну терапію [30, 39].

Найчастішим варіантом діабетичних невропатій є дистальна сенсомоторна поліневропатія (72 %) [34]. У третини пацієнтів, які страждають на дистальну сенсомоторну діабетичну поліневропатію, виникає так званий нейропатичний біль, який більш поширений при цукровому діабеті 2 типу, а не 1 типу [31]. Нейропатичний біль розвивається на тлі пошкодження нервових волокон в умовах тривалої гіперглікемії. Насамперед уражаються волокна типу С і А δ , які є провідниками больової та температурної чутливості. Стоншення й пошкодження інтрадермальних волокон типу С спостерігається вже на стадії переддіабету [11]. При розвитку діабетичної дистальної сенсомоторної поліневропатії внаслідок ураження зазначених волокон виникає позитивна симптоматика, яка характеризується болем, поколюванням, печінням, алодинією тощо. З розвитком цукрового діабету та його ускладнень приєднується негативна сенсорна симптоматика (гіпестезія тощо), яка є наслідком пошкодження мієлінізованих нервових волокон. Нейропатичний біль є одним із чинників, що призводять до інвалідазації та значного погіршення якості життя пацієнта. Оскільки цей тип болю є хронічним, він не лише негативно впливає на фізичну активність пацієнта, а й порушує сон, спричинює депресію та знижує когнітивні властивості.

Незважаючи на бурхливий розвиток науки, глибоке розуміння біохімічних, морфологічних та патофізіологічних основ розвитку діабетичних ускладнень, у сучасній літературі недостатньо даних щодо ефективних методів лікування діабетичної

невропатії, які впливали б на етіологічну чи патогенетичну ланку її розвитку.

Для пошуку літератури за 2018—2023 рр. використано пошукову систему з біомедичних досліджень PubMed за ключовими словами «diabetic neuropathy», «diabetic polyneuropathy».

Метою роботи є пошук та узагальнення сучасних доказових методів лікування при діабетичних невропатіях, щоб отримати комплексне розуміння ефективних методів лікування цього стану.

Лікування діабетичної невропатії: підходи та препарати

Дослідження показали, що жорсткий глікемічний контроль суттєво затримує розвиток діабетичної невропатії, особливо в пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу [10, 21].

Для зменшення прогресування діабетичних ускладнень вивчено вплив на патогенетичну ланку інгібіторів альдозоредуктази, інгібіторів кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання, інгібіторів протеїнази С, інгібіторів оксидативного стресу. Однак деякі групи препаратів не вийшли на стадію клінічних досліджень через високий токсичний ефект, інші не продемонстрували терапевтичного впливу на перебіг діабетичних ускладнень.

Для боротьби з нейропатичним болем регуляторне схвалення від FDA (Food and Drug Administration), Health Canada та European Medicines Agency отримали прегабалін і дулоксетин. За даними численних досліджень, прегабалін знижує виразність больового синдрому щонайменше на 30—50 %. Дулоксетин також показав ефективність у лікуванні нейропатичного болю. Проведено багато мультицентрових рандомізованих досліджень, в яких показано, що дулоксетин у дозі 60—120 мг/добу значно зменшує вияви болю при невропатії порівняно з плацебо. Установлено, що цей препарат також поліпшує якість життя в пацієнтів із невропатією [5].

За даними настанов Американської академії неврології [13, 29], для лікування больової форми діабетичної невропатії слід використовувати антиконвульсанти, антидепресанти, опіоїди, капсаїцин, ізосорбїду динітрат та електростимуляцію. Єдиним препаратом, що має рівень доказовості А при лікуванні больової форми діабетичної невропатії, є прегабалін у дозі 300—600 мг/добу. Також можна розглянути застосування габапентину в дозі 900—3600 мг/добу та вальпроату натрію у дозі 500—1200 мг/добу (рівень В). Однак вальпроат натрію не слід призначати жінкам дітородного віку через його тератогенний ефект. За даними зазначених настанов не рекомендовано призначати пацієнтам із діабетичною невропатією окскарбазепін, ламотриджин і лакосамід (рівень В).

Найбільш дослідженими антидепресантами для лікування нейропатичного болю є дулоксетин у дозі 60—120 мг/добу, венлафаксин у дозі 75—225 мг/добу, амітриптилін у дозі 25—100 мг/добу

(рівень B) [7]. Немає достатньо даних щодо переваги одного з цих препаратів над іншими. Щодо інших антидепресантів (дезипрамін, іміпрамін, флуоксетин тощо), то немає достатньо доказів, які б підтверджували чи спростовували їхню ефективність у боротьбі з нейропатичним болем.

Лікування хронічного больового синдрому при діабетичній невропатії, за рекомендаціями настанов Американської академії неврології, може бути доповнене опіоїдами (декстрометорфаном у дозі 400 мг/добу, сульфатом морфіну у дозі до 120 мг/добу, трамадолом у дозі 210 мг/добу та оксикодоном у дозі до 120 мг/добу (рівень B) [9]. Потребує вивчення перевага одного з цих препаратів над іншими. Тривале використання препаратів зазначеної групи призводить до виникнення толерантності та частого нарощування дози.

Іншими препаратами, які можна розглядати для боротьби із хронічним больовим синдромом, є топічні агенти (капсаїцин 0,075 % та ізосорбїду динітрат) (рівень B). У настановах зазначено, що для лікування больової діабетичної поліневропатії не слід використовувати пентоксифілін, клонідин та мексилетин, а також недостатньо даних, які б вказували на користь чи неефективність призначень вітамінів та α -ліпоєвої кислоти.

У рекомендаціях із лікування нейропатичного болю при діабетичній невропатії зазначено, що найбільшу доказову базу та ефективність продемонстрував прегабалін. Його дія виникає внаслідок зв'язування прегабаліну з додатковою $\alpha 2$ - δ -субодиницею потенціалзалежних кальцієвих каналів, що зменшує надходження Ca^{2+} у терміналі нервів, а модулювання вивільнення нейромедіаторів зменшує збудливість нейронів. Визначившись із препаратом, слід обрати найоптимальнішу дозу для лікування больового синдрому. Проведено систематичний огляд, в якому порівнювали ефективність, безпечність та переносність прегабаліну при лікуванні нейропатичного болю, зокрема больової форми діабетичної невропатії [13]. Було проаналізовано 45 досліджень тривалістю від 2 до 16 тиж. Прегабалін призначали в дозі від 150 до 600 мг/добу. Установлено, що прегабалін продемонстрував терапевтичний ефект при всіх досліджуваних дозах (150, 300 та 600 мг/добу). Позитивний ефект від прегабаліну є дозозалежним і значно перевищує плацебо. Обидва режими (2-разовий та 3-разовий прийом прегабаліну в дозі 600 мг/добу) показали значну перевагу над групою плацебо. Доза 300 мг/добу асоціювалася зі значним ефектом при 3-разовому прийомі порівняно з плацебо, оскільки дворазовий прийом обраної дози був лише в одному дослідженні.

У кількох дослідженнях вивчали швидкість настання ефекту від призначеної терапії прегабаліном. Аналізи показали, що зменшення болю на ≥ 30 % при дозі прегабаліну 600 мг/добу відбувається в середньому на четвертий день лікування; при дозі

300 мг/добу — на п'ятий; при дозі 150 мг/добу — на тринадцятий; а в групі плацебо — на шестидесятий день. Зменшення болю на ≥ 50 % при дозі 600 мг/добу відбулося в середньому на шостий день від початку лікування, а при дозі 300 мг/добу — на дванадцятий. У досліджуваних пацієнтів також відзначено загальне поліпшення стану здоров'я та сну, що також було дозозалежним. Найкращий результат спостерігали в групі прегабаліну в дозі 600 мг/добу [20]. З побічних ефектів найчастіше спостерігали запаморочення, сонливість, збільшення маси та периферичні набряки. Такі вияви препарату свідчать про дозозалежний вплив (більша частота побічних ефектів при дозі 600 мг/добу) і чітко не залежать від кратності прийому препарату.

Габапентин має подібну дію і в дозі ≥ 1200 мг/добу мав перевагу над плацебо у зменшенні виразності нейропатичного болю [32].

Амітриптилін як представник трициклічних антидепресантів у багатьох дослідженнях показав ефективність при лікуванні нейропатичного болю порівняно з плацебо. Згідно з даними досліджень, виразність больового синдрому при невропатіях може зменшитися до 63 %, але через значні антихолінергічні ефекти препарат слід з обережністю призначати літнім пацієнтам [32, 36].

Дулоксетин вважається препаратом першої лінії для лікування больової форми діабетичної поліневропатії. Огляд 2014 р., який охоплював 8 досліджень ($n = 2728$), продемонстрував 50 % зменшення больового синдрому при застосуванні дулоксетину в дозі 60 мг/добу протягом 12 тиж [24, 32].

Інші інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, такі як венлафаксин і дезвенлафаксин, також мали перевагу над плацебо в зменшенні нейропатичного болю, але використовуються як друга лінія терапії, незважаючи на крашу переносність порівняно з амітриптиліном [32].

Отже, найефективнішими засобами лікування больової форми діабетичної поліневропатії виявилися габапентиноїди (прегабалін і габапентин), дулоксетин й амітриптилін. Ці препарати можна використовувати як препарати першої лінії терапії нейропатичного болю. Інші препарати, зокрема венлафаксин і дезвенлафаксин, також можна застосовувати як препарати вибору, але як препарати другої лінії терапії, імовірно, через обмежені дані щодо їхнього впливу на перебіг діабетичної поліневропатії. Опіоїди слід призначати якомога пізніше через вироблення толерантності та звикання.

Немедикаментозні засоби лікування больової форми діабетичної невропатії

Немедикаментозні методи терапії вважають невід'ємною складовою допомоги пацієнтам із нейропатичним болем. Вивчено вплив тих чи тих засобів на перебіг невропатії. Зазвичай тривалість лікування та спостереження за пацієнтами в цих

дослідженнях становила 8—12 тиж, що дало змогу оцінити короткострокову перспективу цих методів.

Для зменшення болю в пацієнтів із больовою формою діабетичної поліневропатії дедалі частіше використовують імплантаційні або неімплантаційні девайси з електричним, хімічним чи іншими ефектами з метою нейромодуляції [19]. З них найпопулярнішими є черезшкірна електрична стимуляція нервів та стимуляція спинного мозку [17].

Метод черезшкірної електричної стимуляції нервів полягає в тому, що за допомогою електродів подається струм високої чи низької частоти або спалахи. Вважається, що черезшкірна електрична стимуляція нервів поліпшує мікроциркуляцію, підвищує рівень енкефалінів та ендорфінів, фактора росту нервів і зменшує запалення [15]. Зазначається, що за допомогою цього методу лікування зменшується больовий синдром як при монотерапії, так і в комбінації з медикаментозною терапією. Однак ефект від черезшкірної електричної стимуляції є нетривалим. Немає консенсусу щодо ефективності цього методу для лікування болю [17, 35].

Стимуляція спинного мозку ґрунтується на теорії вхідних воріт Мельзака та Волла і полягає в імплантації електродів в епідуральний простір, крізь які подається струм різної частоти. Електрична стимуляція активує волокна А β у задньому канатикі спинного мозку, що зменшує активність нейронів заднього рогу та блокує проходження больових імпульсів по спинному мозку. За допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії було показано, що в пацієнтів, яким проводили звичайну стимуляцію спинного мозку через низхідні серотонінові та норадреналінові шляхи, відбувалася активація супраспінальних відділів, які модулюють больову передачу в задніх рогах [18]. За допомогою цього методу можна суттєво зменшити больовий синдром. За даними досліджень, полегшення болю до 36 % відбувається вдень та до 31 % вночі [37]. Попри те, що цей метод показав ефективність у пацієнтів із діабетичною поліневропатією, багато хворих не реагують на таке лікування або терапевтичний ефект швидко втрачається. У деяких пацієнтів на тлі стимуляції виникають виразні парестезії не лише в ділянці стимуляції, а й в інших ділянках, що само по собі може значно обмежити активність пацієнта [14].

Серед нетрадиційних методів боротьби з нейропатичним болем провідне місце посідає акупунктура. Невеликі дослідження показали істотне зменшення больового синдрому та поліпшення якості життя в пацієнтів із діабетичною поліневропатією [12]. У систематичних оглядах [28, 40], в яких після формування критеріїв залучення вивчали дані багатьох досліджень, порівнювали лікування акупунктурою із неакупунктурною терапією. Установлено, що акупунктура мала позитивний вплив на перебіг діабетичної поліневропатії, поліпшуючи клінічні симптоми та провідність

нервів. Однак методологія залучених досліджень мала багато недоліків, а її якість була дуже низькою. Тому було запропоновано провести дослідження впливу акупунктури на полегшення симптомів у пацієнтів із діабетичною поліневропатією. Ще в одному систематичному огляді вивчали ефективність акупунктури при курації пацієнта із діабетичною стопою. Установлено, що вплив акупунктури загалом є безпечним і ефективним. Можливо, цей метод поліпшує мікроциркуляцію в нижніх кінцівках, зменшуючи біль та поліпшуючи загоєння ран. Однак переконливих доказів ефективності цього методу недостатньо, потенційні механізми невідомі, тому потрібно провести більше досліджень, щоб установити ефективність такого лікування [22].

Із немедикаментозних методів терапії також вивчали вплив фізичних вправ на поліпшення стану пацієнтів із діабетичною невропатією. Дослідження показали позитивний вплив різних видів вправ на розвиток діабетичних ускладнень, зокрема аеробних вправ, вправ із навантаженням та без навантаження, функціональних, зміцнювальних вправ і вправ на розтягування [35]. Навантажувальні вправи можуть збільшити м'язову масу й силу, зменшити біль та інвалідизацію. Дослідження показали деяку користь від вправ для гомілок і стоп. Зміцнювальні вправи та вправи на гнучкість можуть поліпшити щоденну активність, функцію нижніх кінцівок, зменшити ускладнення цукрового діабету, біль та вияви інвалідизації [26]. Розроблені рекомендації щодо лікувальної фізкультури в домашніх умовах, які збільшують рухливість у стопах та гомілково-стопних суглобах, зменшуючи навантаження на стопи в пацієнтів із цукровим діабетом. Також для пацієнтів із діабетичними ускладненнями корисні вправи з тренування балансу, що пов'язано з поліпшенням нейро-м'язового контролю і підшовної чутливості. Тренування в домашніх умовах загалом поліпшує рухливість у стопах та розподіляє рівномірно тиск на підшві [16, 25]. Аеробні вправи залучають широкий спектр м'язових груп та мають позитивний вплив на хронічні захворювання. Дослідження свідчать про поліпшення ендотеліальної функції при виконанні аеробних вправ, зміцнення судинної стінки, зменшення серцево-судинного ризику. За допомогою цих вправ зменшувався нейропатичний біль та поліпшувалася температурна чутливість [20].

Що одним немедикаментозним засобом є низькорівнева лазерна терапія, яка полягає в застосуванні червоного та ближнього інфрачервоного світла над болючими ділянками для поліпшення загоєння ран і зменшення больового синдрому. Це неінвазивний метод, який не генерує звуки, вібрацію або тепло. Вважається, що він підсилює фотохімічні реакції, такі як біостимуляцію та фотобіомодуляцію, стимулюючи різні процеси в мітохондріях. У деяких дослідженнях показано зменшення

больового синдрому при діабетичній поліневропатії, але без тривалого ефекту [6, 33].

Отже, застосування альтернативних методів через фізичний, хімічний та інші впливи поліпшує мікроциркуляцію та метаболічні процеси в уражених нервах, що зменшує клінічні вияви діабетичних ускладнень. Цей вид лікування може бути впроваджений у комплексну терапію діабетичної поліневропатії, але не має бути основним чи єдиним методом лікування.

Висновки

Діабетична поліневропатія є частим захворюванням, що виникає більше ніж у половини пацієнтів із цукровим діабетом. Ця патологія може значно погіршувати якість життя пацієнтів і разом із мікроvasкулярними ускладненнями є причиною виникнення діабетичної стопи. Для боротьби із діабетичними ускладненнями насамперед глікемічний контроль має бути достатнім, на що вказують дані досліджень, особливо в пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Незважаючи на численні дослідження патогенетичної складової розвитку діабетичних ускладнень, дані препарати поки що

не продемонстрували ефективності у боротьбі із діабетичною невропатією.

Найчастішим неврологічним виявом діабету є хронічний нейропатичний біль. Його можна купірувати за допомогою антиконвульсантів, антидепресантів, опіоїдів та деяких топічних агентів. Найбільший рівень доказовості у боротьбі із больовою діабетичною невропатією має прегабалін (рівень А). Швидкість настання ефекту, виразність терапевтичної дії та побічні вияви є дозозалежними і найбільш виражені при застосуванні прегабаліну в дозі 600 мг/добу. Також до препаратів першої лінії лікування нейропатичного болю належать габапентин, дулоксетин і амітриптилін. Через антихолінергічні вияви амітриптилін не слід застосовувати в літніх осіб.

Альтернативна немедикаментозна терапія може бути рекомендована пацієнтам із діабетичною поліневропатією, але її не слід застосовувати як основне лікування. У майбутніх дослідженнях слід вивчити препарати, які вже показали ефективність у лікуванні больової форми поліневропатії, але залишаються препаратами другої лінії терапії через обмежену кількість робіт.

Автори висловлюють подяку за підтримку ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: дизайн дослідження — Г. П.;

первинний збір матеріалу — І. П.; аналіз результатів — Н. С.;

редагування тексту — С. С.

Література

1. Копчак ОО. Сучасні уявлення про диференціальну діагностику й лікування полінейропатій. Міжнародний неврологічний журнал. 2020;16(2):36-44. doi: 10.22141/2224-0713.16.2.2020.200961.
2. Орос ММ, Сабовчик АЯ. Сучасні методи лікування діабетичних нейропатій. Здоров'я України. 2020;17:43-4.
3. Орос ММ, Савицька НО. Діабетична полінейропатія: сучасний погляд на проблему. Здоров'я України. 2018;27-8.
4. Пашковська НВ, Пашковський ВМ, Зорій ІА. Ефективність застосування «Нейромідину»® в комплексному лікуванні діабетичної дистальної симетричної полінейропатії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(3):230-5. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2019_15_3_10.
5. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1):S135-S151. doi: 10.2337/dc20-S011. PMID: 31862754.
6. Anju M, Saleena Ummer V, Arun G Maiya, Manjunath Hande. Low level laser therapy for the patients with painful diabetic peripheral neuropathy — A systematic review. Diabetes Metab Syndr. 2019 Jul-Aug;13(4):2667-70. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.035. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31405692.
7. Ardeleanu V, Toma A, Pafili K, et al. Current pharmacological treatment of painful diabetic neuropathy: a narrative review. Medicina (Kaunas). 2020 Jan 9;56(1):25. doi: 10.3390/medicina56010025. PMID: 31936646; PMCID: PMC7022869.
8. Azmi S, ElHadd KT, Nelson A, et al. Pregabalin in the management of painful diabetic neuropathy: a narrative review. Diabetes Ther. 2019 Feb;10(1):35-56. doi: 10.1007/s13300-018-0550-x. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30565054; PMCID: PMC6349275.
9. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2011 May 17;76(20):1758-65. doi: 10.1212/WNL.Ob013e3182166e6e.
10. Cernea S, Raz I. Management of diabetic neuropathy. Metabolism. 2021 Oct;123:154867. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154867. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34411554.
11. Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. Ann Palliat Med. 2023 Mar;12(2):390-8. doi: 10.21037/apm-22-693. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36786097.
12. Chao MT, Schillinger D, Nguyen U, Santana T, Liu R, Gregorich S, Hecht FM. A randomized clinical trial of group acupuncture for painful diabetic neuropathy among diverse safety net patients. Pain Med. 2019 Nov 1;20(11):2292-302. doi: 10.1093/pm/pnz117. PMID: 31127837; PMCID: PMC7963203.
13. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 23;1(1):CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub3.
14. Fishman MA, Antony A, Esposito M, Deer T, Levy R. The evolution of neuromodulation in the treatment of chronic pain: forward-looking perspectives. Pain Med. 2019;20(Suppl 1):S58-S68. doi: 10.1093/pm/pnz074. PMID: 31152176; PMCID: PMC6600066.
15. Gibson W, Wand BM, Meads C, Catley MJ, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain — an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 3;4(4):CD011890. doi: 10.1002/14651858.CD011890.pub3. PMID: 30941745; PMCID: PMC6446021.
16. Goldsmith JR, Lidtke RH, Shott S. The effects of range-of-motion therapy on the plantar pressures of patients with diabetes mellitus. J Am Podiatr Med Assoc. 2002 Oct;92(9):483-90. doi: 10.7547/87507315-92-9-483. PMID: 12381797.
17. Gupta M, Knezevic NN, Abd-Elsayed A, Ray M, Patel K, Chowdhury B. Treatment of painful diabetic neuropathy — A narrative review

- of pharmacological and interventional Approaches. *Biomedicines*. 2021 May 19;9(5):573. doi: 10.3390/biomedicines9050573. PMID: 34069494; PMCID: PMC8161066.
18. Heijmans L, Joosten EA. Mechanisms and mode of action of spinal cord stimulation in chronic neuropathic pain. *Postgrad Med*. 2020 Nov;132(sup3):17-21. doi: 10.1080/00325481.2020.1769393. Epub 2020 May 22. PMID: 32403963.
 19. International Neuromodulation Society Neuromodulation. An Emerging Field. [(accessed on 6 February 2021)]. <https://www.neuromodulation.com/medical-therapy-overview>.
 20. Jahantigh Akbari N, Hosseini M, Naimi SS, Mikaili S, Rahbar S. The efficacy of physiotherapy interventions in mitigating the symptoms and complications of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review. *J Diabetes Metab Disord*. 2020 Oct 12;19(2):1995-2004. doi: 10.1007/s40200-020-00652-8. PMID: 33553048; PMCID: PMC7843894.
 21. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain*. 2021 Jul 28;144(6):1632-45. doi: 10.1093/brain/awab079. PMID: 33711103; PMCID: PMC8320269.
 22. Lee M, Li H, Liu D. Acupuncture as adjuvant therapy for diabetic foot: A protocol for systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(12):e19502. doi: 10.1097/MD.00000000000019502. PMID: 32195951; PMCID: PMC7220252.
 23. Lovic D, et al. The growing epidemic of diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):104-109. doi: 10.2174/1570161117666190405165911.
 24. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 3;2014(1):CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
 25. Madruga M, Prieto J, Rohlf P, Gusi N. Cost-effectiveness and effects of a home-based exercise intervention for female caregivers of relatives with dementia: study protocol for a randomized controlled trial. *Healthcare (Basel)*. 2020 Mar 6;8(1):54. doi: 10.3390/healthcare8010054. PMID: 32155761; PMCID: PMC7151160.
 26. Monteiro RL, Sartor CD, Ferreira JSSP, Dantas MGB, Bus SA, Sacco ICN. Protocol for evaluating the effects of a foot-ankle therapeutic exercise program on daily activity, foot-ankle functionality, and biomechanics in people with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Nov 14;19(1):400. doi: 10.1186/s12891-018-2323-0. PMID: 30428863; PMCID: PMC6236874.
 27. Mysula IR, et al. Optimization of treatment of diabetic patients with diabetic polyneuropathy by means of uridine and polarizing light. *East European Science Journal*. 2019;7(Part 2):7.
 28. Nash J, Armour M, Penkala S. Acupuncture for the treatment of lower limb diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Acupunct Med*. 2019 Feb;37(1):3-15. doi: 10.1136/acupmed-2018-011666. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30900484.
 29. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022 Jan 4;98(1):31-43. doi: 10.1212/WNL.0000000000013038. PMID: 34965987.
 30. Røikjer J, Mørch CD, Ejskjaer N. Diabetic peripheral neuropathy: diagnosis and treatment. *Curr Drug Saf*. 2021;16(1):2-16. doi: 10.2174/1574886315666200731173113. PMID: 32735526.
 31. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020 Apr;127(4):589-624. doi: 10.1007/s00702-020-02145-7. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32036431; PMCID: PMC7148276.
 32. Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treating painful diabetic peripheral neuropathy: an update. *Am Fam Physician*. 2016 Aug 1;94(3):227-34. PMID: 27479625.
 33. Staudt MD, Prabhala T, Sheldon BL, et al. Current Strategies for the management of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Mar;16(2):341-52. doi: 10.1177/1932296820951829. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32856490; PMCID: PMC8861791.
 34. Suljic E, Drnda S. Type of diabetes mellitus has influence on electrophysiological parameters. *Acta Informatica Medica*. 2019;27(2):108-113. *Acta Inform Med*. 2019 Jun;27(2):108-113. doi: 10.5455/aim.2019.27.108-113.
 35. Teoli D, Rocha Cabrero F, Ghassemzadeh S. *StatPearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls; 2020.
 36. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, et al; OPTION-DM trial group. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet*. 2022 Aug 27;400(10353):680-90. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01472-6. Epub 2022 Aug 22. Erratum in: *Lancet*. 2022 Sep 10;400(10355):810. PMID: 36007534.
 37. Van Beek M, Geurts JW, Slangen R, et al. Severity of neuropathy is associated with long-term spinal cord stimulation outcome in painful diabetic peripheral neuropathy: five-year follow-up of a prospective two-center clinical trial. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(1):32-8. doi: 10.2337/dc17-0983. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29109298.
 38. Vlasenko M, Palamarchuk A, Shkarivska S. The use of Nucleo C.M.P. Forte in the comprehensive treatment of diabetic polyneuropathy. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(5):386-90. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180042.
 39. Yang K, Wang Y, Li YW, et al. Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother*. 2022 Apr;148:112717. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112717. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35193039.
 40. Yu B, Li M, Huang H, et al. Acupuncture treatment of diabetic peripheral neuropathy: An overview of systematic reviews. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Jun;46(3):585-98. doi: 10.1111/jcpt.13351. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33511675; PMCID: PMC8247887.

S.H. SOVA¹, N.V. SOFILKANYCH², I.M. PUKALIAK³, H.V. PALAHUTA²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Uzhhorod National University

³MC «Institute of Neurology and Psychology», Uzhhorod

Optimization of pain therapy in patients with diabetic polyneuropathy: new approaches and perspectives (review)

Diabetic sensorimotor polyneuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus, which increases the risk of mortality, worsens the quality of life, and increases the economic costs of treating pain or managing diabetic foot. Diabetic polyneuropathy remains a challenge for physicians due to the wide range of medications and alternative treatments, most of which are not effective in clinical trials and do not adhere to the principles of evidence-based medicine.

The purpose of the study was to analyze and systematize current literature data within the framework of evidence-based medicine for the treatment of diabetic polyneuropathy. The literature data were analyzed, and

information from articles was extracted and annotated using the PubMed biomedical research search engine for the effectiveness of drug and nondrug treatment of this problem. It has been established that adequate glycaemic control reduces the progression of complications, especially in type 1 diabetes mellitus. Clinical trials have not confirmed the effectiveness of pathogenetic therapy in mitigating the consequences of diabetes, so due to the lack of evidence, it is not yet advisable to recommend this range of drugs for the prevention of diabetes complications. The main disabling factor in diabetic polyneuropathy is neuropathic pain, which, in combination with microvascular complications, significantly worsens the patient's quality of life. Anticonvulsants, antidepressants, and occasionally opioids remain the leaders among evidencebased drug therapies for neuropathic pain. Nonpharmacological therapy in the form of physical, mechanical, and chemical methods of influencing the human body, in particular the affected nerves, can be recommended as an addition to drug therapy to alleviate pain. This study is primarily intended for practitioners to familiarize them with the current international understanding of this problem and ways to combat it.

Keywords: diabetic polyneuropathy, diabetes mellitus, pain, polyneuropathy, anticonvulsants, antidepressants, neuropathic pain.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- // Сова СГ, Софілканич НВ, Пукаляк ІМ, Палагута ГВ. Оптимізація терапії болю у пацієнтів з діабетичною поліневропатією: нові підходи та перспективи (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2025;1:21-27. doi: 10.30978/UNJ2025-1-21.
- // Sova SH, Sofilkanych NV, Pukaliak IM, Palahuta HV. (Optimization of pain therapy in patients with diabetic polyneuropathy: new approaches and perspectives (review)). Ukrainian Neurological Journal. 2025;1:21-27. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-21>. Ukrainian.



С.-М.С. ОКУНЕВА, М.М. ПРОКОПІВ

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Аналіз та прогнозування несприятливих наслідків перебігу гострого періоду мозкових інсультів під час воєнного стану

У всіх країнах під час воєн відзначається зростання кількості мозкових інсультів (МІ) і смертності від них.

Мета роботи — проаналізувати короткострокові наслідки МІ у пацієнтів під час війни, визначити чинники, що впливають на летальний наслідок захворювання, та створити прогностичну модель ризику смерті пацієнта в ранній період захворювання.

Матеріали та методи. Проаналізовано 319 історій хвороби пацієнтів із МІ під час воєнного стану. Аналізували такі показники, як вік, стать, чинники ризику, структура інсульту, оцінка стану пацієнтів у перший та останній день госпіталізації. Статистичний аналіз даних проводили з використанням програм SPSS 21.0. Аналіз ризику летального наслідку виконано шляхом побудови однофакторних і багатофакторних моделей логістичної регресії.

Результати та обговорення. У двох підгрупах пацієнтів (252 з ішемічним (ІІ) та 67 із геморагічним (ГІ) інсультом) під час лікування в стаціонарі померло 69 (27,5 %) та 31 (46,3 %) відповідно. Побудова однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику летального наслідку МІ для 15 факторних ознак виявила зв'язки різного ступеня виразності: зв'язок середнього ступеня з віком пацієнта (площа під ROC-кривою (AUC) — 0,71 (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,65—0,76)), геморагічним варіантом інсульту (AUC = 0,60 (95 % ДІ — 0,54—0,65)), за якого ризик смерті був більшим у 0,34 разу (відношення шансів (ВШ) — 0,34 (95 % ДІ — 0,19—0,60), $p < 0,001$), показниками неврологічних шкал у перший день захворювання, критичний поріг за Youden Index — 12 балів за шкалою тяжкості інсульту (NIHSS) зі збільшенням ризику смерті в 1,17 разу при зростанні показника шкали на 1 бал (ВШ — 1,17 (95 % ДІ — 1,12—1,23), $p < 0,001$), шкалою Ренкіна з критичним порогом 4 бали, зі зниженням ризику в 8,77 разу (ВШ — 8,77 (95 % ДІ — 3,75—20,50), $p < 0,001$) у разі зменшення показника шкали на 1 бал, сильний зв'язок — з дисліпідемією (ВШ — 131 (95 % ДІ — 18—960), $p < 0,001$), хронічним чи гострим стресом напередодні (ВШ — 330 (95 % ДІ — 45—2429), $p < 0,001$), показником за шкалою коми Глазго в перший день захворювання (AUC = 0,84 (95 % ДІ — 0,79—0,88)) та індексом Бартел (AUC = 0,89 (95 % ДІ — 0,85—0,92)). Площа під ROC-кривою при побудові чотирьохфакторної моделі прогнозування ризику летального наслідку (0,97 (95 % ДІ — 0,95—0,99)) свідчила про дуже сильний зв'язок із геморагічним варіантом інсульту, індексом Бартел у перший день захворювання, наявністю дисліпідемії та стресу.

Висновки. Установлено середнього ступеня виразності зв'язок між ризиком летального наслідку та віком, геморагічним інсультом, оцінкою за шкалою NIHSS та шкалою інвалідизації Ренкіна в перший день захворювання та сильний зв'язок між ризиком летального наслідку захворювання та дисліпідемією, хронічним чи гострим стресом напередодні захворювання, оцінкою за шкалою коми Глазго та індексом Бартел у перший день захворювання. Отримані результати є підставою для створення функціонально-організаційної моделі мінімізації ризику летальності пацієнтів із мозковим інсультом.

Ключові слова: Київ, війна, мозкові інсульти, короткострокові наслідки, летальний наслідок, прогностична модель.

За офіційними даними МОЗ України (<https://www.ukrinform.ua>), в Україні за час повномасштабної війни на 16 % збільшилася кількість інсультів. Аналогічні дані отримані при проведенні клініко-епідеміологічного дослідження в

м. Києві [14]. Такі результати зумовлені обмеженнями в отриманні якісної медичної допомоги, збільшенням чинників ризику та впливом стресу, що призводить до загострення хронічних хвороб.

Отримано • Received 03.02.2025 | Прийнято до друку • Accepted 06.03.2025

© 2025 Автори. Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Authors. Published under the CC BY-ND 4.0 license

Контактна інформація • Corresponding author

Окунева Стелла-Марія Сергіївна, аспірантка кафедри неврології

<https://orcid.org/0009-0007-7481-9835>

E-mail: sms.okuneva@gmail.com

Як відомо, найбільшим тягарем інсульту є високий рівень смертності. За даними різних дослідників, летальність у гострий період інсульту становить 15—20 %, ще близько 20 % пацієнтів помирають упродовж року [1, 9]. Зростання загальної смертності від інсульту під час війни на 48 %, зміну структури інсультів та збільшення частки хворих молодого віку виявлено в 10-річному дослідженні, проведеному в Боснії та Герцеговині [5]. За даними великих популяційних досліджень і статистичними даними деяких лікарень від 13 до 35 % пацієнтів із мозковими інсультами (МІ) помирають упродовж гострого періоду перебігу захворювання, а велика частина пацієнтів, що перенесли інсульт, мають тривалу інвалідність. У пацієнтів, що пережили МІ, тривало зберігається підвищений ризик повторних інсультів і численних ускладнень [8, 10, 15].

На перебіг та наслідки МІ впливає багато чинників: вік пацієнта, характер інсульту, його локалізація, величина й кількість вогнищ у головному мозку, тяжкість неврологічного дефіциту, рівень свідомості, функціональна спроможність, ступінь інвалідизації, коморбідний стан тощо. Воєнні дії вносять корективи та змінюють значення й вплив цих чинників. Так, у ранньому дослідженні воєнних детермінант серцево-судинних захворювань А.М. Sibai та співавт. (1989) виявили наявність зв'язку між впливом як гострих стресових чинників бойових дій, так і хронічних, з якими стикалися цивільні особи в Лівані, зокрема перетин «зелених ліній» між сторонами, що воюють, який розглядають як ознаку хронічного стресу, пов'язаного з війною та ішемічною хворобою серця, у цивільного населення [17]. Постійний психологічний стрес у населення під час воєнних дій протягом року чи довше був незалежно пов'язаний з ішемічним інсультом. Аналіз за підтипом інсульту виявив, що цей зв'язок був характерним для інсультів великих і дрібних судин та криптогенного інсульту, але не для кардіоеMBOLІчного інсульту [9]. Інші автори також установили незалежний зв'язок між психологічним стресом та підтипом ішемічного інсульту. Варто уваги, що підвищений ризик інсульту мають не лише молоді військовослужбовці, які страждають від посттравматичного гострого чи хронічного стресового розладу. У когорті осіб середнього віку в колишніх військових із посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) ризик розвитку цереброваскулярних захворювань був на 45 % вищим [3]. Повідомлено про збільшення на 30 % сукупного показника інсульту, транзиторної ішемічної атаки та інфаркту міокарда у медичних сестер із тяжким ПТСР (симптоми 4+) у вибірці Nurses' Health Study II (49 978 жінок) і на 64 % — випадків інсульту протягом 20-річного періоду. Ці дані свідчать про те, що скринінг ризику цереброваскулярних подій у жінок із ПТСР може бути важливим напрямом профілактики та лікування інсульту. P. Gilsanz та співавт. (2017) виявили пряму залежність між

виразністю, кількістю і тривалістю симптомів ПТСР та частотою випадків інсульту [6]. Можливо, більше значення (зокрема для ішемічного інсульту) має підвищена гіперкоагуляція, внаслідок якої більші рівні плазмових прокоагулянтів, таких як фактор фон Віллебранда та фактор VIII, експресуються у відповідь на гормони ПТСР, що свідчить про один із важливих біологічних шляхів, через який ПТСР ініціює тромботичні події [13]. Збільшення частоти інсультів недовзі після великих катастрофічних подій свідчить про їхню можливість спричинити негайний інсульт [12], але більшість авторів зазначають, що ПТСР призводить до інсульту через тривалий час [13, 16].

За сучасними уявленнями, використання комбінованих рейтингових шкал є доцільним для детального вимірювання тяжкості неврологічного дефіциту при гострому інсульті, кращої оцінки ефективності лікування та функціональних наслідків [18]. Хоча чоловіки зазвичай мають вищий ризик інсульту, оцінка за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), індекс активності в щоденному житті Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index), оцінка за модифікованою шкалою інвалідизації Ренкіна (мШР, Modified Rankin Scale) під час госпіталізації та виписки, а також індекс Бартел та оцінка за мШР через 1 міс після інсульту в них були кращими порівняно з жінками. Таким чином, жіноча стать пов'язана з тяжчим інсультом, тяжким неврологічним дефіцитом, поганими результатами лікування та інвалідністю, що узгоджується з даними кількох досліджень [4, 7, 11].

Отже, вивчення динаміки не лише епідеміологічних показників і чинників ризику, а й клінічного перебігу мозкових інсультів та їхніх наслідків під час воєнних подій має важливе значення, а визначення чинників із домінантним впливом на наслідки МІ дасть змогу поліпшити профілактичні та лікувальні заходи.

Мета роботи — проаналізувати короткострокові наслідки МІ в пацієнтів під час війни, визначити чинники, що впливають на летальний наслідок захворювання, та створити прогностичну модель ризику смерті пацієнта в ранній період захворювання.

Матеріали та методи

Проаналізовано 319 історій хвороби стаціонарних пацієнтів із МІ, відібраних сліпим методом із вибірки пацієнтів, які перебували на лікуванні під час воєнного стану (2022—2023) в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва. Аналізували такі показники, як вік пацієнта, стать, чинники ризику МІ, структуру інсульту (ішемічний чи геморагічний), оцінку стану пацієнта в перший та останній день госпіталізації. Для оцінки рівня свідомості, тяжкості неврологічного дефіциту, функціонального стану використовували міжнародні стандартизовані шкали: шкалу коми Глазго (ШКГ, The Glasgow Coma Scale), шкалу NIHSS, індекс Бартел, мШР.

Статистичний аналіз даних проводили з використанням програм SPSS 21.0. Оцінку нормальності розподілу виконували за допомогою методу Шапіро—Уїлка. Кількісні ознаки, які мали нормальний розподіл, наведені у вигляді середнього арифметичного значення (M) і стандартного відхилення (SD), ознаки, розподіл яких відрізнявся від нормального, — у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (QI; QIII). Для аналізу якісних параметрів використовували частотні характеристики, для порівняння якісних ознак — критерій χ^2 . Статистичну значущість результатів оцінювали за граничним ризиком помилки < 5 % ($p < 0,05$). Аналіз ризику летального наслідку проводили з використанням однофакторних і багатофакторних моделей логістичної регресії, що дало змогу встановити зв'язки між причинно-наслідковими чинниками різного ступеня виразності.

Результати та обговорення

Серед пацієнтів із MI 252 мали ішемічний інсульт (II), 67 — геморагічний (ГІ). У дослідження не залучали пацієнтів із субарахноїдальними крововиливами. У підгрупі пацієнтів з II віковий діапазон становив 26—98 років, у підгрупі з ГІ — 41—93 роки, медіана — 72,5 та 75,0 років відповідно. За віком у підгрупах не виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,03$ за критерієм Манна—Уїтні).

У підгрупі II локалізація вогнища інфаркту в правій півкулі мозку виявлена в 122 (50,6 %) пацієнтів, у лівій півкулі мозку — у 108 (44,8 %), в обох півкулях мозку — у 11 (4,6 %), у підгрупі ГІ — у 53,1, 43,8 та 3,1 % осіб відповідно.

Кількість вогнищ ураження становила від одного до трьох. У підгрупах II та ГІ в більшості пацієнтів (92,0 і 84,8 %) виявлено одне вогнище, у 6,8 та 12,1 % — два, у 1,2 і 3,0 % — три. Отже, у випадках ГІ частіше виявляли множинні гематоми. Однак після статистичної обробки даних між підгрупами не виявлено статистично значущої різниці за ураженою півкулею головного мозку та кількістю вогнищ ураження. У більшості пацієнтів з II (185 (73,5 %)) вогнища інфаркту локалізувалися в ділянках мозку, що кровопостачаються судинами каротидного басейну. Це узгоджується з даними літератури про більшу у 3—4 рази частоту враження цього басейну порівняно з вертебробазиллярним, що зумовлено анатомічними й фізіологічними особливостями судинних басейнів [2, 19].

Згідно з класифікацією TOAST після клінічного, лабораторного та інструментального дослідження діагностовано такі патогенетичні підтипи II: атеротромботичний — у 151 (59,9 %) випадку, емболічний (кардіоемболічний) — у 59 (23,4 %), лакунарний — у 41 (16,3 %), криптогенний — у 1 (0,4 %). Отже, переважали пацієнти з атеротромботичним підтипом. Інсульти виникали в пацієнтів похилого та старечого віку через атеросклеротичні ураження як великих, так і середніх за розміром позамозкових і мозкових судин. Ці ураження були клінічно підтверджені.

Т а б л и ц я 1
Оцінка стану пацієнтів у перший день госпіталізації (Me (QI; QIII))

Шкала	Підгрупа II (n = 252)	Підгрупа ГІ (n = 67)	p
ШКГ	14 (10,0; 15,0)	11 (9,0; 14,0)	< 0,001
NIHSS	12,5 (7,0; 19,5)	16 (12,25; 20,75)	< 0,001
Індекс Бартел	50 (25,0; 70,0)	35 (15,0; 52,5)	0,001
мШР	5 (3,0; 5,0)	5 (4,0; 5,0)	0,005

Примітка. Порівняння проведено за критерієм Манна—Уїтні.

У молодих осіб найчастішою причиною ГІ були артеріовенозні мальформації та мікроангіоми, у пацієнтів віком 40—70 років — розрив дрібних перфоруєчих артерій, у похилому та старечому віці крововиливи виникали внаслідок амілоїдної ангіопатії, яка призводила до формування міліарних аневризм, фібриноїдного некрозу та подальшого їхнього розриву через раптове підвищення артеріального тиску. У такому випадку крововиливи часто бували множинними. Діapedезні крововиливи (геморагічне просочування речовини мозку) виникали з дрібних артерій чи вен.

Щодо чинників ризику, то 206 (82,1 %) пацієнтів з II та 46 (68,7 %) з ГІ мали різноманітні чинники ризику ($p = 0,027$), із них найбільш значущою була артеріальна гіпертензія (у 91,7 % пацієнтів з II та 98,5 % із ГІ; $p = 0,057$), тоді як миготлива аритмія (у 24,6 та 53,7 % відповідно; $p < 0,001$) і дисліпідемія (у 53,6 та 65,7 %; $p = 0,096$) траплялися рідше. Із чинників немедичного характеру 18,7 % пацієнтів з II та 20,9 % із ГІ вказували на тютюнокуріння, 39,8 і 52,2 % ($p = 0,072$) відповідно — на хронічний або гострий стрес напередодні інсульту.

У гострий період MI у всіх пацієнтів оцінювали порушення свідомості та тяжкість коми (за ШКГ), тяжкість інсульту (за шкалою NIHSS), функціональну спроможність (за індексом Бартел), недієздатність і активність у щоденному житті (за мШР). Результати наведено в табл. 1.

У перший та останній день госпіталізації всі показники у підгрупі ГІ були гіршими порівняно з підгрупою II ($p < 0,001$).

В останній день перебування в стаціонарі рівень свідомості (за ШКГ) в обох підгрупах варіював від коми 3 ступеня (4 бали) до ясної свідомості (15 балів), середній показник у підгрупі II становив 15 балів, у підгрупі ГІ — 10,5 бала (сопор). Тяжкість інсульту (за шкалою NIHSS) становила від 4 до 18 балів у разі II та від 9,3 до 21,8 бала у разі ГІ. У підгрупі ГІ були пацієнти з тяжким неврологічним дефіцитом, але жодного з легким інсультом. Оцінка за індексом Бартел виявила в підгрупі ГІ діапазон від помірної активності до повної залежності від сторонньої допомоги, тоді як у підгрупі II показники

Т а б л и ц я 2

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику летального наслідку

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності відношення шансів від 1, p	Відношення шансів моделі (95 % ДІ)	Площа під кривою операційних характеристик (95 % ДІ)
Стать	Жіноча		Референтний		—
	Чоловіча	$-0,8 \pm 0,25$	0,258	—	—
Вік, роки		$0,075 \pm 0,015$	$< 0,001$	1,08 (1,05—1,11)	0,71 (0,65—0,76)
ШКГ, 1-й день, бал		$0,36 \pm 0,05$	$< 0,001$	0,69 (0,64—0,76)	0,84 (0,79—0,88)
NIHSS, 1-й день, бал		$0,16 \pm 0,02$	$< 0,001$	1,17 (1,12—1,23)	0,77 (0,72—0,82)
Індекс Бартел, 1-й день, бал		$-0,077 \pm 0,009$	$< 0,001$	0,93 (0,91—0,94)	0,89 (0,85—0,92)
мШР, 1-й день, бал		$2,17 \pm 0,43$	$< 0,001$	8,77 (3,75—20,5)	0,75 (0,70—0,80)
Діагноз	Ішемічний інсульт		Референтний		
	Геморагічний інсульт	$-1,08 \pm 0,28$	$< 0,001$	0,34 (0,19—0,60)	0,60 (0,54—0,65)
Артеріальна гіпертензія		$1,41 \pm 0,75$	0,062	—	—
Інфаркт міокарда		$-1,04 \pm 0,63$	0,099	—	—
Вада серця		$0,06 \pm 0,34$	0,67	—	—
Миготлива аритмія		$0,57 \pm 0,26$	0,032	1,76 (1,05—2,95)	0,56 (0,51—0,62)
Цукровий діабет 2 типу		$-0,12 \pm 0,50$	0,812	—	—
Дисліпідемія		$4,88 \pm 1,01$	$< 0,001$	131,4 (18—960)	0,80 (0,75—0,84)
Тютюнокуріння		$-1,26 \pm 0,42$	0,003	0,28 (0,12—0,65)	0,58 (0,52—0,63)
Стрес		$5,80 \pm 1,02$	$< 0,001$	330 (45—2429)	0,89 (0,85—0,92)

були вищими, але відповідали таким самим ступеням спроможності. Жоден із пацієнтів обох груп не був настільки активним, щоб повністю самостійно функціонувати. Рівень інвалідизації в середньому становив 5 балів у підгрупі ГІ та 3 бали — у підгрупі ІІ ($p < 0,001$). В обох підгрупах були пацієнти, що померли. У підгрупі ІІ були хворі з легкими порушеннями життєдіяльності, які могли самостійно себе обслуговувати, тоді як у підгрупі ГІ найкращим показником була здатність при сторонній мінімальній допомозі виконувати деякий догляд за собою, але такі особи потребували цілодобового нагляду та допомоги й не могли пересуватися самостійно. Отримані результати свідчать про тяжкість захворювання з поганими наслідками.

Аналіз динаміки оцінки стану пацієнтів із МІ виявив, що в підгрупі ІІ досягнуто значного статистично значущого зниження середніх показників за всіма шкалами в останній день перебування в стаціонарі порівняно з вихідними даними ($p < 0,001$). У підгрупі ГІ виявлено статистично значуще зниження середнього показника за ШКГ ($p = 0,040$) та індексом Бартел ($p < 0,001$), але за шкалами NIHSS і мШР динаміка була статистично незначущою ($p = 0,154$ та $p = 0,612$ відповідно). Це свідчило про те, що пацієнти з ГІ мають тяжчий вихідний рівень як загального стану, так і неврологічного дефіциту, власної спроможності, що є визначальними чинниками для короткострокових наслідків МІ.

Усі пацієнти отримували лікування згідно з наказами МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р. та № 9 від 5.01.2022 р. і локальними протоколами, затвердженими в лікарні. За час лікування 69 (27,5 %) пацієнтів з ІІ та 31 (46,3 %) з ГІ померли.

Аналіз загального ризику летального наслідку показав, що в пацієнтів із ГІ він був вищим ($p = 0,005$ за точним критерієм Фішера, відношення ризиків — 1,68, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 1,21—2,33), ніж у хворих з ІІ. Аналіз спочатку проводили шляхом побудови однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику летального наслідку МІ для 15 факторних ознак (стать і вік пацієнта, тип інсульту, оцінка стану пацієнта в перший день захворювання (за ШКГ, NIHSS, індекс Бартел, мШР). Із чинників ризику розвитку захворювання обрали ті, що, на нашу думку, могли мати вплив на короткострокові наслідки (артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда в анамнезі, вади серця, миготлива аритмія, цукровий діабет, дисліпідемія, тютюнокуріння, наявність хронічного або гострого стресу до виникнення захворювання).

Для проведення аналізу використано метод побудови моделей логістичної регресії. Результуюча ознака: $Y = 1$ у випадку смерті пацієнта ($n = 88$) та $Y = 0$ в іншому випадку ($n = 231$). Результати аналізу представлені в табл. 2.

Побудова однофакторних моделей логістичної регресії виявила зв'язки різного ступеня

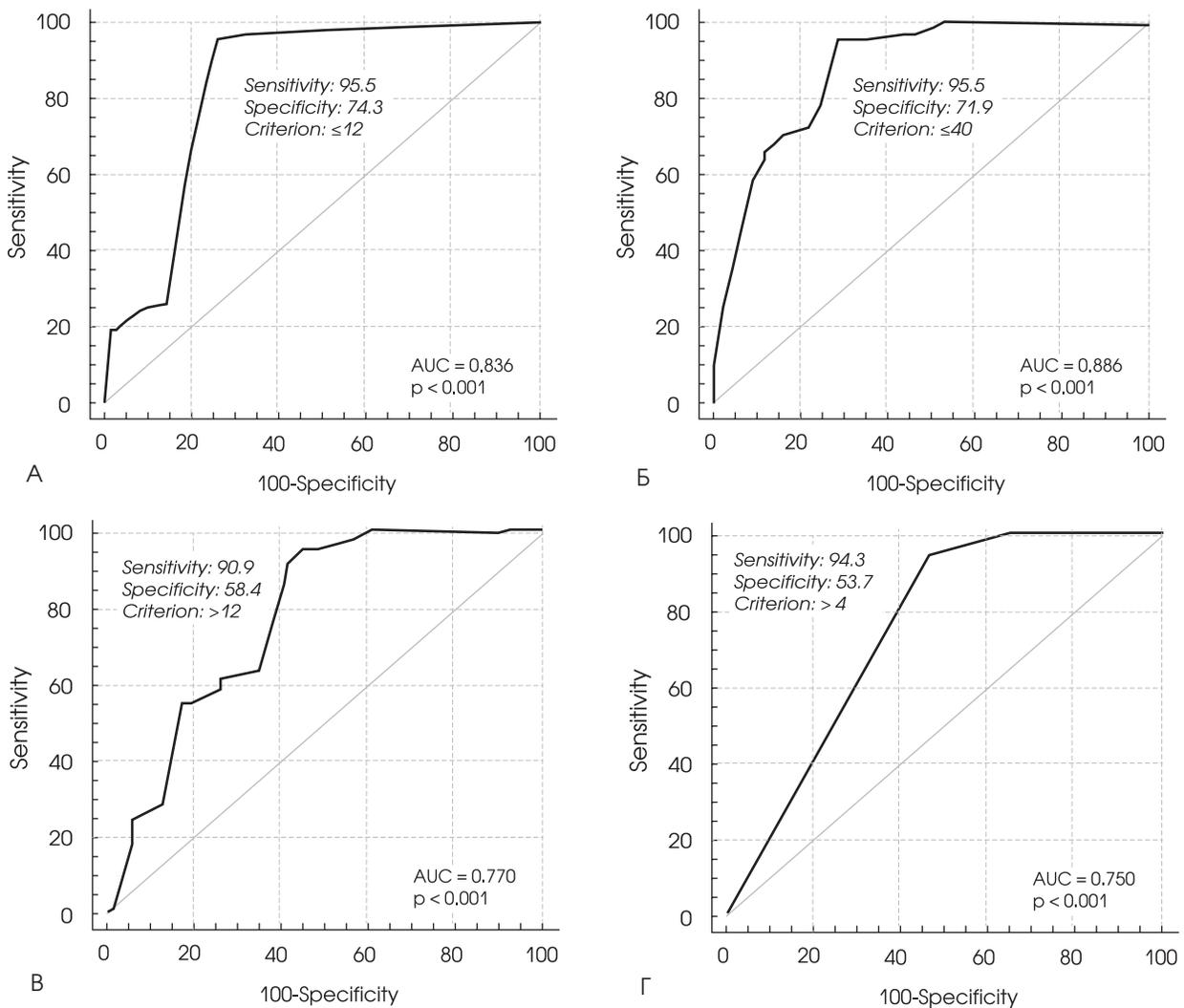


Рис. 1. Криві операційних характеристик моделі прогнозування ризику летального наслідку

А — за ШКГ у перший день госпіталізації; Б — за індексом Бартел у перший день госпіталізації; В — за шкалою NIHSS у перший день госпіталізації; Г — за мШР у перший день госпіталізації. Критичний поріг визначений за Youden Index.

виразності, зокрема зв'язок середнього ступеня між ризиком летального наслідку та віком (площа під ROC-кривою (AUC) — 0,71 (95 % ДІ 0,65—0,76)), ризик летального наслідку зростає в 1,08 рази (відношення шансів (ВШ) — 1,08 (95 % ДІ — 1,05—1,11), $p < 0,001$) на кожен рік після 76 років (критичне порогове значення); між ГІ та летальним наслідком (AUC = 0,60 (95 % ДІ — 0,54—0,65)), ризик смерті є більшим у 0,34 рази (ВШ — 0,34 (95 % ДІ — 0,19—0,60), $p < 0,001$); між оцінкою за шкалою NIHSS у перший день госпіталізації та летальним наслідком (AUC = 0,77 (95 % ДІ — 0,72—0,82), критичний поріг за Youden Index — 12 балів, ризик летального наслідку знижується в 1,17 рази (ВШ = 1,17 (95 % ДІ — 1,12—1,23), $p < 0,001$) при зменшенні тяжкості неврологічного дефіциту на один бал; між оцінкою за мШР у перший день госпіталізації та летальним наслідком (AUC = 0,75 (95 % ДІ — 0,70—0,80), критичний поріг за Youden Index — 4 бали, ризик летального наслідку знижується у 8,77 рази (ВШ = 8,77 (95 %

ДІ — 3,75—20,50), $p < 0,001$) при збільшенні оцінки за шкалою на один бал. На рис. 1 наведені графіки прогнозування ризику летального випадку в залежності від рівня свідомості, неврологічного дефіциту, функціональної спроможності та інвалідизації у перший день захворювання.

Установлено сильний статистично значущий зв'язок між летальним наслідком захворювання та дисліпідемією (ВШ = 131 (95 % ДІ — 18—960), $p < 0,001$) і хронічним чи гострим стресом напередодні захворювання (ВШ = 330 (95 % ДІ — 45—2429), $p < 0,001$); між летальним наслідком та оцінкою за ШКГ у перший день госпіталізації (AUC = 0,84 (95 % ДІ — 0,79—0,88), критичний поріг за Youden Index — 12 балів, ризик летального наслідку знижується в 0,69 рази (ВШ = 0,69 (95 % ДІ — 0,64—0,76), $p < 0,001$) при збільшенні оцінки за шкалою на один бал; між летальним наслідком та індексом Бартел у перший день госпіталізації (AUC = 0,89 (95 % ДІ — 0,85—0,92), критичний поріг за Youden Index — 40 балів, ризик летального

Т а б л и ц я 3

Аналіз чотирьохфакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику летального наслідку

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	ВШ (95 % ДІ)
Індекс Бартел у перший день, бал	$-0,058 \pm 0,011$	$< 0,001$	0,94 (0,92—0,96)
Діагноз	Ішемічний інсульт	Референтний	
	Геморагічний інсульт	$-2,01 \pm 0,73$	0,006
Дисліпідемія	$3,05 \pm 1,13$	0,007	21,2 (2,33—194)
Стрес	$5,31 \pm 1,15$	$< 0,001$	201 (21,0—1928)

наслідку знижується в 0,93 разу (ВШ = 0,93 (95 % ДІ — 0,91—0,94), $p < 0,001$) при збільшенні оцінки за шкалою на один бал.

Для виділення набору факторних ознак, пов'язаних із ризиком летального наслідку, та визначення впливу кожної незалежної ознаки з урахуванням впливу інших чинників ризику використано метод побудови багатофакторних моделей логістичної регресії. Відбір незалежних чинників ризику проведено за методом покрокового залучення/вилучення (критерій залучення — $p < 0,05$, вилучення — $p > 0,1$). Відібрано 4 основних фактори: діагноз (тип інсульту), дисліпідемія, стрес, оцінка за індексом Бартел у перший день госпіталізації. У табл. 3 наведено коефіцієнти моделі.

Таким чином, при врахуванні інших чинників ризику, які були пов'язані чи впливали на летальний наслідок захворювання, відібрані фактори є найбільш значущими, кожен із них має сильний зв'язок із ризиком летального випадку. Виявлено, що при виникненні в пацієнта ГІ ризик летального наслідку захворювання зростає в 0,13 разу (ВШ = 0,13 (95 % ДІ — 0,03—0,56), $p = 0,006$). Оцінка стану пацієнта за індексом Бартел незалежно від типу інсульту в перший день госпіталізації (установлений раніше критичний поріг за цією шкалою становить 40 балів) підвищує ризик у 0,94 разу (ВШ = 0,94 (95 % ДІ — 0,92—0,96), $p < 0,001$). Наявність дисліпідемії та гострого чи тривалого стресу напередодні захворювання має надзвичайно важливий вплив на короткострокові наслідки захворювання. Так, дисліпідемія підвищує ризик смерті пацієнта в стаціонарі в 21,2 разу (ВШ = 21,2 (95 % ДІ — 2,33—19,00), $p = 0,007$), а стрес у разі МІ — у 201 раз (ВШ = 201 (95 % ДІ — 21,0—1928), $p < 0,001$). На рис. 2 наведено криву операційних характеристик моделі.

Площа під ROC-кривою чотирьохфакторної моделі прогнозування ризику летального наслідку становить 0,97 (95 % ДІ — 0,95—0,99), що свідчить про дуже сильний зв'язок із діагнозом (ГІ чи ІІ), індексом Бартел у перший день госпіталізації, наявністю дисліпідемії та стресу. При виборі порогового значення моделі за Youden Index (Criterion $> 0,2788$)

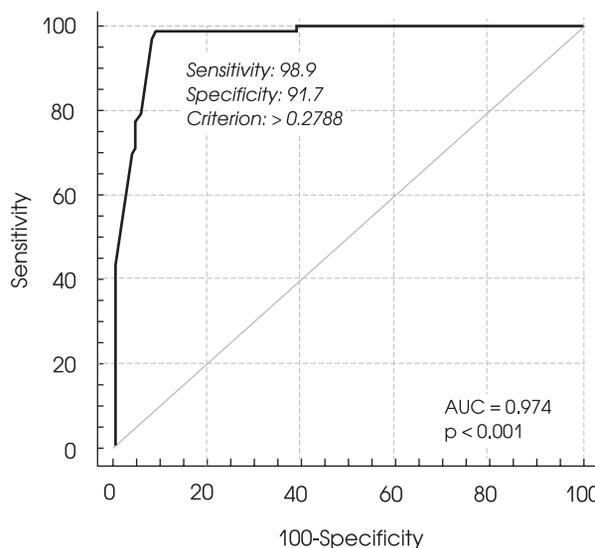


Рис. 2. ROC-крива чотирьохфакторної моделі прогнозування ризику летального наслідку. Критичний поріг визначено за Youden Index

чутливість моделі становить 98,9 % (95 % ДІ — 93,8—100 %), специфічність — 91,7 % (95 % ДІ — 87,4—95,0 %), прогностична значущість позитивної величини — 82,1 % (95 % ДІ — 74,8—87,6 %), прогностична значущість негативної величини — 99,5 % (95 % ДІ — 96,8—99,9 %).

Висновки

Проведений для 319 пацієнтів із МІ аналіз із побудовою однофакторних та багатофакторних моделей логістичної регресії виявив зв'язок середнього ступеня виразності між ризиком летального наслідку та віком пацієнта, ГІ, оцінкою за шкалою NIHSS і мШР у перший день госпіталізації та сильний зв'язок між летальним наслідком захворювання і дисліпідемією, хронічним чи гострим стресом напередодні захворювання, оцінкою за ШКГ та індексом Бартел у перший день госпіталізації.

Отримані нами результати є підставою для створення функціонально-організаційної моделі мінімізації ризику летальності пацієнтів із МІ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: огляд літератури, збір, аналіз та опрацювання клінічних даних, статистичне опрацювання, написання тексту та висновків — С.-М. О.; наукове керівництво, редагування тексту — М. П.

Література

- Голик ВА, Гондуленко НА, Мороз ЕН, Богуславский ДД, Погорелова ВА. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине: клинично-экспертные сопоставления (10-летний украинский опыт). Український вісник медико-соціальної експертизи. 2013;1:33-41.
- Прокопів ММ, Віничук СМ. Вертебробазиллярні інсульти. Київ: Авіцена; 2021. 240 с.
- Beristianos MH, Yaffe K, Cohen B, Byers AL. PTSD and risk of incident cardiovascular disease in aging veterans. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016 Mar;24(3):192-200. doi: 10.1016/j.jagp.2014.12.003.
- Caso V, Paciaroni M, Agnelli G, et al. Gender differences in patients with acute ischemic stroke. *Womens Health (Lond)*. 2010 Jan;6(1):51-7. doi: 10.2217/whe.09.82.
- Dimitrijević J, Džirlo K, Bratić M, et al. 10-year analysis of cerebrovascular accidents at the Neurology Clinic in Sarajevo (before, during and after the war). *Med Arh*. 2002;56(3):151-3.
- Gilsanz P, Winning A, Koenen KC, et al. Post-traumatic stress disorder symptom duration and remission in relation to cardiovascular disease risk among a large cohort of women. *Psychol Med*. 2017 Jun;47(8):1370-8. doi: 10.1017/S0033291716003378.
- Hung KH, Lai JC, Hsu KN, et al. Gender gap and risk factors for poor stroke outcomes: a single hospital-based prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Aug;27(8):2250-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.014.
- Hussain AM, Lafta RK. Burden of non-communicable diseases in Iraq after the 2003 war. *Saudi Med J*. 2019 Jan;40(1):72-8. doi: 10.15537/smj.2019.1.23463.
- Jood K, Redfors P, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Self-perceived psychological stress and ischemic stroke: a case-control study. *BMC Med*. 2009 Oct 1;7:53. doi: 10.1186/1741-7015-7-53.
- Meyer K, Simmet A, Arnold M, Mattle H, Nedeltchev K. Stroke events, and case fatalities in Switzerland based on hospital statistics and cause of death statistics. *Swiss Med Wkly*. 2009 Feb 7;139(5-6):65-9. doi: 10.4414/smw.2009.12448.
- Musa KI, Keegan TJ. The change of Barthel Index scores from the time of discharge until 3-month post-discharge among acute stroke patients in Malaysia: A random intercept model. *PLoS One*. 2018 Dec 20;13(12):e0208594. doi: 10.1371/journal.pone.0208594.
- Onose T, Nochioka K, Sakata Y, et al. Predictors and prognostic impact of post-traumatic stress disorder after the great East Japan earthquake in patients with cardiovascular disease. *Circ J*. 2015;79(3):664-7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1403.
- Perkins JD, Wilkins SS, Kamran S, Shuaib A. Post-traumatic stress disorder and its association with stroke and stroke risk factors: A literature review. *Neurobiol Stress*. 2021 Apr 25;14:100332. doi: 10.1016/j.yjnstr.2021.100332.
- Prokopiv MM, Okuneva S-MS, Heletiuk YuL, Fartushna OY, Symonenko GG. The influence of the war events on the epidemiology of cerebrovascular diseases and strokes among residents of Kyiv city, Ukraine. *International Neurological Journal*. 2024;20(8):80-5. doi: 10.22141/2224-0713.20.7.2024.1119.
- Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1773-83. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67702-1.
- Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(3):263-78. doi: 10.31887/DCNS.2011.13.2/jsherin.
- Sibai AM, Armenian HK, Alam S. Wartime determinants of arteriographically confirmed coronary artery disease in Beirut. *Am J Epidemiol*. 1989 Oct;130(4):623-31. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115384.
- Siniscalchi A. Use of stroke scales in clinical practice: Current concepts. *Turk J Emerg Med*. 2022 Jul 1;22(3):119-24. doi: 10.4103/2452-2473.348440. PMID: 35936953.
- Toi H, Uno M, Harada M, et al. Diagnosis of acute brain-stem infarcts using diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 2003;46(6):352-6.

S.-M.S. OKUNIEVA, M.M. PROKOPIV
Bogomolets National Medical University, Kyiv

Analysis and prediction of adverse effects of the acute period of cerebral stroke during martial law

In all countries, during wars, there is an increase in the number of cerebral strokes and mortality from them.

Objective — to analyze the short-term outcomes of acute cerebral stroke (ACS) in patients during wartime, to identify factors influencing mortality from the disease and to create a prognostic model of the risk of patient death in the short-term period of the disease.

Materials and methods. A total of 319 medical records of patients with ACS during martial law were analyzed. Age, gender, risk factors, stroke structure, and data on the scale assessment of patients' condition on the first and last day of hospitalisation were taken into account. Statistical data analysis was performed on an Intel-compatible personal computer using SPSS 21.0 software. The risk of mortality was analysed by building univariate and multivariate logistic regression models.

Results and discussion. Among the two subgroups of patients (252 with ischaemic (AI) and 67 with haemorrhagic (HI) strokes), 69 (27.5 %) and 31 (46.3 %) died during hospital treatment, respectively. The construction of univariate logistic regression models for predicting the risk of MI death for 15 factor attributes revealed varying degrees of association. Thus, a moderate association was found with age (AUC = 0.71, where 95 % CI 0.65—0.76); hemorrhagic stroke (AUC = 0.60, where 95 % CI 0.54—0.65), where the risk of death is 0.34 times higher (OR 0.34; 95 % CI 0.19—0.60; $p < 0.001$); neurological scores on the first day of illness: where the critical threshold for the Youden Index was 12 points on the NIHSS scale with a 1.17-fold increase in risk (OR 1.17; 95 % CI 1.12 —1.23; $p < 0.001$); Rankin Scale with a critical

threshold of 4 points with a risk reduction of 8.77 times (OR = 8.77; 95 % CI 3.75—20.5; $p < 0.001$) per point. A strong statistical association was found for dyslipidaemia (OR = 131, 95 % CI 18—960; $p < 0.001$); chronic or acute stress the day before (OR = 330, 95 % CI 45—2429; $p < 0.001$); Glasgow score on the first day of illness (AUC = 0.84, 95 % CI 0.79—0.88) and Barthel index (AUC = 0.89, 95 % CI 0.85—0.92). The area under the ROC curve in the construction of a four-factor model for predicting the risk of death (AUC = 0.97, 95 % CI 0.95—0.99) showed a very strong association with GI, Barthel index on the first day of illness, the presence of dyslipidaemia and stress.

Conclusions. The analysis and prediction of adverse outcomes of the acute period of MI performed for 319 patients by building univariate and multivariate logistic regression models revealed a moderate association between the risk of death and age, haemorrhagic stroke, NIHSS score and Rankin Disability Scale on the first day of illness. A strong statistical association exists between fatal outcome and dyslipidaemia, chronic or acute stress before the disease, Glasgow Coma Scale score and Barthel Index on the first day of illness. The obtained results serve as a basis for further development of a functional and organisational model to minimise the risk of mortality in patients with cerebral stroke.

Keywords: Kyiv, war, cerebral stroke, short-term consequences, fatal outcome, prognostic model.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Okuneva S-MS, Prokopiv MM. Аналіз та прогнозування несприятливих наслідків перебігу гострого періоду мозкових інсультів під час воєнного стану. Український неврологічний журнал. 2025;1:28-35. doi: 10.30978/UNJ2025-1-28.

Okuniewa S-MS, Prokopiv MM (Analysis and prediction of adverse effects of the acute period of cerebral stroke during martial law). Ukrainian Neurological Journal. 2025;1:28-35. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-28>. Ukrainian.

Ю.О. СОЛОДОВНИКОВА, Д.І. ГНАТОВСЬКА,
К.О. ЯРОВА, А.С. СОН

Одеський національний медичний університет

Особливості порушень серцевого ритму в пацієнтів із судомним нападом у дебюті розриву артеріальних аневризм

Судомні напади (СН) часто спостерігаються в гострий період аневризматичного субарахноїдального крововиливу (аСАК). У таких пацієнтів нерідко спостерігаються зміни на електрокардіограмі, що можуть мати клінічне значення. Наявність СН погіршує прогноз і якість життя, що свідчить про важливість вивчення електрофізіологічних особливостей для оптимізації діагностики й поліпшення підходів до лікування та реабілітації.

Мета роботи — вивчити зв'язок між наявністю СН в анамнезі у пацієнтів із аСАК з електрофізіологічними змінами на електрокардіограмі.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження 281 історії хвороби пацієнтів у дебюті аСАК віком від 12 до 85 років. Залежно від наявності СН пацієнти були розподілені на дві групи: група 1 — пацієнти з СН (24 (8,5 %) особи, група 2 — пацієнти без СН (257 (91,5 %) осіб).

Результати та обговорення. За допомогою методу мультиноміальної логістичної регресії вивчено залежність між електрофізіологічними змінами на електрокардіограмі та наявністю СН у дебюті аСАК. Виявлено, що наявність СН у гострий період аСАК підвищує ризик виникнення комбінації блокади серця та екстрасистолії або фібриляції передсердь ($p = 0.003$). У пацієнтів без СН у гострий період аСАК встановлено вищий ризик виникнення комбінації брадикардії та блокади серця ($p < 0,001$), а також поєднання брадикардії та екстрасистолії або фібриляції передсердь ($p < 0,001$).

Висновки. Судомні напади в пацієнтів у гострий період аСАК значно підвищують ризик виникнення комбінації порушення провідності та збудливості серця. Пацієнти без СН у дебюті аСАК мають вищий ризик виникнення порушення автоматизму та провідності серця, а також комбінації порушення автоматизму й збудливості серця.

Ключові слова: судомний напад, субарахноїдальний крововилив, артеріальні аневризми, електрокардіографія.

За даними досліджень, смертність від аневризматичного субарахноїдального крововиливу (аСАК) у світі залишається високою (26—36 %) [4], а стійкі функціональні порушення зберігаються в близько половини пацієнтів, із них 8—20 % залишаються залежними від сторонньої допомоги [8].

Судомні напади (СН) є частими та добре відомими виявами аСАК [3]. З огляду на різноманітність клінічних виявів аСАК і складність збору анамнезу у хворих у гострий період аСАК дані щодо частоти виникнення СН відрізняються у різних авторів — від 1,0 до 27,5 %. У 83 (15,2 %) із 547 пацієнтів спостерігали принаймні один СН після аСАК [3], зокрема у

43 (7,9 %) — при госпіталізації, 8 (1,5 %) — у доопераційний період, 6 (1,1 %) — у післяопераційний період до 1 тижня після хірургічного втручання, у 28 (5,1 %) — пізніше одного тижня після хірургічного втручання [8]. Автори дослідження, проведеного в 2013 р., повідомили про наявність СН у понад 10 % пацієнтів з аСАК [10]. В іншому дослідженні (2014) СН виявлені в 11,6 % (8 із 69) пацієнтів із аСАК, більшість із них були безсудомними [8]. Відомо, що чинником ризику розвитку СН при аСАК є вищий клінічний ступінь тяжкості стану пацієнтів за модифікованою шкалою WFNS (World Federation of Neurosurgical Surgeons) [7].

Одним із чинників, що корелюють із підвищеною ймовірністю СН, є локалізація артеріальної аневризми (АА) в ділянці середньої мозкової артерії [8]. Зацікавленість неврологів і нейрохірургів у вивченні СН у пацієнтів із аСАК пояснюється їхнім впливом на підвищення внутрішньочерепного тиску, що може спричинити повторний розрив АА [5]. Проте відомо, що наявність СН не впливала на розвиток інших ускладнень, таких як гідроцефалія чи вазоспазм [11].

А.М. Kanner повідомив, що СН, що виникли вперше під час перебування в лікарні, мали місце в 27 (6,4 %) пацієнтів. Вони були пов'язані із несприятливим прогнозом, оскільки 19 (70,3 %) із цих пацієнтів померли через 12 міс. Дев'ять пацієнтів мали безсудомний епілептичний статус, вісім із них померли. Отже, СН, що виникли під час перебування в лікарні після аСАК, асоціюються з високим ризиком смертності [5].

Можливу наявність безсудомних нападів слід урахувати в пацієнтів із глибшим порушенням свідомості. Ефективність профілактики СН за допомогою протисудомних препаратів є суперечливою через побічні ефекти їхнього прийому. Використання протисудомних препаратів було пов'язано з гіршим прогнозом для пацієнтів, але в раніше проведених дослідженнях оцінювали переважно лікування за допомогою фенітоїну. Є дані, що 3-денне лікування забезпечує аналогічну профілактику СН із кращим результатом для пацієнта порівняно з тривалим лікуванням [6].

З огляду на електрофізіологічні зміни, що виникають під час СН, особливий інтерес становить вивчення інших електрофізіологічних патернів, зокрема порушень серцевого ритму, які можна оцінити за допомогою електрокардіограми (ЕКГ).

У близько 33 % пацієнтів з аСАК у різний час спостерігали відхилення від норми на ЕКГ. Зміни на ЕКГ у поєднанні з вищим клінічним ступенем тяжкості стану пацієнтів за шкалою Ханта—Хесса та більшим об'ємом САК за шкалою Фішера є прогностичним чинником несприятливого клінічного результату та летального наслідку [2].

Відомо, що відхилення на ЕКГ часто реєструють саме в пацієнтів з аСАК, що надає цінну інформацію про асоційовані з ним кардіологічні порушення [13]. За даними дослідження, проведеного в 2023 р., 88 % пацієнтів із САК, 86,6 % з яких становили особу з аСАК, мали певні відхилення на ЕКГ [9].

У пацієнтів у гострий період аСАК відхиленнями на ЕКГ зазвичай є елевація або депресія сегмента ST, зміни зубця Т (негативні або позитивні глибокі зубці Т), наявність зубців U, подовжений інтервал QT (QTc), аномалії зубця Р, подовження інтервалу P-R, патологічні зубці Q, розширення комплексу QRS, блокади лівої ніжки пучка Гіса та шлуночкові екстрасистоли [2, 13]. Подовження інтервалу QT є однією з найпоширеніших аномалій ЕКГ у пацієнтів з аСАК. У попередньому дослідженні було

висунуто гіпотезу, що зазначені зміни ЕКГ можуть бути асоційовані з ангиографічним вазоспазмом, спричиненим САК. Окрім того, неспецифічні зміни сегмента ST або зубця Т і подовжений інтервал QTc були незалежно пов'язані з вищою внутрішньолікарняною смертністю пацієнтів із аСАК. Причиною подовження інтервалу QT можуть бути підвищена симпатична активність і високі рівні катехоламінів, а наявність змін на ЕКГ при госпіталізації у відділення невідкладної допомоги асоційована з більшим неврологічним дефіцитом, що призводить до несприятливих клінічних результатів і підвищення рівня смертності [13].

У дослідженні, проведеному в 2024 р., виявлено, що подовження інтервалу QTc асоційоване з підвищеним ризиком нейрогенного набряку легень і відстроченої церебральної ішемії, тоді як депресія сегмента ST пов'язана з підвищеним ризиком внутрішньолікарняної смерті. Визнано, що подовження інтервалу QTc пов'язане зі шлуночковими аритміями, які є загрозливими для життя, зокрема такими як «піруетна тахікардія». У раніше проведених дослідженнях встановлено, що більше ніж у 40 % пацієнтів із розривом АА можуть спостерігатися серцеві аритмії, зокрема шлуночкові аритмії були асоційовані з подовженням інтервалу QTc і гіпокаліємією. Частота виникнення подовженого QTc на ЕКГ і «піруетної тахікардії» становили 43 і 6 % відповідно в гострий період аСАК. Таким чином, можна дійти висновку, що аСАК тісно пов'язаний із подовженням інтервалу QTc і серйозними серцевими аритміями. Крім того, відомо, що наявність навіть брадикардії, тахікардії та неспецифічних аномалій сегмента ST і зубця Т значно й незалежно пов'язані з 3-місячною смертністю після аСАК [13].

Є дані, що подовження інтервалу Tr-e (інтервал між піком і кінцем одного зубця Т) асоційоване зі шлуночковою аритмією та раптовою серцевою смертю й може бути корисним показником у випадках, коли неможливо виміряти довжину інтервалу QT, наприклад, через подовжену тривалість QRS у пацієнтів. Існує думка, що величина співвідношення Tr-e/QT є точнішим показником, ніж інтервали Tr-e, QT і QTc, для прогнозування шлуночкової аритмії. Дослідження показали, що інтервал Tr-e та величина співвідношення Tr-e/QTc були статистично вищими в пацієнтів із нетравматичним САК, зокрема з аСАК [12].

Систематичний огляд 2024 р. продемонстрував наявність кореляції між змінами варіабельності серцевого ритму та розвитком нейрокардіогенних ускладнень і гіршими результатами лікування пацієнтів із САК [1].

Важливим показником є також індекс кардіоелектрофізіологічного балансу (ІКЕБ), який використовують для оцінки співвідношення між реполяризацією та деполаризацією серця і прогнозування ризику розвитку серцевих аритмій, зокрема тих, що є потенційно небезпечними для життя.

Дослідження, проведене в 2022 р. показало збільшення значень ІКЕБ та скоригованого ІКЕБ (ІКЕБс) у пацієнтів з аСАК. У цьому дослідженні встановлено наявність прямо пропорційного зв'язку між ІКЕБ, ІКЕБс та об'ємом аСАК за шкалою Фішера. Крім того, лінійний регресійний аналіз продемонстрував, що ІКЕБс був пов'язаний із оцінкою за шкалою Фішера. Індекс кардіоелектрофізіологічного балансу є неінвазивним параметром, одним із найефективніших показників ризику шлуночкової проаритмії. Високі значення ІКЕБ також були пов'язані з ймовірністю виникнення «піруетної аритмії», низькі — з ризиком появи інших видів шлуночкових аритмій. У дослідженнях виявлено, що значення ІКЕБ та ІКЕБс були статистично значущо вищими в пацієнтів з аСАК. Крім того, дослідження продемонструвало наявність прямо пропорційного зв'язку між ІКЕБс та об'ємом аСАК за шкалою Фішера. Високі показники ІКЕБ у пацієнтів з аСАК можна пояснювати дисфункцією вегетативної нервової системи та підвищенням активності симпатичної нервової системи, що є найважливішим регулятором реполяризації шлуночків. Іншою причиною високих значень ІКЕБ, так само, як і подовження інтервалу QT, може бути підвищення рівня катехоламінів, що відбувається паралельно з підвищенням внутрішньочерепного тиску. Незважаючи на те, що високі рівні катехоламінів при аСАК не беруть прямої участі в патогенезі віддалених змін на ЕКГ, відомо, що експериментальне введення адреналіну спричиняє подовження інтервалу QTс у здорових добровольців [12].

Хоча багато вчених описали зміни на ЕКГ у пацієнтів із аСАК, але пов'язані з ними епідеміологічні, фізіологічні та прогностичні особливості потребують подальшого вивчення.

Таким чином, дослідження взаємозв'язку між наявністю СН та електрокардіографічних змін не лише розширює знання про патофізіологію нейрокардіальних порушень, а й дає змогу підвищити якість діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів із аСАК.

Мета роботи — вивчити зв'язок між наявністю СН в анамнезі у пацієнтів із аСАК з електрофізіологічними змінами на електрокардіограмі.

Матеріали та методи

Дослідження є ретроспективним когортним аналізом. Вивчено 281 історію хвороби пацієнтів у гострий період аСАК, що проходили стаціонарне лікування в період з 2000 до 2023 р. на клінічній базі кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету — міській клінічній лікарні № 11. Серед пацієнтів було 55 жінок і 45 чоловіків.

Залежно від наявності СН у гострому періоді аСАК пацієнтів розділили на дві групи. До групи 1 включили пацієнтів із СН — 24 (8,5 %) пацієнтів, серед яких жінок було 11 (46 %), чоловіків — 13

(54 %). До групи 2 включили пацієнтів без СН — 257 (91,5 %) пацієнтів, серед яких жінок було 150 (58 %), чоловіків — 107 (42 %).

Проаналізовано електрофізіологічні дані, зокрема електрокардіографічні зміни. При оцінці електрофізіологічних змін на ЕКГ урахували наявність таких порушень серцевого ритму та провідності, як тахікардія, брадикардія, блокади (атріовентрикулярна блокада та блокада ніжок пучка Гіса), екстрасистолія та фібриляція передсердь (ФП).

Обмеженням дослідження був його ретроспективний характер, тому доступними для аналізу були лише зазначені зміни на ЕКГ.

Використовували методи описової статистики та мультиноміальної логістичної регресії для оцінки зв'язку між наявністю судомного нападу та електрокардіографічними змінами. При проведенні розрахунків застосовували програмне забезпечення Jamovi версія 2.3.28.0. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Дослідження виконано з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація). Отримано дозвіл комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету на проведення дослідження (протокол № 7 від 30.09.2019 р.).

Результати та обговорення

Порівняли результати ЕКГ у пацієнтів із СН у дебюті аСАК та без СН в анамнезі аСАК.

Проаналізовано частоту виникнення порушень серцевого ритму в групах. У групі 1 зареєстровано переважно брадикардію, блокаду серця та комбінацію блокади серця, екстрасистолії або ФП (по 17 % відповідно), тоді як у групі 2 — переважно блокаду серця (13 %), тахікардію (10 %), та брадикардію (10 %) (рис. 1).

У групі 2 відсутність змін на ЕКГ зареєстровано у близько половини пацієнтів, що вдвічі частіше, ніж у групі 1. За допомогою Z-тесту ($p = 0,0037$) та тесту χ^2 ($p = 0,0037$) було визначено, що ймовірність відсутності змін ЕКГ у групі 2 є достовірно вищою.

За допомогою методу мультиноміальної логістичної регресії виявлено, що в пацієнтів із СН у дебюті аСАК імовірність виникнення комбінації блокади серця та екстрасистолії або ФП є статистично значущо вищою, ніж у пацієнтів без СН (відношення шансів (ВШ) — 13,795; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 2,54990—74,6362; $p = 0,002$). Це може бути пов'язане з надмірною активацією симпатичної нервової системи, що узгоджується з раніше наведеною теорією. Тому застосування блокаторів кальцієвих каналів для лікування церебрального вазоспазму може потребувати особливої обережності в пацієнтів, які мали СН у дебюті аСАК.

У групі 2 імовірність виникнення комбінації брадикардії та блокади серця була статистично значущо нижчою, ніж у пацієнтів групи 1 (ВШ — 2,85e-10; 95 % ДІ — 2,85e-10—2,85e-10; $p < 0,001$), що

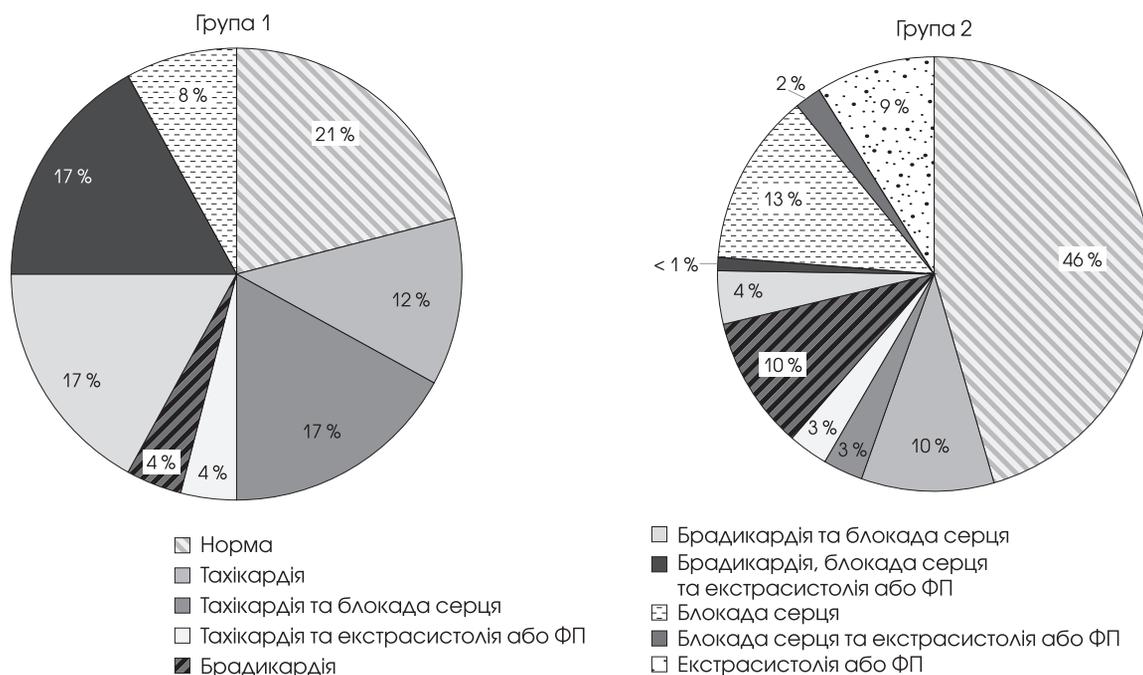


Рис. 1. Частотний розподіл порушень серцевого ритму в групах

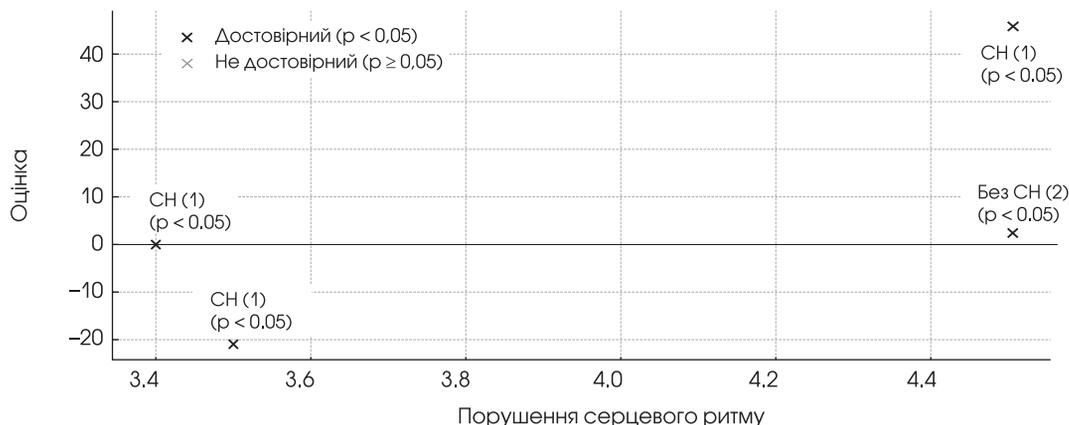


Рис. 2. Результати мультиноміальної логістичної регресії

може бути результатом активації парасимпатичної нервової системи. Також у групі 2 імовірність появи комбінації брадикардії та екстрасистолії або ФП була статистично значущо вищою, ніж у пацієнтів групи 1 (ВШ — $7,75e-10$; 95 % ДІ = $-7,75e-10$ — $7,75e-10$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Мультиноміальна логістична регресія не виявила впливу СН на імовірність ізолюваного виникнення досліджуваних видів порушень серцевого ритму.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, збір матеріалу, рецензування та редагування — Ю. С., А. С.; збір та опрацювання матеріалу, написання статті — Д. Г., К. Я.

Висновки

Судомні напади в пацієнтів у гострий період аСАК значно підвищують ризик виникнення комбінації порушення провідності та збудливості серця. Пацієнти без СН у дебюті аСАК мають вищий ризик виникнення порушення автоматизму та провідності серця, а також комбінації порушення автоматизму й збудливості серця.

Література

- Agrawal S, Nijs K, Subramaniam S, Englesakis M, Venkatraghavan L, Chowdhury T. Predictor role of heart rate variability in subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2024;38(1):177-85. doi: 10.1007/s10877-023-01043-z.
- Bilginer HA, Sogut O, Az A, Ergenc H. Electrocardiographic abnormalities are prognostic of the clinical outcomes and mortality of patients with subarachnoid hemorrhages. *American Journal of Emergency Medicine*. 2024;81:140-5. doi: 10.1016/j.ajem.2024.04.055.
- Choi KS, Chun HJ, Yi HJ, Ko Y, Kim YS, Kim JM. Seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Incidence and risk factors. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2009;46(2):93-8. doi: 10.3340/jkns.2009.46.2.93.
- Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:1711-37. doi: 10.1161/STR.Ob013e3182587839.
- Kanner AM. Subarachnoid hemorrhage as a cause of epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2003;3(3):101-2. doi: 10.1046/j.1535-7597.2003.03310.x.
- Lanzino G, D'Urso PI, Suarez J. Seizures and anticonvulsants after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*. 2011;15(2):247-56. doi: 10.1007/s12028-011-9584-x.
- Lin YJ, Chang WN, Chang HW, et al. Risk factors and outcome of seizures after spontaneous aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *European Journal of Neurology*. 2008;15(5):451-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02096.x.
- O'Connor KL, Westover MB, Phillips MT, et al. High risk for seizures following subarachnoid hemorrhage regardless of referral bias. *Neurocritical Care*. 2014;21(3):476-82. doi: 10.1007/s12028-014-9974-y.
- Poudel B, Karki P, Panta S, et al. Changes in electrocardiogram in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage: A cross-sectional study. *Cureus*. 2023;15(6):e40045. doi: 10.7759/cureus.40045.
- Raper DM, Starke RM, Komotar RJ, Allan R, Connolly E.S. Jr. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review of outcomes. *World Neurosurgery*. 2013;79(5-6):682-90. doi: 10.1016/j.wneu.2012.08.006.
- Tsoma EI. Seizure in nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2018;(2):12-7. doi: 10.25305/unj.130573.
- Yüçetas SC, Kaya H, Kafadar S, Kafadar H, Tibilli H, Akcay A. Evaluation of index of cardiac-electrophysiological balance in patients with subarachnoid hemorrhage. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):477. doi: 10.1186/s12872-022-02924-y.
- Zhang X, Lei Y, Nan L, et al. QTc prolongation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage might be associated with worse neurologic outcome in patients receiving microsurgical clipping or embolization of the intracranial aneurysms: A retrospective observational study. *BMC Neurology*. 2024;24(1):170. doi: 10.1186/s12883-024-03679-z.

Yu.O. SOLODOVNIKOVA, D.I. HNATOVSKA, K.O. YAROVA, A.S. SON

Odesa National Medical University

Features of heart rate disorders in patients with symptomatic seizures at the onset of arterial aneurysm rupture

Symptomatic seizures (SS) frequently occur during the acute phase of subarachnoid hemorrhage (aSAH) due to arterial aneurysm rupture. Changes on electrocardiogram are frequently observed in such patients and may have significance. SS in these patients worsen prognosis and reduce quality of life, highlighting the importance of studying electrophysiological characteristics to optimize diagnosis and improve treatment and rehabilitation approaches.

Objective — to investigate the presence of a relationship between electrocardiographic changes and the presence of a SS in the acute phase of aSAH.

Materials and methods. We compared the ECG findings from 281 medical records of patients in the acute phase of aSAH aged from 12 to 85. Based on the presence of SS, patients were divided into two groups. Group 1 included patients with SS — 24 (8,5 %) patients. Group 2 included patients without SS — 257 (91,5 %) patients.

Results and discussion. Using the multinomial logistic regression method, the dependence of the presence of electrocardiographic changes on the presence of a SS in the acute period of aSAH was studied, and it was found that the presence of a SS in the acute period of aSAH increases the risk of a combination of heart block and extrasystole or atrial fibrillation ($p = 0.003$). Conversely, patients without SS during the acute phase of aSAH had a higher risk of concurrent bradycardia and heart block ($p < 0.001$), as well as a combination of bradycardia and extrasystole or atrial fibrillation ($p < 0.001$).

Conclusions. SS in patients at the onset of aSAH significantly increase the risk of combined cardiac conduction and excitability impairment. Patients without SS at the onset of aSAH had a higher risk of a combination of cardiac automatism and conduction impairment, as well as a cardiac automatism and excitability impairment.

Keywords: symptomatic seizures, subarachnoid hemorrhage, arterial aneurysms, electrocardiogram.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

// Солодовнікова ЮО, Гнатівська ДІ, Ярова КО, Сон АС. Особливості порушень серцевого ритму в пацієнтів із судомним нападом у дебюті розриву артеріальних аневризм. *Український неврологічний журнал*. 2025;1:36-40. doi: 10.30978/UNJ2025-1-36.

// Solodovnikova YuO, Hnatovska DI, Yarova KO, Son AS. (Features of heart rate disorders in patients with symptomatic seizures at the onset of arterial aneurysm rupture). *Ukrainian Neurological Journal*. 2025;1:36-40. http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-36. Ukrainian.

I.S. ЗОЗУЛЯ¹, О.В. БРЕДИХІН, Н.О. БРЕДИХІНА²¹Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, Київ²Нікопольський педагогічний коледж

До питання про синдром церебральної венозної дисциркуляції

Проблема церебральної венозної дисциркуляції, що призводить до розвитку церебрального венозного застою, є актуальною, оскільки це може спричинити виникнення цефалгічного синдрому вночі та вранці, внутрішньочерепної гіпертензії внаслідок затруднення резорбції ліквору в синуси мозку, гострого порушення венозного мозкового кровообігу, а саме гострого венозного крововиливу та венозного інфаркту головного мозку.

Мета роботи — уточнити особливості дисфункції венозного мозкового кровотоку у хворих, які перенесли закрити черепно-мозкову травму (ЗЧМТ).

Матеріали та методи. За допомогою енцефалоангіосцинтиграфії (ЕАСГ) обстежено 30 хворих, які перенесли ЗЧМТ, з ознаками церебрального венозного застою в судинних басейнах півкуль (вени мозку) та синусах (поперечних) мозку.

Результати та обговорення. За даними ЕАСГ, найінформативнішим критерієм церебрального венозного відтоку визнано час напіввиведення (T_{1/2}). В основній групі отримано такі дані: ліва півкуля — (7,80 ± 0,44) с, права півкуля — (7,60 ± 0,42) с, лівий поперечний синус — (8,10 ± 0,46) с, правий поперечний синус — (7,80 ± 0,43) с, у контрольній групі — відповідно (3,50 ± 0,21), (3,30 ± 0,19), (4,50 ± 0,23) і (4,40 ± 0,21) с (p < 0,05).

Висновки. У хворих із церебральним венозним застоєм, які перенесли ЗЧМТ, за даними ЕАСГ виявлено суттєве гальмування венозного мозкового кровотоку (приблизно вдвічі) у судинних басейнах півкуль (вен мозку) та поперечних синусах. Останнє свідчить про дисфункцію центрального нейрогенного контуру регуляції. Тому доцільно виділити синдром церебральної венозної дисциркуляції.

Ключові слова: закрити черепно-мозкова травма, церебральний венозний застій, енцефалоангіосцинтиграфія, синдром церебральної венозної дисциркуляції.

Відомо, що порушення церебральної венозної гемодинаміки призводить до розвитку церебрального венозного застою, появи головного болю, розвитку внутрішньочерепної гіпертензії внаслідок порушення резорбції ліквору в синуси мозку. Виділяють такі варіанти порушення венозного мозкового кровообігу:

- гострі венозні крововиливи;
- венозні інфаркти головного мозку;
- тромбози вен і синусів мозку;
- хронічний венозний церебральний застій;
- венозна енцефалопатія.

Етіологічні чинники венозної енцефалопатії об'єднано в три групи:

1) порушення вегетативної регуляції судинного тону: артеріальна гіпертензія, атеросклероз,

артеріальна гіпотонія, закрити черепно-мозкова травма (ЗЧМТ), синдром вегетативно-судинної дистонії, гіпертермія, гіперінсоляція;

2) хімічні (гуморальні): нітрати, вазодилататори, гормональні дисфункції, прийом естрогенів, алкоголь, гіперкапнія при дихальній недостатності;

3) механічні (гемодинамічні): об'ємні інтракраніальні утворення, хронічна легенево-серцева недостатність, внутрішні гіпертензії, компресія яремних вен і хребтово-венозного сплетення тощо [3].

Деякі питання дисфункції венозної церебральної гемодинаміки басейнів півкуль (вени мозку) та поперечних синусів недостатньо висвітлено.

Мета роботи — уточнити особливості дисфункції венозного мозкового кровотоку у хворих, які перенесли закрити черепно-мозкову травму.

Матеріали та методи

Нами раніше [2] вивчалася церебральна венозна гемодинаміка за допомогою комплексного радіонуклідного дослідження (разом із кафедрою радіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика) [5], зокрема енцефалоангіосцинтиграфії (ЕАСГ), яка дає змогу оцінити стан артеріального та венозного кровотоку в окремих судинних басейнах півкуль (вени мозку) і синусах (поперечних).

Під час обстеження 30 хворих (17 жінок та 13 чоловіків віком від 25 до 57 років без ознак легенево-серцевої недостатності), які перенесли ЗЧМТ, мали клінічну картину церебрального венозного застою (тяжкість у голові, головний біль, інтенсивність якого збільшувалася вночі та вранці, болючість точок виходів соскоподібних венозних випускників, ослаблення або відсутність спонтанної пульсації центральної вени сітківки тощо). За допомогою ЕАСГ із застосуванням гамма-камери FO-gamma N (США), підключеної до вітчизняної автоматизованої системи обробки радіонуклідної інформації «САОРИ-01», та виділення зон зацікавленості в ділянці венозних басейнів півкуль і поперечних синусів проведено якісний і кількісний аналіз радіоциркулограм головного мозку.

Результати та обговорення

Найінформативнішим критерієм церебрального венозного відтоку визнано час напіввиведення (T1/2). Установлено суттєве збільшення (приблизно вдвічі) цього показника у хворих із церебральним венозним застоєм порівняно з контрольною групою, особливо у венах мозку (таблиця).

Раніше важливе значення в розвитку церебрального венозного застою приділяли підвищенню тону мозкових вен або їхній гіпотонії та атонії [4]. Вени головного мозку одні автори відносять до рецепторних і безм'язових [6], тоді як інші відзначають слабко розвинені м'язові елементи вен мозку [1]. У місцях впадіння у венозні синуси

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — І.З., О.Б.;

збір та опрацювання матеріалу — О.Б., Н.Б.;

написання тексту, редагування — І.З., О.Б.

Література

1. Бердичевський МЯ. Венозна дисциркуляція — патологія головного мозку. М.: Медицина; 1989. 224 с.
2. Бредихін ОВ, Бредихіна НО. К вопросу о синдроме церебральной венозной дисциркуляции. Том II. Дніпропетровськ: Наука. 2000:48-50.
3. Кузнецова ВВ, Шульженко Д. Особенности диагностики и лечения венозной энцефалопатии. Журнал неврологии имени БМ Маньковского. 2014;2(4):97-104. http://nbuv.gov.ua/UJRN/jorn_2015_1_21.

Таблиця
Час напіввиведення, с

Зона мозку	Основна група (n = 30)	Контрольна група (n = 28)
Ліва півкуля	7,80 ± 0,44	3,50 ± 0,21
Права півкуля	7,60 ± 0,42	3,30 ± 0,19
Лівий поперечний синус	8,10 ± 0,46	4,50 ± 0,23
Правий поперечний синус	7,80 ± 0,43	4,40 ± 0,21

Примітка. Різниця показників є статистично значущою (p < 0,05) між усіма показниками.

розташовані гладком'язові сфінктери, які регулюють потік крові. Скид венозної крові синуси мозку можуть здійснювати внаслідок розслаблення сфінктерів або їхнього активного скорочення. Збудження α -адренорецепторів норадреналіном спричиняє їхню скоротливу реакцію та зменшення ємності мозкових судин [6].

Одночасне гальмування венозного мозкового кровотоку в судинних басейнах півкуль (вени мозку) та поперечних синусах у хворих, що перенесли ЗЧМТ, свідчить на користь дисфункції центрального нейрогенного контуру регуляції, імовірно, мозкової норадренергічної системи, де найбільшим є *locus ceruleus* (ствол мозку), нейрони якого містять норадреналін.

Висновки

У хворих із церебральним венозним застоєм, які перенесли ЗЧМТ, за даними ЕАСГ виявлено суттєве гальмування венозного мозкового кровотоку (приблизно вдвічі) у судинних басейнах півкуль (вен мозку) та поперечних синусах. Останнє свідчить про дисфункцію центрального нейрогенного контуру регуляції. Тому доцільно виділяти синдром церебральної венозної дисциркуляції. Також є потреба в подальшому вивченні механізмів її виникнення для корекції.

4. Плетньова ЛВ. Порівняльне вивчення артеріального та венозного мозкового кровообігу при гіпертонічній хворобі й обумовлених нею порушень церебральної гемодинаміки (клініко-реографічне дослідження). Автореф. ...дис.-канд. мед. наук. М.; 1973. 22 с.
5. Сиваченко ТП, Романенко ВА, Самосюк ІЗ, Бредихін ОВ та ін. Енцефалоангіосцинтиграфія в діагностуванні посттравматичних церебральних венозних дисциркуляцій. Медична радіологія. 1991;3:4-7.
6. Ткаченко Бі. Венозний кровообіг. СПб: Медицина; 1979. 221 с.

I.S. ZOZULYA¹, O.V. BREDIKHIN, N.O. BREDIKHINA²

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

² Nikopol Pedagogical College

On the question of cerebral venous dyscirculation syndrome

The problem of cerebral venous dyscirculation, the development of cerebral venous stagnation is relevant. This can lead to the development of cephalalgic syndrome at night and in the morning, the development of intracranial hypertension due to difficulty with the resorption of cerebrospinal fluid in the cerebral sinuses, acute disruption of venous cerebral circulation, specifically acute venous hemorrhage and venous cerebral infarction.

Objective — to clarify the features of dysfunction of venous cerebral blood flow in patients who have suffered a closed head injury.

Materials and methods. 30 patients with signs of cerebral venous congestion who had undergone a closed head injury were examined using encephaloangiography in the vascular pools of the hemispheres (cerebral veins) and sinuses (transverse sinuses)

Results and discussion. Based on encephaloangiography studies, with computer processing of data and determination of the cerebral venous outflow criterion T1/2, the following results were obtained: left hemisphere — T1/2 = (7.80 ± 0.44) s, right hemisphere T1/2 = (7.60 ± 0.42) s, left transverse sinus T1/2 = (8.10 ± 0.46) s, right transverse sinus T1/2 = (7.80 ± 0.43) s. This indicates a significant simultaneous increase in the T1/2 factor in the vascular pools of the hemispheres and transverse sinuses in patients with cerebral venous congestion, compared with data from the control group, approximately twofold increase.

Conclusions. In patients with cerebral venous congestion who have experienced a closed head injury, encephaloangiography reveals an approximately twofold inhibition of venous cerebral blood flow in the vascular basins of the hemispheres (cerebral veins) and transverse sinuses. The latter indicates dysfunction of the central neurogenic circuit of regulation. Therefore, it is advisable to identify cerebral venous dyscirculation syndrome.

Keywords: closed head injury, cerebral venous congestion, encephaloangiography, cerebral venous dyscirculation syndrome.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Зозуля ІС, Бредіхін ОВ, Бредіхіна НО. До питання про синдром церебральної венозної дисциркуляції. Український неврологічний журнал. 2025;1:41-43. doi: 10.30978/UNJ2025-1-41.

Zozulya IS, Bredikhin OV, Bredikhina NO. (On the question of cerebral venous dyscirculation syndrome). Ukrainian Neurological Journal. 2025;1:41-43. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-41>. Ukrainian.



K.P. POTAPOVA, L.I. SOKOLOVA

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Nutrition and multiple sclerosis severity: how diet and lifestyle choices shape disease course

In recent decades there is an interest in the effect of diet and lifestyle on Multiple Sclerosis (MS) symptoms and disease activity. Modulation of inflammation through modifiable factors, such as diet and lifestyle habits potentially related to the incidence of MS and its complications.

Objective — to explore the association of nutrition and lifestyle with the MS course and investigate dietary habits and meeting recommended dietary intake in patients with MS in Ukraine.

Materials and methods. A total of 28 patients diagnosed with MS, aged 18 years and older receiving inpatient and outpatient care in Kyiv City Clinical Hospital # 4, participated in this singlecenter crosssectional study. Data were collected from validated and adapted EPICNorfolk Food Frequency Questionnaire (FFQ) obtained from participants, medical records and neurological exam during November 2024 — January 2025. Nutrient data analysis was performed via the FETA software (developed by the MRC Epidemiology Unit, University of Cambridge). As a reference for recommended dietary intake, data from the Dietary Guidelines for Americans, 2020—2025, were used. The onesample *t*test, *t*test, Wilcoxon signedrank test for one sample were used to assess the differences between the sample and the reference data. Mann—Whitney tests were used for assessing differences between nutrient item and disability and severity score among MS patients. The chisquared test was used to analyse categorical data.

Results and discussion. The study encompassed a cohort of 28 patients with MS, consisting of 18 (64.3 %) women and 10 (35.7 %) men, median age — 34 (IQR 31.4—36.6). This study demonstrates that the total energy value of the diet in the study group was lower from the recommended values based on age and level of physical activity ($p < 0.001$). The study showed that protein (91.07 ± 51.56 g/day) intake among participants was significantly higher than the recommended, $p < 0.0001$. On micronutrient level, we also found that patients had significantly reduced dietary intake of vitamin D compared to recommended values $p < 0.0001$. Sodium intake among all participants (2747.13 ± 1272.51 mg/day) was significantly higher than the recommended 2300 mg/day. Furthermore, a trend was observed suggesting that sweet consumption may influence disease severity (moderate effect size, $r = -0.32$, 95% CI $(-0.65, 0.11)$), and that smoking may be moderately associated with disability (effect size $r = -0.30$, 95 % CI $(-0.63, 0.12)$). However, neither trend reached statistical significance ($p = 0.14$ and $p = 0.12$), indicating the need for further research in larger cohorts to confirm these preliminary findings.

Conclusions. The study results indicate that the total dietary energy intake among MS patients was lower than the values recommended for their age and physical activity. We found that protein and sodium intakes in MS patients are significantly higher than recommended value and the consumption of vitamin D through food is below recommended standard.

Keywords: nutrition, multiple sclerosis, multiple sclerosis severity, Food Frequency Questionnaire, EDSS.

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that causes neurological impairment which mainly affects young adults [1]. The cause of MS remains so far

unknown, but it has an immune-mediated basis and occurs in genetically susceptible individuals [4]. Other than genetic, various environmental factors seem to play a role in the development of MS. Microbial and

viral infections, smoking, vitamin D, sun exposure, dietary habits may be relevant to its pathogenesis [12]. Several studies have reported that dietary factors influence the mechanisms of MS pathology, its development, and disease activity [12]. Modulation of milieu inflammation can be a protective factor against the occurrence, symptoms, and progression of MS [5]. As a modifiable factor, dietary patterns are closely related to the incidence of MS and its complications [6].

Physical exercise, assumed «healthy diet» and restoration of optimal concentrations of vitamin D have an anti-inflammatory effect and may ameliorate the course of many chronic inflammatory diseases, such as MS [7]. Smoking status is also a factor that has to be taken into the account. The epidemiological evidence reported to date suggests that smoking is probably associated with a greater risk of conversion from relapsing—remitting to secondary progressive MS [14].

Although the evaluation of nutritional status is important for all patients with chronic illnesses, the diet habits of patients with MS have not been adequately investigated [4]. Meta-analysis of epidemiological studies has demonstrated a relation between MS mortality and dietary fat, where intake of saturated fatty acids, mainly in animal fat products, correlates positively with MS mortality [2].

Although studies have shown the important role of nutrition in MS, the current therapy is not combined with any specific nutritional or lifestyle recommendation [13].

From our previous research there were found that a great portion of patients with MS are uncertain about dietary advice, they are unsatisfactory with nutrition recommendations both from the internet and from the doctors that is why didn't receive proper evidence-based dietary guidance [9].

According to the identified needs assessment of diet and nutrient intake is an approach that has been used to evaluate diet-disease association [13] in order to identify whether nutrients play a role in MS in the Ukrainian population.

Objective — to explore the association of nutrition and lifestyle with the multiple sclerosis course and investigate dietary habits and meeting recommended dietary intake in patients with multiple sclerosis in Ukraine.

Materials and methods

Design and Recruitment

A single-center, non-interventional cross-sectional study was conducted to assess and analyze the association between dietary and environmental habits and MS severity in the Ukrainian population. The study included a total of 28 patients undergoing inpatient and outpatient treatment from June 2024 to January 2025 at the Partners Multiple Sclerosis Department of Kyiv City Clinical Hospital #4, Kyiv, Ukraine.

All 28 patients were previously enrolled in our microbiome research project. The inclusion criteria

were as follows: a diagnosis of MS according to the McDonald criteria (2017), gender: male/female, age: 20—40 years, consent to participate in the Food Frequency Questionnaire (FFQ)-survey, ability to maintain consistent contact and ability to use digital type of survey, signed informed consent after a full explanation of the research method. Significant cognitive-cooperative impairment and lack of compliance were considered exclusion criteria.

All the participants provided sociodemographic and other clinical data, which included age, sex, body mass index (BMI). Dietary intake was assessed using a validated semi-quantitative EPIC-Norfolk FFQ in Ukrainian language. Physical activity and smoking habits were also investigated. To evaluate the role of Ultra-processed food (UPF) in MS severity, the NOVA classification was applied for grouping FFQ food items. Patients were classified in two groups based on MS severity: mild to moderate and severe.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol for this study received prior approval from the Bioethics and Research Ethics Committee of Bogomolets National Medical University during its meeting on November 07, 2018, as documented in Protocol No. 115, and informed consent was obtained from each subject.

Data collection

Anthropometric measures were conducted during the visit and BMI was calculated as weight (kg): height²/(m²) and then patients were classified as under-weight patients, normal-weight, overweight, and obese.

Neurological assessment

Neurological examination was conducted by researchers during the hospital visits. The neurological disability of MS patients was quantified by the Expanded Disability Status Scale (EDSS), which rates seven neurological domains (Visual, Brainstem, Pyramidal (motor), Cerebellar (coordination), Sensory, Cerebral, and Bowel/bladder) in the context of a standard neurological examination. For MSSS calculation retrospective analysis of medical records was performed. We used a severity score categorized as «mild to moderate» if EDSS level is < 4 and «severe» if EDSS level is ≥ 4. EDSS >3.0 is used as a threshold to classify patients according to their disability status, where EDSS < 3.0 classified as no disability and ≥ 3.5 is disability.

Data about smoking habits, physical activity were collected through FFQ-survey. Physical activity level categorized as four domains: (I) low-activity (routine tasks: housework, shopping, etc.), (II) light activity (routine tasks + 30—60 minutes of moderate activity/day, e. g., walking 3—5 km/h, gymnastics, stretching, slow swimming, light cycling, etc.), (III) active (routine tasks + ≥ 60 minutes of moderate activity/day, e. g., walking 3—5 km/h, gymnastics, stretching, slow

swimming, light cycling, etc.), (IV) very active (active lifestyle + an additional 120 minutes of moderate activity/day + 60 minutes of intense activity, e.g., chopping wood, rock climbing, intense running, etc.). Smoking status was classified as: (I) non-smoker, (II) hookah-smoker, (III) cigarette smoker, (IV) e-cigarette use.

Dietary assessment

Each patient received instructions from the researcher on the rules about survey participation. We used a consistent explanation for survey completion. Dietary intake was assessed using the Ukrainian version of the food frequency questionnaire «the EPIC-Norfolk FFQ», which was previously adapted and validated for Ukrainian adults by [10]. This version consists of 124 food items and items that are not available or not commonly consumed in Ukraine, such as marmite, watercress, quiche, Horlicks and some kinds of margarine were removed. Median time duration for the questionnaire compilation was 35 min. Frequency options for each item were «never or less than once/month», «1—3 per month», «2—4 per week», «5—6 per week», «once a day», «2—3 per day», «4—5 per day», «≥ 6 per day». For each food item of the FFQ, we indicated the medium serving size. The average food consumption was calculated (in g) by following the standard portion sizes and frequency indication calculated per day additionally. Energy, macro and micro-nutrient intakes were obtained using an open source FFQ EPIC Tool for Analysis (FETA). Additionally selected food items such as fast-foods, confectioneries, salty snacks, soft drinks, breakfast cereals, ultra processed meat, ultra processed fish, ultra processed dairy products, sauces and ice cream were group according to the NOVA classification into group UPF.

Each survey took approximately 30—55 minutes to complete. Some patients asked the researchers for clarification, and all confusion regarding questions was resolved. Strict confidentiality measures were observed throughout the study to protect participant privacy. All collected data was anonymized and securely stored.

We set recommended dietary calorie needs based on age, sex and physical activity levels of each participant and intake for macro- and micronutrients was assessed based on the Dietary Reference Intakes (U. S. Department of Agriculture and the U. S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans).

Analysis

Descriptive statistics were used to summarize the demographic and clinical characteristics of the study population. Continuous variables were reported as mean (SD) or median (IQR), while categorical variables were presented as frequencies and percentages. The findings were presented in the form of diagrams, charts, and tables, allowing for an objective representative of results.

Wilcoxon signed-rank test (for non-normally distributed data) and one-sample t-test (for normally distributed data) were used to assess the differences between daily nutrients intake, physical activity level, smoke habits and MS severity categories.

Initially clinical data were entered into the RedCap and data obtained from the FFQ encoded in Excel sheets, then analyzed via FETA software to calculate nutrient data [8]. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. Data analysis was conducted in R (v4.0.5, r-project.org).

Results

Study population

The study encompassed a cohort of 28 patients with MS, consisting of 18 (64.3 %) women and 10 (35.7 %) men, median age — 34 years old (IQR — 5.25). The majority of patients were diagnosed with relapsing-remitting MS, accounting for 92.9 % (n = 26) of the sample, while 6.9 % (n = 2) with primary-progressive MS. Based on the distribution of disease severity in the study sample, participants were categorized as «mild-moderate» (EDSS level is < 4; n = 17), and «severe» MS (EDSS level is ≥ 4; n = 11). EDSS median = 3; IQR = 2. Dietary restrictions were reported by 17.9 % of individuals in the sample (n = 5). The median BMI was 23.0 kg/m² (IQR = 7.0). 57.1 % (n = 16) participants constantly or very often took dietary supplements, 17.9 % (n = 5) used supplements inconsistently and 17.9 % (n = 5) didn't take supplements. Table 1 outlines the principal socio-demographic and clinical features of the study population.

Difference between daily macronutrients and micronutrients intake

In order to investigate the balance of patients' nutrition and their compliance to recommended norms of macro- and micronutrient intake for maintaining health, we compared actual consumption levels of proteins, sodium, fats, carbohydrates, vitamin D. Additionally, we assessed the difference in total food calories intake according to the recommended norms. The whole data is shown in Table 2.

The total energy value of the diet in the study group was significantly different from the recommended values according to age and level of physical activity p = 0.002 (women: (1983.58 ± 1166.67) kcal/day; men: (2055.97 ± 782.88) kcal/day) using Wilcoxon Signed-Rank Test.

When analyzed at the macronutrient level, a statistically significant difference was observed in protein consumption and no deviations were found in fat and total carbohydrate consumption. Protein intake among participants in both male and female groups ((91.07 ± 51.56) g/day) was significantly higher than the recommended (p < 0.0001). There is no statistically significant difference in total carbohydrate intake between males ((234.67 ± 106.02) g) and females

Table 1
Baseline demographic and clinical features of the study group

Characteristics	Value
Total patients	28
Female	64.3 % (n = 18)
Male	35.7 % (n = 10)
Age, years (Me (IQR))	34, 5.25
BMI, kg/m ² (Me (IQR))	23.0, 7.0
Relapsing-remitting MS	92.9 % (n = 26)
Primary-progressive MS	6.9 % (n = 2)
Severity	
▪ Mild to moderate (EDSS level is < 4)	17
▪ Severe (EDSS level is ≥ 4)	11
Disability	
▪ EDSS < 3	12
▪ EDSS ≥ 3.5	16
Physical activity	
▪ low	10
▪ light	9
▪ active	8
▪ very active	1
BMI categories:	
▪ underweight (< 18.5 kg/m ²)	8
▪ normal (18.5—24.9 kg/m ²)	15
▪ overweight (25.0—29.9 kg/m ²)	3
▪ obese (≥ 30.0 kg/m ²)	2
Smoking:	
▪ non-smoker	14
▪ hookah-smoker	1
▪ cigarette smoker	7
▪ e-cigarette use	6

Table 2
Mean nutrient intake among study participants

Characteristics	Male		Female		Total
	Mean intake	Recommended dietary intake mean	Mean intake	Recommended dietary intake mean	Mean intake
Total energy, kkal	2055.97 ± 782.88	2400.00	1983.58 ± 1166.67	2161.11	2025.81±1076.40
Total fat, g	93.19 ± 41.11	80.00	79.72 ± 47.14	70.00	84.54 ± 44.79
Total protein, g	82.05 ± 25.63	56.00	96.08 ± 61.64	46.00	91.07 ± 51.56
Total carbohydrates, g	234.66 ± 106.02	283.00	233.73 ± 143.43	273.00	234.06 ± 129.23
Vitamin D, µg	3.79 ± 2.81	15.00	3.27 ± 2.80	15.00	3.46 ± 2.76
Sodium, mg	3032.74 ± 1410.44	2300.00	2588.45 ± 1201.65	2300.00	2747.13 ± 1272.51

((233.73 ± 143.43) g; p = 0.985), and the intake levels in both groups are within the recommended range. Mean fat intake was (84.54 ± 44.79) g/day which means that consumption levels are within the norms. On micronutrient level, we also found that patients had significantly reduced dietary intake of vitamin D compared to recommended values (p < 0.0001.) The average intake of vitamin D in the sample was (3.46 ± 2.76) µg, which corresponds to approximately (138 ± 110) IU, well below the recommended 600 IU per day. Sodium intake among participants ((2747.13 ± 1272.51) mg/day) was significantly higher than the recommended 2300 mg/day, p = 0.026).

BMI among MS patients and severity score

The comparison of BMI between patients with mild-moderate and severe disease severity revealed no statistically significant difference. The median BMI was 21.00 in the mild-moderate group and 23.00 in the severe group, with a Wilcoxon signed-rank test of W = 75.50; p = 0.41, and a small effect size r = -0.19. Although a slightly higher BMI was observed in the severe group, the difference was neither statistically nor clinically meaningful in this sample.

Consumption of confections and severity score among MS patients

We previously calculated the consumption of each product based on the data on the amount of consumption and standard portions after filling out the questionnaire and looked at whether there was a relationship between the consumption of fast food, sauces, sweets, ultra-processed meat, fish and dairy products with the severity of MS. The analysis of dietary intake revealed that patients with severe disease reported higher consumption of confections compared to those with mild to moderate disease. The median intake was 14.80 g per day in the mild-moderate group and 70.30 g per day in the severe group. This difference was not statistically significant (p = 0.17). However, the size effect is moderate r = -0.32; 95 % CI [-0.65;0.11]. These findings imply

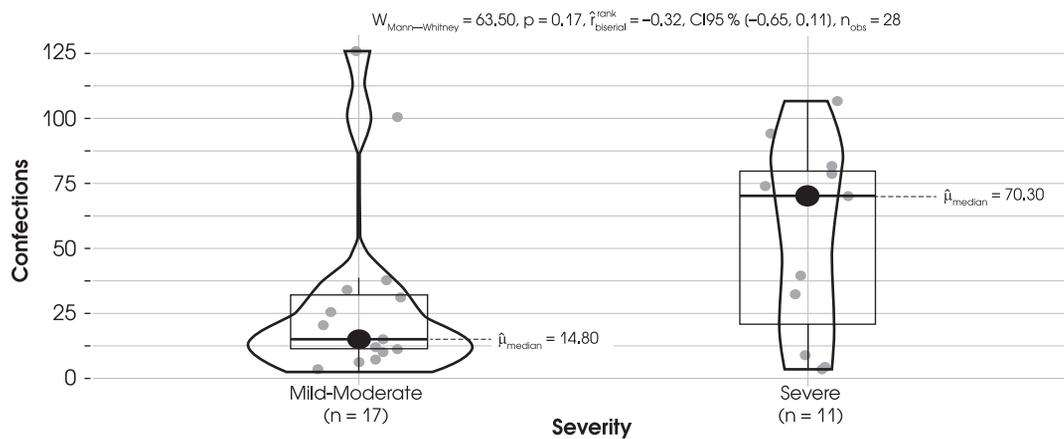


Fig. 1. Comparison of Confections Intake Across Disease Severity Groups

a possible trend but do not provide sufficient evidence to confirm a meaningful association between disease severity and confection consumption. A trend toward higher confection consumption among participants with severe disease course is shown in Fig. 1.

No statistical changes were found for other groups of UPF products (Ultra-processed fish $p = 0.87$, Ultra-processed meat $p = 0.10$, sources $p = 0.24$, fast food $p = 0.92$, ice cream $p = 0.17$, cereals $p = 0.23$, diary $p = 0.07$)

Influence of smoking behavior on severity score among MS patients

A comparison of smoking behavior between individuals with and without disability was conducted using the Wilcoxon signed-rank test. The median smoking score was 1.00 in the no disability group ($n = 13$) and 3.00 in the disability group ($n = 15$). Although the p -value indicates a non-significant difference, the effect size ($r = -0.30$; 95 % CI $[-0.63; 0.12]$) suggests a moderate association between smoking and disability. However, the wide confidence interval indicates uncertainty about the direction and magnitude of the association.

Discussion

In this study we investigated the difference between daily nutrient intake in MS patients in Ukraine compared to the recommended guidelines for healthy diet and influence of smoking behavior as part of recommendations for maintaining a healthy lifestyle. We found that protein, sodium and vitamin D intake have significantly changed in MS patients' diets. Study showed that patients with MS have increased levels of protein and sodium. High levels of protein intake and sodium correlate with our previous study, in which we found that MS patients were more likely to have enterotype 1, which is associated with high levels of animal protein, fast food, and sweets, compared to standard recommendations.

Our study found no significant difference between total fat, total carbohydrate intake and the

recommended value. Despite the fact that many studies have examined the role of fats, the results of case-control studies still remain inconsistent and debatable. Our results align with those of S.M. Zhang et al., 2000 study that did not support relations between intakes of total fat or major specific types of fat and the risk of MS [15].

The total energy value of the diet in the study group was significantly different from the recommended based on age and level of physical activity $p < 0.001$ (women: (1983.58 ± 1166.67) kcal/day; men: (2055.97 ± 782.88) kcal/day). Findings from M. Habek et al. [4] suggest that many patients suffer from various forms of malnutrition. In patients with MS malnutrition has been connected to impairment of the immune system, mental function, respiratory muscle strength and increased risk of specific nutrient deficiencies. Our results can be explained by several factors. First, according to our previous study on the assessment of the level of satisfaction with nutritional recommendations, patients are lost in unproven advice and may restrict their diet unjustifiably, including in the amount of calories [9]. On the other hand, the questionnaire assessment method involves recall and self-reporting biases. Despite the data obtained, the overall body mass index is not associated with the degree of disability in our study.

The decreased consumption of vitamin D through the diet is consistent with numerous studies about the role of vitamin D in MS pathogenesis. Data from research made by D. Eyles et al. [3] showing that vitamin D regulates myelin production by the oligodendrocytes as well as other neuronal processes. In our sample, more than half of the patients take vitamin D supplements as prescribed by their doctor consistently. However, our findings can be used in clinical practice to provide more precise recommendations for this category of patients who do not take vitamin D or taken irregularly, with further investigation of serum vitamin D levels.

Consistent with other studies about environment influence on autoimmune diseases, we detected

possible relationship between smoking and disability with moderate size effects (biserial rank = -0.32), indicating that smoking may affect the progression of the MS. Given the detrimental effects of smoking on overall health, patients should be informed about its possible influence on their general and neurological condition.

As for our knowledge, we first in Ukraine analyzed nutrition and dietary nutrients intake with validated EPIC-FFQ among MS patients.

Although our study provides new insights into the role of diet in MS patients, it is not without limitations. The observed trend between confessions and severity of MS duration groups suggests no significance correlation but with moderate size effect and may warrant further investigation with a larger sample size. Also, the epidemiological distribution of this disease coincides with our group, but further studies should include more participants with progressive forms of the course.

Conclusions

This is the first nutritional assessment study among patients with MS in Ukraine. We conducted an

analysis of nutritional intakes and compared findings with recommended standards. Additionally, we investigated the role of smoking behaviour and UPF consumption in MS patients using validated EPIC-FFQ.

This study demonstrates that protein intakes in MS patients are higher from recommended values. Sodium intake is also a concern. It has been established that the consumption of vitamin D with foods is below standard and therefore it is important to draw patients' attention to the importance of taking it as a supplement.

Preliminary trends suggest that smoking may be associated with disability and higher sweet intake with increased disease severity. Further studies with larger cohorts are needed to validate these findings.

Patient education on healthy balanced diet and smoking cessation may be a valuable component of disease management and should be considered in clinical practice.

Perspectives for further research include larger cohorts and longitudinal collection of samples, which will be required to investigate these clinical associations, including subjects with progressive forms of the disease.

This study, as part of the MS microbiome investigation project, was reviewed and approved by the Bioethics and Research Ethics Committee of Bogomolets National Medical University during its meeting on November 07, 2018, as documented in Protocol No. 115. The research complies with all applicable ethical standards and guidelines.

Acknowledgements. We would like to express our sincere gratitude to the MRC Epidemiology Unit University of Cambridge School of Clinical Medicine for the open-source free FETA software and opportunity to use the EPIC-Norfolk FFQ. The authors appreciate the valuable input from research team Shatylo SS, Solovyova GA, who previously validated the EPIC-Norfolk FFQ for Ukrainian population.

There is no conflict of interests.

Participation of the authors: conceptualization, methodology, investigation, formal analysis, writing, editing, visualization, project administration — K. P.; conceptualization, writing, supervision — L. S.

References

- Akbulut G, Orhan G, Gurkas E. Determination of Nutritional Status Via Food Frequency Consumption (FFQ) and Serum Proteins and Anemia Parameters in Multiple Sclerosis (MS) Patients. *Gazi Medical Journal*. 2014;25(4). [https://www.semanticscholar.org/paper/Determination-of-Nutritional-Status-Via-Food-\(FFQ\)-Akbulut-Orhan/20d5dbc3b30a2c3b1de9bef1df2d0100f35bb4d3](https://www.semanticscholar.org/paper/Determination-of-Nutritional-Status-Via-Food-(FFQ)-Akbulut-Orhan/20d5dbc3b30a2c3b1de9bef1df2d0100f35bb4d3).
- Esparza M, Sasaki S, Kesteloot H. A brief original contribution: nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *American Journal of Epidemiology*. 1995;142(7):733-7. doi: 10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A117704.
- Eyles D, Almeras L, Benech P, et al. Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2007;103(3-5):538-45. doi: 10.1016/J.JSBMB.2006.12.096.
- Habek M, Hojsak I, Brinar VV. Nutrition in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010;112(7):616-20. doi: 10.1016/J.CLINNEURO.2010.03.029.
- Hatami A, Ahmadi-Khorram M, Keykhaei F, Esfehiani AJ, Nematy M. Association between the risk of multiple sclerosis and dietary pro-inflammatory/anti-inflammatory food intake and dietary diversity: a case-control study. *Clinical Nutrition Research*. 2024;13(1):61. doi: 10.7762/CNR.2024.13.1.61.
- Jahromi SR, Toghae M, Jamal M, Jahromi R, Aloosh M. Dietary pattern and risk of multiple sclerosis. *Iranian Journal of Neurology*. 2012;11(2):47. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3829243/>
- Marck CH, Probst Y, Chen J, Taylor B, van der Mei I. Dietary patterns and associations with health outcomes in Australian people with multiple sclerosis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;75(10):1506-14. doi: 10.1038/S41430-021-00864-Y.
- Mulligan AA, Luben RN, Bhaniani A, et al. A new tool for converting food frequency questionnaire data into nutrient and food group values: FETA research methods and availability. *BMJ Open*. 2014;4:e004503. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004503.
- Potapova KP, Sokolova LI. The dietary needs of patients with multiple sclerosis: A qualitative study of satisfaction and accessibility. *Ukrainian Neurological Journal*. 2024;4:27. doi: 10.30978/UNJ2024-4-27.
- Shatylo S, Solovyova G. Adaptation and validation of the EPIC-Norfolk food frequency questionnaire for assessing dietary intake in Ukrainian adults. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. 2024;7(1):160-5. doi: 10.1136/BMJNPH-2023-000703.
- Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurology and Therapy*. 2017;7(1):59. doi: 10.1007/S40120-017-0086-4.
- Stoiloudis P, Kesidou E, Bakirtzis C, et al. The role of diet and interventions on multiple sclerosis: a review. *Nutrients*. 2022;14(6):1150. doi: 10.3390/NU14061150.
- Waijers PMCM, Ocké MC, van Rossum CTM, Peeters PHM, et al. Dietary patterns and survival in older Dutch women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83(5):1170-6. doi: 10.1093/AJCN/83.5.1170.
- Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2012;5(1):13. doi: 10.1177/1756285611425694.
- Zhang SM, Willett WC, Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *American Journal of Epidemiology*. 2000;152(11):1056-64. doi: 10.1093/AJE/152.11.1056.

К.П. ПОТАПОВА, Л.І. СОКОЛОВА

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Вплив дієти та способу життя на тяжкість перебігу розсіяного склерозу

Протягом останніх десятиліть спостерігається зростання інтересу до вивчення впливу дієти та способу життя на перебіг розсіяного склерозу (РС). Ці чинники потенційно можуть модулювати запальну відповідь, а відтак пов'язані із захворюваністю на РС та його прогресуванням.

Мета роботи — вивчити зв'язок харчування та способу життя з тяжкістю перебігу розсіяного склерозу, а також харчові звички та дотримання рекомендованих норм споживання нутрієнтів у пацієнтів із розсіяним склерозом в Україні.

Матеріали та методи. В одноцентровому поперечному дослідженні взяли участь 28 пацієнтів віком понад 18 років із діагнозом РС, які отримували стаціонарну або амбулаторну допомогу в Київській міській клінічній лікарні № 4 у період із листопада 2024 р. до січня 2025 р. Проаналізовано відповіді на валідований і адаптований опитувальник щодо частоти прийому їжі (FFQ) EPIC-Norfolk, дані медичної документації та результати неврологічного огляду. Аналіз даних про поживні речовини проводили за допомогою програмного забезпечення FETA (розробленого відділом епідеміології Кембриджського університету). Як стандарт для оцінки відповідності харчування рекомендованому дієтичному споживанню використано дані з Дієтичних рекомендацій для американської популяції (2020—2025). Для оцінки відмінностей між вибіркою та еталонними даними застосовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок, тест Вілкоксона для однієї вибірки, непараметричний тест Манна—Вітні.

Результати та обговорення. У досліджуваній когорті було 18 (64,3 %) жінок і 10 (35,7 %) чоловіків, середній вік — 34 (31,4—36,6) роки (міжквартильний розмах — 5,25). Установлено, що загальна енергетична цінність раціону була нижчою від рекомендованих значень з урахуванням віку та рівня фізичної активності ($p < 0,001$). Споживання білка ($91,07 \pm 51,56$ г/день) серед учасників було значно вищим за рекомендоване ($p < 0,0001$). Виявлено, що пацієнти значно менше споживали вітаміну D з їжею порівняно з рекомендованими значеннями ($p < 0,0001$), тоді як споживання натрію ($2747,13 \pm 1272,51$ мг/день) значно перевищувало рекомендовані 2300 мг/день. Зареєстровано тенденцію, яка свідчила про те, що споживання солодкого може впливати на тяжкість захворювання ($r = -0,32$; 95 % ДІ (-0,65; -0,11)), а куріння може бути помірно пов'язане з інвалідністю ($r = -0,30$; 95 % ДІ (-0,63; -0,12)). Однак обидві тенденції не мали статистичної значущості ($p = 0,14$ і $p = 0,12$), що вказує на необхідність проведення досліджень у більших когортах для підтвердження попередніх результатів.

Висновки. Результати дослідження свідчили про те, що енергетична цінність раціону хворих на РС була нижчою, порівняно із показниками, рекомендованими для відповідного віку та фізичної активності. Виявлено, що загальне споживання білка та натрію у хворих на РС значно перевищувало рекомендовані значення, а споживання вітаміну D з їжею було нижчим за показники здорового харчування.

Ключові слова: харчування, розсіяний склероз, перебіг розсіяного склерозу, анкета FFQ, EDSS.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

/// Potapova KP, Sokolova LI. Nutrition and multiple sclerosis severity: how diet and lifestyle choices shape disease course. Український неврологічний журнал. 2025;1:44-50. doi: 10.30978/UNJ2025-1-44.

/// Potapova KP, Sokolova LI. Nutrition and multiple sclerosis severity: how diet and lifestyle choices shape disease course. Ukrainian Neurological Journal. 2025;1:44-50. http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-44.



Л.І. СОКОЛОВА, Т.А. ДОВБОНОС

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Розсіяний склероз: сучасний діагностичний алгоритм у клінічній практиці

Стаття присвячена питанням діагностики розсіяного склерозу (РС). Коротко розглянуто критерії діагностики цієї хвороби в історичному аспекті. Показано, що головні принципи залишалися весь час незмінними. Для діагностики РС необхідно було підтвердити поширення, або дисемінацію, процесу, що демієлінізує, в просторі (DIS), тобто в різних відділах центральної нервової системи, і довести хронічний характер перебігу хвороби (DIT). Методи підтвердження цих критеріїв удосконалювались: спочатку підставою були лише клінічні симптоми, потім почали використовувати лабораторні та інструментальні дослідження, які давали змогу прискорити встановлення діагнозу та раніше розпочати лікування.

Нині використовують діагностичні критерії, запропоновані колективом неврологів під керівництвом професора І. McDonald, 2017 р. перегляду. Ці критерії не призначені для диференційної діагностики РС з іншими захворюваннями, але корисні при запереченні інших можливих хвороб. Діагностичний алгоритм із використанням цих критеріїв ґрунтується на даних анамнезу (кількість загострень), топічній діагностиці (кількість вогнищ ураження в центральній нервовій системі за даними вивчення неврологічного статусу і топічним діагнозом), магнітно-резонансної томографії (наявність вогнищ у різних відділах головного та спинного мозку й активності цих вогнищ (накопичення контрастної речовини)) і результатах аналізу спинномозкової рідини (виявлення олігоклональних імуноглобулінів ІІ або ІІІ типу).

Наведено два клінічних випадки пацієнок, в яких запідозрили РС, але для підтвердження діагнозу потрібно було провести всі необхідні дослідження відповідно до діагностичного алгоритму з використанням критеріїв McDonald (2017). Діагноз РС підтверджено в одній пацієнтки та заперечено в іншій.

Наведено інформацію про перегляд критеріїв McDonald (2017). На конгресі Європейського комітету з лікування та дослідження РС (the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)) у 2024 р. були представлені нові критерії: запропоновано включити зоровий нерв як п'яту топографію, додати дві магнітно-резонансні ознаки (ознака центральної вени (CVS) та ураження парамагнітного обідка (PRL)) і новий діагностичний лабораторний маркер, який виявився точним для ідентифікації РС, — вільні легкі ланцюги каппа.

Ключові слова: розсіяний склероз, критерії McDonald, діагностичний алгоритм, процес, що демієлінізує, клінічний випадок.

Установлення діагнозу розсіяного склерозу (РС) завжди було відповідальним завданням. З одного боку, як і будь-яка хронічна хвороба, діагноз неприємний для пацієнта. Хвороба нервової системи з можливою інвалідизацією лякає пацієнтів. З іншого боку, лікарю не завжди легко вдається підтвердити цей діагноз, що вкрай важливо. Існує багато лікарських засобів, які можуть забезпечити контроль над перебігом хвороби. Дуже важливо розпочати лікування на ранньому етапі, коли ще не розвинувся стійкий неврологічний дефіцит.

З часу описання в 1868 р. Jean-Martin Charcot РС — захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що демієлінізує, для його діагностування застосовували різні критерії. Спочатку вони ґрунтувалися на клінічних ознаках множинності (багатовогнищевості) ураження в нервовій системі та даних анамнезу про хронічний перебіг хвороби [1, 7]. У 80-х роках ХХ ст. американський невролог Charles Marcel Poser запропонував урахувати також дані дослідження спинномозкової рідини (СМР) і викликані потенціали головного мозку [10].

Отримано • Received 12.02.2025 | Прийнято до друку • Accepted 05.03.2025

© 2025 Автори. Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Authors. Published under the CC BY-ND 4.0 license

Контактна інформація • Corresponding author

Соколова Лариса Іванівна, д. мед. н., проф. кафедри неврології

<https://orcid.org/0000-0002-3898-3757>

Email: larysa.i.sokolova@gmail.com

Т а б л и ц я
Критерії McDonald 2017 р. для діагностики розсіяного склерозу

Клінічні загострення	Кількість уражень з об'єктивними клінічними доказами	Додаткові дані, необхідні для підтвердження діагнозу РС
	≥ 2	Ні — РС
≥ 2	1 + докази попереднього загострення, пов'язаного з ураженням в іншому анатомічному місці	Ні — РС
	1	DIS або наступне клінічне загострення, що позначає іншу локалізацію ЦНС/MPT
1	≥ 2	DIT або наступне клінічне загострення/поява нових вогнищ на MPT АБО специфічні ОКС у СМР
1	1 (клінічно ізольований синдром)	DIS — кілька вогнищ на MPT або наступне клінічне загострення, що позначає іншу локалізацію в ЦНС ТА DIT або наступне клінічне загострення/поява нових вогнищ на MPT АБО специфічні ОКС у СМР
Неухильне неврологічне прогресування, що вказує на РС	(типове для РС, що первинно прогресує)	Тривале прогресування протягом одного року (від попередніх симптомів до поточного спостереження) та будь-які дві ознаки з трьох: - одне або більше MPT-вогнищ у головному мозку, типових для РС; - два або більше MPT-вогнищ у спинному мозку; - ОКС у СМР

У 2001 р. опубліковано перший набір критеріїв, запропонованих командою під керівництвом професора І. McDonald [5]. Вони враховували дані магнітно-резонансної томографії (МРТ) і давали змогу підтвердити діагноз РС у пацієнтів із клінічно ізольованим синдромом з урахуванням багатовогнищевості ураження нервової системи та хронічного перебігу хвороби не лише на підставі клінічних даних, а й результатів МРТ. Ці критерії кілька разів переглядали і доповнювали група експертів із РС на підставі даних найновіших досліджень. Так, у 2005 р. була визначена роль вогнищ у спинному мозку та нових T2-вогнищ у головному мозку [9]. У 2010 р. були зроблені зміни на підставі рекомендацій MAGNIMS — Європейської робочої групи радіологів, що займається вивченням МРТ при РС [8, 11]. У 2013 р. удосконалено описи активності та прогресування захворювання з урахуванням сучасних клінічних фенотипів F.D. Lublin [4].

Критерії McDonald востаннє були переглянуті в 2017 р. [12]. Визначено роль олігоклональних смуг (ОКС), аргументовано сучасні докази множинності та хронічності ураження нервової системи, значення кортикальних вогнищ.

Виявлення олігоклонального білка ґрунтується на виявленні багатьох характерних ОКС у гелі, тоді як у нормі в СМР і сироватці крові має місце поліклональний синтез (I тип). Для РС типовою є олігоклональна відповідь у СМР (> 2 ОКС) і поліклональна в крові (ОКС відсутні). Цей варіант відповідає II типу синтезу за рекомендаціями М. Anderson та співавт. [2]. Рідше при РС спостерігається олігоклональний синтез у СМР, тоді як у периферичній крові — лише

поодинокі ОКС (III тип). Олігоклональний синтез у СМР та сироватці (IV тип) практично не реєструють при РС. Моноклональний синтез (V тип) спостерігають при парапротеїнеміях і лімфомах [3].

Основою діагнозу РС залишаються два положення, які необхідно підтвердити в пацієнта (таблиця): наявність дисемінації в просторі (dissemination in space (DIS)) і дисемінації в часі (dissemination in time (DIT)).

Довести пошкодження ЦНС, поширене в часі та просторі, означає показати, що пошкодження відбулося в різний період (DIT) і в різних частинах (DIS) головного та/або спинного мозку. Загалом це відрізняє РС від інших подібних неврологічних станів.

Щоб знайти докази DIT, необхідні ознаки того, що в пацієнта було більше одного епізоду запалення/дем'єлінізації в ЦНС. Такими ознаками можуть бути повторний рецидив, дані МРТ про появу нових уражень порівняно із попереднім скануванням або аналіз СМР, який підтверджує, що було запалення в минулому (ОКС).

Щоб знайти докази DIS, слід підтвердити, що запалення/дем'єлінізація відбулися більше ніж в одному місці ЦНС. Це може бути зроблено на підставі наявних клінічних синдромів, які свідчать про ураження різних ділянок ЦНС, тобто на основі топічного діагнозу, або за допомогою МРТ, яка показує кілька вогнищ у різних ділянках ЦНС.

Чотири зони, які є визначальними, — це спинний мозок, перивентрикулярні ділянки, кора головного мозку або відділи, дотичні до кори (кортикостакортикальна зона), і зона під мозочковим наметом (інфратенторіальна) [12].

Використання зазначених критеріїв дає змогу раніше встановити діагноз РС. Однак слід пам'ятати, що критерії корисні в разі заперечення інших можливих діагнозів. Вони не є критеріями для диференційної діагностики. Тому, незважаючи на високу інформативність і практичну цінність критеріїв McDonald, нерідко виникають труднощі з визначенням діагнозу у випадках дебюту хвороби, клінічно ізольованого синдрому, наявної коморбідної патології, відсутності достатньої кількості діагностичних ознак.

Наводимо два клінічних випадки захворювань, коли підтвердження діагнозу потребувало виконання повного діагностичного алгоритму згідно із сучасними критеріями.

Клінічний випадок № 1

Хвора С., 46 років, захворіла у вересні 2021 р., коли почала відзначати оніміння в кінцівках, періодичне підвищення артеріального тиску до 160/100 мм рт. ст., часті поклики до сечовипускання, відчуття порушення периферійного зору. Страждає на гіпертонічну хворобу, приймає препарати. За кілька днів потому виникла слабкість у лівих кінцівках і розпиральний біль у лобній ділянці голови. Була госпіталізована до лікарні з підозрою на інфаркт головного мозку в басейні правої середньої мозкової артерії (СМА). У неврологічному статусі виявлено плегію лівої руки і парез лівої ноги, гіперрефлексію сухожильних/періостальних рефлексів і симптом Бабінського зліва. За даними мультиспіральної комп'ютерної томографії МСКТ головного мозку, виявлено ознаки гіподенсивного вогнища в базальних ядрах справа. Не можна заперечити гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у підгострій стадії. МРТ головного мозку виявило перивентрикулярні та субкортикальні вогнища в ділянці базальних ядер, які не накопичували контрастної речовини. У мозолистому тілі, субтенторіально, у шийному відділі спинного мозку вогнищ не знайдено. Після лікування стан хворої дещо поліпшився, вона була виписана з діагнозом: інфаркт головного мозку в басейні правої СМА. РС, дебют, стадія загострення. Подальше лікування солумедролом внутрішньовенно поліпшення не дало, але відзначила погану переносність препарату, підвищення артеріального тиску. Отримувала реабілітаційну терапію. Стан хворої не змінився, виразність симптомів залишалася стабільною, тому вона звернулася для уточнення діагнозу РС.

Неврологічний статус: у свідомості, орієнтована в часі, просторі та власній особистості. Мова, праксис, гнозис не порушені. Черепна іннервація без патології. Помірний центральний лівобічний геміпарез із підвищенням тону, анізорефлексія глибоких рефлексів S > D, позитивний рефлекс Бабінського зліва. Лівобічна гемігіпестезія. Похитування в позі Ромберга, мимопопадання під час

виконання координаторних проб зліва. Часті поклики до сечовипускання.

Огляд офтальмолога: фонова ретинопатія та ретинальні судинні зміни, вікова пресбіопія, гіпертонічна ангіопатія сітківки обох очей.

Загальний аналіз крові: еритроцити — $4,61 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 135 г/л, лейкоцити — $6,1 \cdot 10^9/\text{л}$, еозинофіли — 2 %, паличкоядерні — 4 %, сегментоядерні — 70 %, лімфоцити — 20 %, моноцити — 4 %, тромбоцити $227 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 12 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білок — 73 г/л, глюкоза — 4,5 ммоль/л, сечовина — 5,5 ммоль/л, загальний білірубін — 10,7 мкмоль/л, креатинін — 87 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 20 ОД/л, аспартатамінотрансфераза — 20 ОД/л, натрій — 139 ммоль/л, калій — 3,6 ммоль/л, хлор — 104 ммоль/л.

Коагулограма: протромбіновий час — 12,5 с, протромбіновий індекс (ПТІ) — 97%, фібриноген — 3,25 г/л.

Загальний аналіз сечі: без патології.

Електрокардіографія: частота серцевих скорочень — 74 на хвилину, ритм синусовий, правильний, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

Аналіз спинномозкової рідини (07.11.2024): безбарвний прозорий, глюкоза — 2,7 ммоль/л, білок — 0,33 г/л, цитоз — 3 клітини в 1 мкл (100 % лімфоцити), еритроцити — 1—2 у полі зору, IgG VZV, HSV 1/2, HHV6, CMV, EBV, *Toxoplasma gondii* не виявлено.

Проведено дослідження СМР на ОКС: смуги не виявлені ні в СМР, ані в крові (тип I), відсутній інтра-текальний синтез імуноглобулінів.

МРТ шийного відділу хребта: МР-ознаки дегенеративно-дистрофічних змін шийного відділу хребта, протрузії міжхребцевих дисків С4—С5, С5—С6, С6—С7. Відділи спинного мозку без патологічних змін сигналу.

Таким чином, на підставі наявності одного підтвердженого клінічно вогнища в басейні правої СМА, наявності за даними МРТ лише супратенторіальних вогнищ, відсутності інтра-текального синтезу імуноглобулінів і ОКС у крові та СМР (тип I) заперечено діагноз РС. Найімовірніше, причиною захворювання і змін на МРТ головного мозку була судинна патологія на тлі гіпертонічної хвороби.

Клінічний випадок № 2

Пацієнтка Г., 1979 р. народження, скарги на загальну слабкість, періодичний головний біль, запаморочення, хиткість під час ходи. У липні 2022 р. пройшла курс лікування щодо вестибулярних порушень, приймала бетастин без суттєвого ефекту. З того часу стан стабільний, загострень і прогресування не відзначала, до лікарів не зверталась. Під час огляду в 2024 р. лікар припустив наявність РС. Пацієнтка страждає на цукровий діабет 1 типу, інсулінозалежний.

Неврологічний статус: Рухи очних яблук у повному обсязі, ністагм при крайніх відведеннях. Обличчя симетричне. Слух, смак, слюзовиділення та слиновиділення не порушені. Ковтання і фонація збережені. Язик по середній лінії. Сила м'язів кінцівок — 5 балів. Глибокі рефлексів з рук і ніг D = S, жваві. Арефлексія черевних рефлексів (в'яла черевна стінка), знижений підошовний рефлекс зліва, непостійний рефлекс Бабінського справа. Похитування в позі Ромберга, координаторні проби виконує добре. Поверхневі, складні види чутливості та м'язово-суглобове відчуття збережені. Вібраційна чутливість на руках та ногах — 15—16 с. Оцінка за шкалою ступеня інвалідизації EDSS (Expanded Disability Status Scale) — 1,5 бала.

Загальний аналіз крові: еритроцити — $5,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін — 128 г/л, лейкоцити — $3,9 \cdot 10^9/л$, еозинофіли — 2 %, паличкоядерні — 4 %, сегментоядерні — 62 %, лімфоцити — 28 %, моноцити — 4 %, тромбоцити — $284 \cdot 10^9/л$, ШОЕ — 17 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білок — 76 г/л, глюкоза — 9,4 ммоль/л, сечовина — 4,4 ммоль/л, загальний білірубін — 14,1 мкмоль/л (прямий — 3,2 мкмоль/л, непрямий — 10,9 мкмоль/л), креатинін — 55 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 6,0 ОД/л, аспартатамінотрансфераза — 19 ОД/л, натрій — 141 ммоль/л, калій — 4,0 ммоль/л, хлор — 105 ммоль/л.

Коагулограма: протромбіновий час — 13,8 с, ПТІ — 83 %, фібриноген — 4,4 г/л.

Загальний аналіз сечі: без патології.

Електрокардіографія: частота серцевих скорочень — 78 на хвилину, ритм синусовий, правильний, вертикальне положення електричної осі серця.

MPT головного мозку: у білій речовині великих півкуль визначаються перивентрикулярні та субкортикальні вогнища гіперінтенсивного сигналу на T2W1 та T2_spe_flair_iso округлої та веретеноподібної форми без обмеження дифузії. Нейрогліальна киста в передніх відділах лівої скроневої частки. Змін MR-сигналу в гіпофізі, хіазмі, мосто-мозочкових кутах, стовбурі мозку, краніовертебральному переході не виявлено.

MPT шийного та грудного відділів хребта: MR-ознаки порушення стативи у вигляді випрямлення шийного лордозу та лівобічної сколіотичної деформації грудного відділу, дегенеративно-дистрофічних змін хребта, протрузії міжхребцевих дисків C4—C5, C5—C6, C6—C7, Th7—Th8, Th8—Th9. Спинний мозок на рівні обстеження нормальної товщини та структури, без наявних вогнищ.

Таким чином, переконливих даних на користь РС недостатньо. Наявні суб'єктивні симптоми залучення координаторної або вестибулярної системи, слабкі ознаки ураження пірамідної системи, вогнища супратенторіальної локалізації без ознак активності, характер яких необхідно диференціювати між демієлінізацією та мікроангіопатією на тлі

діабетичної ангіопатії. Відсутність прогресування й загострень захворювання, інфратенторіальних вогнищ на даними MPT головного мозку та ознак ураження спинного мозку заперечують діагноз РС. Якщо вважати наявні вогнища демієлінізувальні та припустити DIS, то наведені дані не підтверджують DIT. Тому пацієнтці було запропоновано дослідження СМР, в якій були виявлені олігоклональні імуноглобуліни II типу. Повторне MPT головного мозку з уведенням контрастної речовини показало кільцеподібне накопичення контрасту в одному з вогнищ у правій лобовій частці. Отже, після дообстеження був підтверджений діагноз РС.

У 2024 р. розпочати перегляд критеріїв РС, щоб урахувати останні досягнення MPT та інших досліджень. Команда оголосила про свої висновки на конференції Європейського комітету з лікування та дослідження РС (the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)) [6]. Головна мета доповнень залишається незмінною — прискорення діагностики та зменшення шансів хибного діагнозу. Розсіяний склероз більше не є суто клінічним діагнозом: потрібні параклінічні докази аномальної MPT-картини головного/спинного мозку.

Окрім уражень головного/спинного мозку, критерії дисемінації в просторі (DIS) тепер включають зоровий нерв як п'яту топографію. Патологія зорового нерва може бути продемонстрована за допомогою MPT, зорових викликаних потенціалів або оптичної когерентної томографії.

Дві ознаки MPT — ознака центральної вени (CVS) і ураження парамагнітного обідка (PRL) також були додані до критеріїв. Вогнища РС відрізняються від інших уражень мозку тим, що вони часто мають кровоносну судину всередині, яку можна побачити на магнітно-резонансній томограмі. Це ознака центральної вени. Особливістю активних уражень РС може бути залізне кільце, яке видно по краю вогнищ. Це парамагнітний обідок, і його також можна виявити за допомогою MPT.

Також запропоновано включити новий діагностичний лабораторний маркер, який виявився точним для ідентифікації РС, — каппа-вільні легкі ланцюги (КВЛЛ). Це молекули, які виробляються плазматичними клітинами під час імунної відповіді. Ланцюги можуть бути виявлені в СМР, що свідчить про запалення. Дослідники порівняли їх з ОКС і показали, що вони також точно ідентифікують РС.

Дослідницька група продемонструвала, що одночасне ураження чотирьох або п'яти різних топологій не є обов'язковим для доказу РС. Це дає змогу встановити діагноз РС відразу, не чекаючи на активізацію хвороби, і розширює можливості діагностики в пацієнтів із радіологічно ізольованим синдромом.

Діагноз РС може бути встановлений в осіб з аномальною MPT-картиною з типовими ураженнями РС у ≥ 4 топографій ЦНС. Якщо ураження наявні

в ≥ 2 топографій, то необхідний або позитивний результат дослідження СМР (ОКС та/або індекс КВЛЛ, як у критеріях McDonald 2017 р.), або наявність ураження CVS, або DIT. Якщо наявні ураження лише в одній анатомічній ділянці, то РС може бути діагностований у пацієнтів із ОКС/КВЛЛ+ і CVS+, ОКС/КВЛЛ+ і PRL+, DIT і CVS+ або DIT і PRL+.

Перегляд критеріїв McDonald 2024 р. також містить вказівки щодо діагностики РС у дітей та осіб віком понад 50 років. Так, для РС із пізнім початком (≥ 50 років) рекомендовано отримати докази наявності додаткових ознак (субкортикальні вогнища, ОКС/КВЛЛ+, ≥ 6 уражень CVS). Для пацієнтів з ознаками прогресування захворювання ≥ 12 міс достатньо двох уражень спинного мозку,

щоб встановити DIS. Для осіб із радіологічно ізольованим синдромом можна встановити діагноз РС, якщо є ознаки DIS (> 2 топографії) і DIT, DIS та ОКС/КВЛЛ+ або ≥ 6 уражень CVS.

Висновки

Наведені клінічні кейси підтвердження та заперечення діагнозу РС свідчать про необхідність використання повного алгоритму діагностики згідно із сучасними критеріями у випадках сумнівного діагнозу.

Очікується, що вдосконалення та перегляд критеріїв McDonald дасть змогу прискорити встановлення правильного діагнозу в пацієнтів різних вікових груп із клінічно та радіологічно ізольованим синдромом, а також в інших випадках сумнівного діагнозу РС.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

- Allison RS, Millar JHD. Prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 1954;23:5-27.
- Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 Aug;57(8):897-902. doi: 10.1136/jnnp.57.8.897.
- Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2019 Apr;12(10):726. doi: 10.3389/fimmu.2019.00726. PMID: 31031747.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28. PMID: 24871874; PMCID: PMC4117366.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001 Jul;50(1):121-7. doi: 10.1002/ana.1032. PMID: 11456302.
- Montalban, et al. Revised McDonald diagnostic criteria. The 40th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis — 18-20 September 2024 ECTRIMS. 2024;SS1. <https://ectrims.eu/mcdonald-diagnostic-criteria>.
- Murray J. Multiple sclerosis — the history of a disease. New York: Demos Medical Publishing; 2005. 168 p.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366. PMID: 21387374; PMCID: PMC3084507.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the «McDonald Criteria». *Ann Neurol.* 2005;58:840-6. <https://doi.org/10.1002/ana.20703>.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 Mar;13(3):227-31. doi: 10.1002/ana.410130302. PMID: 6847134.
- Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, et al. MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015 Aug;11(8):471-82. doi: 10.1038/nrneuro.2015.106. Epub 2015 Jul 7. Erratum in: *Nat Rev Neurol.* 2015 Aug;11(8):483. PMID: 26149978.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021 Aug;20(8):653-70. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34139157.

L.I. SOKOLOVA, T.A. DOVBONOS

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Multiple sclerosis: a modern diagnostic algorithm in clinical practice

This article addresses the diagnostic challenges of multiple sclerosis (MS). The criteria for diagnosing this disease are briefly considered in a historical aspect. It is demonstrated that the main principles have remained unchanged throughout time. The diagnosis of MS requires confirmation of the spatial dissemination (DIS) of the demyelinating process, meaning its presence in different regions of the CNS, and to prove the chronic nature of the disease (DIT). Methods for confirming these criteria have improved over time — initially, the basis was only clinical symptoms, then laboratory and technological studies were added, which allowed for faster diagnosis and earlier initiation of treatment.

Today we use the diagnostic criteria that were proposed by a team of neurologists led by Professor I. McDonald, revised in 2017. These criteria are not intended for the differential diagnosis of MS but are useful for excluding other possible conditions. The diagnostic algorithm of these criteria is based on the history (number of exacerbations), topical diagnostics (number of lesions in the CNS according to neurological status and topical diagnosis), MRI examination (presence of lesions in different parts of the brain and spinal cord), presence of activity of these lesions according to MRI data (accumulation of contrast agent) and results of cerebrospinal fluid analysis (detection of oligoclonal immunoglobulins of type II or III).

The article presents two clinical cases of patients, in whom MS was suspected, but to confirm the diagnosis it was necessary to conduct all necessary studies and perform a full diagnostic algorithm according to the criteria of McDonald, 2017. After these actions, the diagnosis of MS was confirmed in one patient, and in the other it was excluded.

At the end of the article, information is provided about the prepared revision of the criteria of McDonald, 2017. At the ECTRIMS 2024 congress, new revised criteria were presented, which had the following additions: it was proposed to include the optic nerve as a fifth topography, add two MRI features — the central vein sign (CVS) and the paramagnetic rim lesion (PRL), and include a new diagnostic laboratory marker that has been shown to be accurate for identifying MS — free kappa light chains.

Keywords: multiple sclerosis, McDonald criteria, diagnostic algorithm, demyelinating process, clinical case.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Соколова ЛІ, Довбонос ТА. Розсіяний склероз: сучасний діагностичний алгоритм у клінічній практиці. Український неврологічний журнал. 2025;1:51-56. doi: 10.30978/UNJ2025-1-51.

Sokolova LI, Dovbonos TA. (Multiple sclerosis: a modern diagnostic algorithm in clinical practice). Ukrainian Neurological Journal. 2025;1:51-56. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-51>. Ukrainian.



Т.І. ІЛЛЯШ

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Вербальна алексія — аура тихої мігрені: аналіз клінічного випадку

Наведено сучасні дані про патофізіологічні механізми та клінічні вияви тихої мігрені, за якої в пацієнтів під час нападу після мігренозної аури не з'являється фаза головного болю. На підставі аналізу літературних джерел з'ясовано, що тиха мігрень виявляється в будь-якому віці, але частіше хворіють жінки старшого віку. Її патофізіологія аналогічна такій класичній мігрені. На думку вчених, причиною виникнення аури є хвиля деполаризації мембран нейронів та гліальних клітин кори головного мозку, яка переміщується поверхнею мозку від кори потиличної частки на соматосенсорну та лобно-скроневу ділянки, поєднується з порушенням регіонарного церебрального кровотоку в певному відділі мозку, що призводить до церебральної гіперперфузії та появи різноманітної аури. За даними літератури, у разі тихої мігрені найчастішою виникає офтальмічна аура з позитивними й негативними симптомами, яка є наслідком дисциркуляції в басейні задньої мозкової артерії та зазвичай виявляється гомонічними зоровими розладами без головного болю. Є думка, що тригерами тихої мігрені є ті самі провокаційні чинники, що і в разі класичної мігрені, але пацієнти не завжди їх виявляють або неправильно визначають.

Проаналізовано клінічний випадок нападу тихої мігрені, спровокованого операцією із заміни помутнілого кришталіка правого ока на штучний у пацієнтки старшого віку, яка впродовж 10 років хворіє на мігрень із типовою офтальмічною аурою без головного болю з нетривалими (20 хв), завжди однотипними позитивними симптомами подразнення у вигляді яскравих блискучих зигзагів. З'ясовано, що напад тихої мігрені виник наступного дня після операції, коли поряд зі звичними для пацієнтки ознаками аури з'явилися триваліші негативні симптоми дефекту полів зору та симультанна оптична агнозія у вигляді вербальної алексії. Виявлено, що оперативне втручання на оці стало інтенсивним тригером появи такого незвичного для пацієнтки нападу тихої мігрені.

Ключові слова: тиха мігрень, аура, операція заміни кришталіка ока, вербальна алексія.

Відомо, що основним виявом мігрені є інтенсивний головний біль. Проте існує мігрень і без головного болю. Така мігрень має різні назви — тиха мігрень, ацефалгічна, оптична, антимігренозна, ізольована візуальна, обезголовлена, еквівалент мігрені тощо. У 3-й версії Міжнародної класифікації головного болю тиха мігрень отримала код 1.2.1.2. Типова аура без головного болю [9]. Тиха мігрень — це варіант мігрені, за якого в пацієнтів під час нападу після мігренозної аури не з'являється фаза головного болю. За даними статистики, такий вид хвороби трапляється у 3 % випадків мігрені в жінок та в 1 % — у чоловіків, що хворіють на мігрень [5]. Тиха мігрень виявляється в будь-якому віці, але частіше хворіють жінки старшого віку, тому її ще називають «мігренозним

супроводом похилого віку» [8]. Є думка, що хворі на тиху мігрень у минулому мали напади мігрені з головним болем [7].

Вважають, що мігрень є хронічним нейроваскулярним захворюванням і має генетичну природу [2]. Проте досі точно не встановлено, чому виникають напади. Існує думка, що патофізіологія тихої мігрені аналогічна класичній мігрені, яка є результатом аномальної мозкової активності. Причиною появи аури за наявності мігрені є хвиля деполаризації (збудження) мембран нейронів і гліальних клітин зорової кори головного мозку, після якої відбувається тривале гальмування нейрональної активності в цій ділянці. Під час нападу хвиля кіркової депресії переміщується зі швидкістю 3—5 мм/хв поверхнею головного мозку від

зорової кори потиличної частки до соматосенсорної в тім'яній частці та лобно-скроневої ділянки. Кіркова депресія супроводжується церебральною гіпоперфузією, поєднується з порушенням регіонарного церебрального кровотоку в певній ділянці головного мозку, що спричиняє появу аури певного виду [2]. Деполяризація активує вивільнення вазоактивних нейропептидів, що розширюють судини. Судинні зміни поширюються корою, спричиняючи розвиток симптомів аури. Активуються структури стовбура головного мозку, що призводить до появи додаткових вегетативних симптомів — нудоти, блювання, підвищення чутливості до звуку, світла, запахів. Таким чином, основним виявом тихої мігрени є аура. За наявності такого виду мігрени найчастіше спостерігається офтальмічна аура, яка є наслідком дисциркуляції в басейні задньої мозкової артерії та виявляється зазвичай гомонімними зоровими розладами без головного болю [8].

Вважають, що тригерами тихої мігрени є ті самі екологічні, дієтичні та фізіологічні провокаційні чинники, що і при класичній мігрени. Це зміни погоди, шоколад, напої з кофеїном, ферментовані продукти, стрес, голод, яскраве світло, певні запахи, шум, депривація сну тощо. Однак пацієнти не завжди виявляють тригери, можливо, тому, що з часом вони можуть змінюватись. Описують також високу частоту неправильного визначення хворими тригерів, бо в експерименті лише в невеликій кількості осіб заявлені ними чинники спровокували напад мігрени [6].

Як і класична, тиха мігрень має фазовий характер. За одну-дві доби до початку нападу з'являються вияви продромального періоду. Зазвичай це депресія, втомлюваність, сонливість, роздратування, відчуття скутості в шиї, позіхання, запори, підвищена чутливість до світла та звуків. Наступною, як і в разі класичної мігрени, є стадія аури з позитивними та негативними симптомами. У близько 75 % пацієнтів буває зорова аура [1, 8]. Найтипovішими позитивними симптомами подразнення є зорові розлади — яскраві блискучі лінії, зигзаги у вигляді півмісяця, серпа, обриси. Рідше бувають слухові, соматосенсорні, моторні вияви — шум, дзвін у вухах, печія, біль, парестезії, посмикування, ритмічні рухи. Негативні симптоми — це симптоми випадіння або зниження функцій зору, слуху, інших видів чутливості. З негативних симптомів частіше бувають зорові розлади — транзиторна геміанопсія, двобічні центральні скотоми, втрата зору на одне око, диплопія, тунельний зір. Зазвичай аура триває від 5 до 60 хв [1]. Симптоми аури можуть супроводжуватися запамороченням, нудотою, болем у животі, діареєю, підвищеною чутливістю до світла, звуку, запахів. Характерною для мігренозної аури є динаміка симптомів, що допомагає в диференційній діагностиці, особливо з транзиторною ішемічною атакою. У разі тихої мігрени симптоми аури поступово наростають і поступово зменшуються.

Часто після нападу хворі впродовж кількох годин відчують тяжкість у голові, загальну слабкість, розбитість, може бути легка нудота. Такий стан розцінюють як післядромальний період.

Клінічний випадок

Пацієнтка віком 75 років, лікар, на амбулаторному прийомі в невролога розповіла про випадок нетипового для неї нападу тихої мігрени. Вона впродовж останніх 10 років хворіє на тиху мігрень з типовою офтальмічною аурою із завжди однотипними зоровими розладами у вигляді яскравих блискучих зигзагів, що нагадують півмісяць, серп. Напади з'являються у випадковому порядку, з частотою приблизно один напад на 2—3 міс, інколи безсимптомний інтервал триває 5—6 міс. Тривалість нападів завжди становить 17—20 хв, ніколи не буває головного болю. Короткочасність нападів і відсутність головного болю утримували пацієнтку від профілактичного лікування мігрени. Вона веде щоденник нападів, занотовуючи можливі провокаційні чинники та передвісники. Дотримується загальних рекомендацій для профілактики появи нападів мігрени. Проте їй досі не вдалося визначити тригери. Лише відзначає, що влітку напади бувають частіше, ніж взимку.

Хвора детально описала незвичний для неї напад мігрени без головного болю, спровокований операцією із заміни помутнілого кришталіка правого ока на штучний. Наступного дня після операції в правих половинах полів зору в пацієнтки з'явилася типова для неї офтальмічна аура, що проявлялась гомонімними правобічними зоровими розладами подразнення без головного болю у вигляді блискучих зигзагів, які поступово поширювались і тривали як зазвичай протягом 20 хв. Однак пацієнтка відзначила появу нового симптому — дефекту в правих половинах полів зору у вигляді плями з розмитим зображенням у центрі. Таке порушення зі слів хворої тривало протягом кількох годин, супроводжувалося повторною появою типової зорової аури із блискучими зигзагами. Крім того, з'явилися нові ознаки патології — порушення читання тексту, зокрема вголос. У пацієнтки зберігалося читання окремих букв, але було порушене поєднання впізнаних букв у складі та слова, тобто формування слів. Спонтанна мова зі слів хворої була збережена, але дещо загальмована. Через кілька годин порушення поступово зменшувалося і вранці після сну вже не турбувало. Такий напад більше не повторювався. Протягом наступних місяців виникло кілька звичних для неї нападів тихої мігрени з блискучими зигзагами, які тривали протягом 20 хв і поступово зникали.

Таким чином, після оперативного втручання в пацієнтки, крім позитивних офтальмічних, звичних для неї симптомів подразнення з'явилися негативні симптоми зорової аури, які можна розцінити як симультанну оптичну агнозію у вигляді вербальної

алексії — втрати читання слів і речень. Термін «симультанна агнозія», як порушення зорового гнозису, був впроваджений І. Вольпертом (I. Wolpert) у 1924 р. для опису стану, коли пацієнт розрізняє окремі об'єкти та їхні деталі, але не може встановити зв'язку між ними, коли страждає впізнання, охоплення цілісного процесу, ситуації (з франц. *simultane* — одночасний, з лат. *simul* — одночасно, разом). За наявності оптичної симультанної агнозії хворі не розуміють написане, втрачають здатність читати вголос і про себе, розуміння цифр зазвичай збережене [3].

Симптоматика, яка з'явилась у пацієнтки, свідчить про порушення регіонарного церебрального кровотоку в тім'яно-потиличній ділянці, що відповідає за здатність розуміти написане. Цю зону називають задньою мовною кірковою ділянкою, або центром Дежерина (Joseph Jules Dejerine, 1882), який розташований у нижній тім'яній частці в ділянці кутової звивини поряд із передніми зоровими

відділами потиличної частки домінантної півкулі. Ця ділянка забезпечує читання (як читання вголос, так і розуміння прочитаного). Від центру Дежерина візуальна інформація передається в ділянки Верніке та Брока, які тісно взаємодіють між собою. Так формується розуміння написаних слів, їхнє читання та вимовлення [4].

Висновки

Оперативне втручання на оці стало інтенсивним тригером появи нападу тихої мігрені. Операційний надріз чи дія ультразвуку або, можливо, надто яскраве освітлення ока під час операції спровокували цей напад. Не виключено, що спрацював тригерний вплив усіх зазначених чинників, тому офтальмічна аура виявилась інтенсивними негативними ознаками у вигляді вербальної алексії.

Подальше вивчення ролі провокаційних чинників у появі мігренозних нападів сприятиме уточненню патофізіології мігрени.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Дельва МЮ, Кривчун АМ, Дельва ІІ, Таряник КА. Головний біль у практиці сімейного лікаря: навчальний посібник для лікарів-інтернів, курсантів, практичних лікарів зі спеціальностей «Неврологія» і «Сімейна медицина». Полтава; 2022. 156 с. <https://repository.pdmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/5195db22-6f87-40eb-bb22-bfd0627c1724/content>.
2. Демченко АВ, Аравіцька ДН. Мігрень: особливості фармакотерапевтичного та немедикаментозного превентивного лікування. Міжнародний неврологічний журнал. 2021;17(5):58-66. doi: 10.22141/2224-0713.17.5.2021.238523.
3. Chechlacz M, Rotshtein P, Hansen PC, Riddoch JM, Deb S, Humphreys GW. The neural underpinnings of simultanagnosia: disconnecting the visuospatial attention network. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2012;24(3):718-35. doi: 10.1162/jocn_a_00159.
4. Cohen L. The cerebral anatomy of word reading: From Dejerine to brain imaging. *Revue Neurologique*. 2017;173:S13-S14. doi: 10.1016/j.neurol.2016.12.014.
5. He Y, Li Y, Nie Z. Typical aura without headache: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2015;9:40. doi: 10.1186/s13256-014-0510-7.
6. Hougaard A, Amin FM, Hauge AW, Ashina M, Olesen J. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology*. 2013;80:428-31.
7. Kunkel RS. Migraine aura without headache: benign, but a diagnosis of exclusion. *Cleve Clin J Med*. 2005;72(6):529-34. doi: 10.3949/ccjm.72.6.529.
8. Shah DR, Dilwali S, Friedman DI. Migraine aura without headache [corrected]. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Sep 17;22(11):77. doi: 10.1007/s11916-018-0725-1.
9. The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.

T.I. ILLIASH

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Verbal alexia as an aura of silent migraine: a clinical case analysis

This article presents current insights into the pathophysiological mechanisms and clinical manifestations of silent migraine, a subtype of migraine in which patients experience an aura without the subsequent headache phase. A literature review suggests that silent migraine can occur at any age but is more prevalent in older women. Its pathophysiology closely resembles that of classical migraine. The leading hypothesis proposes that migraine aura arises from a spreading wave of depolarization across neuronal and glial cell membranes in the cerebral cortex. This wave propagates from the occipital cortex to the somatosensory and frontotemporal regions, accompanied by disturbances in regional cerebral blood flow, leading to cerebral hypoperfusion and the development of various aura symptoms. Literature reports indicate that ophthalmic aura is the most common type observed in silent migraine, characterized by both positive and negative visual symptoms. This phenomenon is attributed to circulatory disturbances in the posterior cerebral artery territory and typically presents as homonymous visual field defects without headache. It is believed that silent migraine shares the same provoking factors as classical migraine, but patients may not always recognize or accurately identify these triggers.

This article presents a clinical case of a silent migraine attack triggered by lens replacement surgery in the right eye of an older female patient with cataract. The patient had been experiencing migraine for ten years, consistently presenting with an ophthalmic aura without headache, characterized by brief (20minute), stereotypical positive visual symptoms in the form of bright, shimmering zigzags. The silent migraine attack occurred the day after surgery, during which the patient's usual aura symptoms were accompanied by prolonged negative symptoms, including visual field defects and simultaneous optical agnosia in the form of verbal alexia. The findings suggest that the surgical intervention served as a strong trigger for an atypical silent migraine episode in this patient.

Keywords: silent migraine, aura, lens replacement surgery, verbal alexia.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

// Ілляш ТІ. Вербальна алексія — аура тихої мігрені: аналіз клінічного випадку. Український неврологічний журнал. 2025;1:57-60. doi: 10.30978/UNJ2025-1-57.

// Illash TI. (Verbal alexia as an aura of silent migraine: a clinical case analysis). Ukrainian Neurological Journal. 2025;1:57-60. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-57>. Ukrainian.

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

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

Статті публікуються українською або англійською мовою.

Авторський оригінал подають в електронному вигляді. Рукопис має містити:

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

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

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

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

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

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

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

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

основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рекламні матеріали в журналі відповідно до Законів України «Про медіа», «Про рекламу» ідентифікуються та відокремлюються від іншої інформації з використанням слова «реклама». За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Статті надсилати на адресу: vitol3@gmail.com

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

Контакти: 096-70-21-152. E-mail: vitol3@gmail.com.

Кількість реклами становить близько десяти відсотків від загального обсягу видання.

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Назва статті _____

Автори статті _____

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

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

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

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

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

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

Автори (Ліцензіари):

(прізвища та підписи)

Дата _____