

Харківська медична академія післядипломної освіти  
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ  
НЕВРОЛОГІЧНИЙ  
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL  
NEUROLOGICAL  
JOURNAL**

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал**

**Заснований у листопаді 2004 року**

**Періодичність виходу: 8 разів на рік**

**Том 17, № 3, 2021**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI





**МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ**  
**INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL**  
**МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal

**Том 17, № 3, 2021**

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

*Specialized reviewed  
practical scientific journal*



Співзасновники: Харківська медична академія післядипломної освіти, Донецький національний медичний університет, Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Куприненко Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передплати:

info@mif-ua.com,  
тел. +38 (044) 223-27-42,  
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами й інформації  
про лікарські препарати:

reclama@mif-ua.com  
office@zaslavsky.kiev.ua  
pavel89karpinskiy@gmail.com  
v\_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 26.11.2020 № 1471. Категорія Б.

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet вченою радою Харківської медичної академії післядипломної освіти, протокол № 4 від 28.04.2021 р.

Українською та англійською мовами

Свідцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації  
КВ № 21281-11081 ПР. Видано Державною реєстраційною службою України  
26.03.2015 р.

Формат 60х84/8. Ум. друк. арк. 8,84.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2021-inj-121.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Ukraine, 04107, Kyiv, PO Box 74

Tel./fax: +38(044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)

www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

**Головний редактор**

**Володимир Іванович СМОЛАНКА**

**Перший заступник головного редактора**

**Станіслав Костянтинівич ЄВТУШЕНКО**

**Редакційна колегія**

**Бучакчийська Н.М.** (Запоріжжя, Україна)

**Волошин П.В.** (Харків, Україна)

**Волошина Н.П.** (Харків, Україна)

**Григорова І.А.** (Харків, Україна)

**Головченко Ю.І.** (Київ, Україна)

**Дельва М.Ю.** (Полтава, Україна)

**Дзяк Л.А.** (Дніпро, Україна)

**Дубенко А.Є.** (Харків, Україна)

**Дубенко О.Є.** (Харків, Україна)

**Зозуля І.С.** (Київ, Україна)

**Карабань І.М.** (Київ, Україна)

**Кирилова Л.Г.** (Київ, Україна)

**Козьолкін О.А.** (Запоріжжя, Україна)

**Кузнецов В.В.** (Київ, Україна)

**Літовченко Т.А.** (Харків, Україна)

**Мальцев Д.В.** (Київ, Україна)

**Мартинюк В.Ю.** (Київ, Україна)

**Мищенко Т.С.** (Харків, Україна) —  
**заступник головного редактора**

**Морозова О.Г.** (Харків, Україна)

**Московко С.П.** (Вінниця, Україна)

**Негрич Т.І.** (Львів, Україна)

**Пашковський В.М.** (Чернівці, Україна)

**Поліщук М.Є.** (Київ, Україна)

**Сіделковський О.Л.** (Київ, Україна)

**Стоянов О.М.** (Одеса, Україна)

**Трінус К.Ф.** (Київ, Україна)

**Фартушна О.Є.** (Київ, Україна)

**Цимбалюк В.І.** (Київ, Україна)

**Шкробот С.І.** (Тернопіль, Україна)

**Гайнетдінова Д.Д.** (Казань, РФ)

**Євстигнєєв В.В.** (Мінськ, Білорусь)

**Пономарьов В.В.** (Мінськ, Білорусь)

**Скоромець О.А.** (Санкт-Петербург, РФ)

**Столяров І.Д.** (Санкт-Петербург, РФ)

**Шалькевич Л.В.** (Мінськ, Білорусь)

**Curatolo Paolo, MD** (Italy)

**Dafin F. Muresanu** (Romania)

**Dulak Oliver, MD, PhD** (France)

**Eeg Olofsson Orvar, MD, PhD** (Sweden)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних назв та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2021  
© Донецький національний медичний університет, 2021  
© Заславський О.Ю., 2021

## Зміст

### Оригінальні дослідження

- Kemal Karataş, Hüseyin Tan, Şenay Güven Baysal*  
Clinical, neuroimaging and developmental outcomes of West syndrome .....5

- Палагута Г.В.*  
Клініко-патологічні, візуалізаційні й генетичні характеристики пацієнтів із прогресуючими м'язовими дистрофіями .....34

### Практикуючому неврологу

- Копчак О.О.*  
Особливості когнітивних порушень при COVID-19 .....12

- Дубенко А.Є., Набока М.В.*  
Менеджмент симптоматичної епілепсії після оперативного втручання у зв'язку з фармакорезистентністю .....18

- Востротін О.В., Літовченко Т.А., Войтюк А.О.*  
Складнощі нейропсихологічної діагностики синдрому неглекту в рамках менеджменту пацієнтів з ішемічним інсультом .....25

## Contents

### Original Researches

- Kemal Karataş, Hüseyin Tan, Şenay Güven Baysal*  
Синдром Веста: клінічні, нейровізуалізаційні симптоми та показники розвитку .....5

- H.V. Palahuta*  
Clinical, pathological, imaging, and genetic characteristics of patients with progressive muscular dystrophies .....34

### To Practicing Neurologist

- O.O. Kopchak*  
Features of cognitive disorders in COVID-19 .....12

- A.Ye. Dubenko, M.V. Naboka*  
Management of symptomatic epilepsy after surgery due to drug resistance .....18

- Oleksandr Vostrotin, Tetyana Litovchenko, Anna Voitiuk*  
Difficulties of neuropsychological diagnosis of unilateral neglect in the management of patients with ischemic stroke .....25

<i>Карабань І.М.</i>	<i>I.M. Karaban</i>
Праміпексол пролонгованого вивільнення — нові можливості тривалої дофамінергічної стимуляції при хворобі Паркінсона .....29	Pramipexole extended release: new options for continuous dopaminergic stimulation in Parkinson’s disease .....29

---

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.3.2021.231566>Kemal Karataş<sup>1</sup>, Hüseyin Tan<sup>2</sup>, Şenay Güven Baysal<sup>3</sup><sup>1</sup>Manisa City Hospital, Manisa, Turkey<sup>2</sup>Ataturk University, Department of Pediatric Neurology, Erzurum, Turkey<sup>3</sup>İnönü University, Department of Developmental Behavioral Pediatrics, Malatya, Turkey

## Clinical, neuroimaging and developmental outcomes of West syndrome

**Abstract. Background.** West syndrome is characterized by a hirsarrhythmia pattern on electroencephalography, spasm type seizures, and psychomotor regression triad. In this study, we aimed to document demographic characteristics, clinical and laboratory findings, treatment responses, neurodevelopmental outcomes, and risk factors developed during long-term follow-up with the diagnosis of West syndrome. **Materials and methods.** The study included patients who were diagnosed with West syndrome between July 2011 and December 2012 in the Department of Pediatric Neurology of Atatürk University. The following data were collected from each patient's history. Systemic and neurological examinations, cerebral imaging, and electroencephalography were reviewed. Biochemical tests were performed from laboratory tests. The development of each child was assessed using the Denver 2 developmental screening test, the Ankara Developmental Screening Inventory test. **Results.** The ratio of male/female of our patients was found 2,28/1 and the mean age of the referral was  $8.62 \pm 7.20$  months (median: 8.0). 59 (85.51 %) of the patients were in the symptomatic group and 10 (14.49 %) were in the idiopathic group. The most common factors in the symptomatic group were anomalies of the congenital central nervous system (45.7 %) and hypoxic-ischemic encephalopathy (28.8 %). There was a significant difference between the idiopathic and symptomatic groups in terms of relapse rates, radiological findings, and prognosis rates ( $p: 0.035/p < 0.001/p < 0.001$ ). Relapse was detected in 43,5 % of the patients. While 83 % of patients treated with adrenocorticotrophic hormone, treatment was responded to, 17 % had resistant seizures. There was no statistically significant difference between the treatment responses with adrenocorticotrophic hormone and other treatments ( $p = 0.093$ ). 46 of 55 children (83.6 %) were found to be a developmental delay. **Conclusions.** Early diagnosis and treatment, the provision of appropriate and convenient treatment in the West syndrome can make a positive contribution to prognosis according to etiology.

**Keywords:** West syndrome; infantile spasms; developmental delay; epilepsy

### Introduction

West syndrome (WS) is characterized by a hirsarrhythmia pattern on electroencephalography (EEG), spasm type seizures, and psychomotor regression triad and it is the most common "catastrophic" childhood epileptic syndrome in infancy [1, 2]. The incidence of WS is estimated at 2–5/10.000 newborns, with a preference for males [3, 4]. Spasms occur in 90 % of patients in the first year, most commonly between 4 and 7 months [1]. WS can be replaced by other resistant epileptic syndromes in most patients [5].

In the beginning, infantile spasms were classified as idiopathic, cryptogenic, and symptomatic based on clinical

assessment. West syndrome is classified as idiopathic when no etiological cause is identified, cryptogenic when a possible etiology is suspected but not identified, and symptomatic group when a definite etiology is detected. Idiopathic epilepsies, on the other hand, are generally based on a genetic predisposition of unknown etiology and generally good prognosis. [5]. The ILAE Commission on Classification and Terminology substituted genetic, structural, metabolic, and unknown aetiologies for "cryptogenic" and "symptomatic" in 2010 [6].

Although there is no definitive evidence for a standard treatment protocol for West syndrome, the effectiveness of

three drugs has so far been proven; corticotropin (ACTH), vigabatrin, and corticosteroid. The first choice is adrenocorticotrophic hormone (ACTH) or oral steroids, and the second choice is vigabatrin or other antiepileptic drugs. In cases resistant to these three drugs used as the first choice, pyridoxine phosphate, valproic acid, topiramate, clobazam, zonisamide, levetiracetam, the ketogenic diet can be added to the treatment [7–9].

**The purpose** of this study is to document demographic characteristics, clinical and laboratory findings, treatment responses, neurodevelopmental outcomes, and risk factors developed during long-term follow-up with the diagnosis of WS.

## Materials and methods

Patients who were diagnosed with WS between July 2011 and December 2012 were included in the study. Ethical approval has been obtained for the use of file information. The following data were collected from each patient: ages, gender, findings associated with spasms, seizure frequency, duration of follow-up, prenatal, natal, and postnatal stories, family history. Systemic and neurological examinations, cerebral imaging (brain magnetic resonance imaging (MRI) and/or computed tomography (CT) and laboratory findings, and EEG were reviewed. Biochemical tests (uric acid, creatine kinase, blood urea nitrogen, creatinine, thyroid hormones, serum ammonia, lactate) were performed from laboratory tests.

The development of each child was assessed using the Denver 2 developmental screening test, the Ankara Developmental Screening Inventory test. Following the onset of spasms, follow-up types, neurological examination, developmental tests, applied treatments, and side effects and neurological sequelae were recorded. Age at onset of spasms are classified: early-onset: < 3 months (adjusted age for premature), classical onset: 3 months to 12 months, late-onset: 12 months and later.

### Etiological classification

The patients are divided into two groups according to a definable cause: the symptomatic group and the idiopathic group. The patient's head circumference measurements were assessed according to age and gender. The time between the start of treatment and the delay of treatment was recorded. The time between the first observation of the spasms and the beginning of the treatment was considered as early if it is lower than 2 months and as late if it is more than 2 months.

**Treatments.** Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), vigabatrin (VGB), and corticosteroids are the first-line treatments for WS. Synthetic ACTH preparation (synacthen depot® ampoule) was administered 0.5 mg twice a week for younger than 12 months or under 10 kg; 1 mg twice a week for older than 12 months or more than 10 kg, intramuscularly for 12 weeks. Vigabatrin (75–100 mg/kg/day) was started for those who were unable to respond and who had tuberous sclerosis in the etiology. When side effects of ACTH treatment resulted in hypertension, infection, hyperglycemia, ACTH was discontinued and continued treatment with clonazepam. In cases of resistant hypertension, frequent recurrent

infections, ACTH therapy was discontinued and vigabatrin therapy was started. Treatment response was evaluated by clinical and EEG findings.

**Clinical response.** Spasms were defined as disappearance within 14 days of initiation of treatment and not to repeat spasms at least 28 days after the last spasm.

**EEG response.** The EEG took approximately 4 weeks after treatment; was defined as complete disappearance of hypsarrhythmia, followed by any spasm period seen as a cluster after the recovery of the spasms, and observation of vague spasms accompanied by EEG changes. The prognosis of the patients was evaluated according to their seizure, motor, and cognitive/neuromotor developmental status after at least 12 months of follow-up. The absence of seizures during the last 6 months, the ability to have motor skills, and developmental characteristics consistent with the patient's age, was evaluated as a good prognosis.

## Statistical analysis

SPSS for Windows 21 package program was used for statistical analysis of the data. Mean  $\pm$  standard deviation for data with appropriate distribution in the study and median (minimum-maximum) for data with inadequate distribution were specified. The chi-square test was used for the comparison, the t-test was used for the independent samples, and Pearson correlation analysis was used for the correlations. A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

### Clinical and demographic profile

A total of 69 children were screened. Forty-eight (69.6 %) were male and twenty-one (30.4 %) were female. The mean age of the referral was  $8.62 \pm 7.20$  months (median — 8.0). Fifty-six children (81.6 %) were delivered at term. Eighteen children (26.1 %) were small for gestational age. Table 1 summarizes the features of our cases.

**Table 1. Demographic characteristics of patients with West syndrome**

Total, n (%)	69 (100)
Female, n (%)	21 (30.4)
Male, n (%)	48 (69.6)
Age of onset of seizures in months, Mean $\pm$ SD	$6.8 \pm 4.9$
Referral age, month, Mean $\pm$ SD	$8.62 \pm 7.20$
The time until starting treatment in month, Mean $\pm$ SD	$3.90 \pm 6.09$

**Note: SD — standard deviation.**

**Seizure profile at onset.** The average age at seizure onset was  $6.8 \pm 4.9$  months. The mean time between the onset of seizures and the initiation of treatment was  $3.90 \pm 6.09$  months (table 1). West syndrome seizures appeared as a single or cluster. It was observed that 27.5 % (19/69) of the patients presented as single seizures and 72.5 % (50/69) of them cluster seizures. Spasm count was at least 2/day and at most 35/day. 43 patients (62.3 %) had flexor, 19 patients (27.5 %) mixed, and 6 patients (8.7 %) had extensor-type

spasms. In most patients, seizures were seen while waking up or awake (table 2).

**Neuroimaging profile.** While symptomatic causes were considered in 60 % of cases before cranial imaging, an increase was observed in the number of symptomatic cases with cranial imaging. Cranial imaging studies were performed at least once in all the patients. 55 (80 %) patients had MRI and others had CT. While pathology was detected

in 52 (75 %) of them, imaging was normal in 17 patients (24.6 %). The cranial imaging findings of the patients are shown in table 3.

Mean EEG recovery time was  $1.17 \pm 1.43$  months in the symptomatic group and  $2.00 \pm 2.88$  months in the idiopathic group. There was no significant difference between idiopathic and symptomatic groups in terms of incidence of EEG types ( $p = 0.308$ ).

**Table 2. Seizure characteristics of patients with West syndrome**

Number of seizures	n = 69	%
Per day 1–5 seizures	37	53.6
In a day > 5 seizures	13	18.8
One intermittent seizure	19	27.5
<b>Seizure type</b>		
Flexor	43	62.3
Extensor	6	8.7
Mixed	19	27.5
Other types spasms	1	1.4
<b>Seizure features</b>		
Awake	25	36.2
In sleep	5	7.2
While about to wake up	28	40.6
Awake + in sleep	11	15.9

**Table 3. Cranial imaging findings of patients**

Indicator	n = 69	%
Normal	17	24.6
Cortical atrophy	12	17.4
Subdural effusion	5	7.2
Delay in myelination	4	5.8
Lissencephaly	4	5.8
Cystic encephalomalacia	4	5.8
Periventricular leukomalacia	3	4.3
Secondary changes in hypoglycemia	2	2.9
Subdural hygroma	2	2.9
Arachnoid cyst	2	2.9
Cerebral, lacuner infarct	2	2.9
Previous intracranial hemorrhage	2	2.9
Band heterotopia	1	1.4
Corpus callosum agenesis	1	1.4
Corpus callosum disgenesis	1	1.4
Cortical tuber	1	1.4
Dysmyelinating disorder	1	1.4
Basal ganglion lesions	1	1.4
Hypoxic ischemic encephalopathy	1	1.4
Cerebral edema	1	1.4
Chiari malformation	1	1.4
Hydrosefalia	1	1.4

**Notes:** CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging.



## Etiology

59 (85.51 %) of the patients were in the symptomatic group and 10 (14.49 %) were in the idiopathic group. Congenital CNS malformations (45.7 %) and sequential HIE (28.8 %) were the most frequent causes in the symptomatic group (table 4). There was a significant difference between the idiopathic and symptomatic groups in terms of relapse rates, radiological findings, and prognosis rates ( $p: 0.035/p < 0.001/p < 0.001$ ). In the idiopathic group, the prognosis was better, relapse rates were low, and radiological findings were less. The prognosis was better in the advanced EEG findings group ( $p < 0.001$ ). There was no difference between idiopathic and symptomatic groups in terms of seizure type distribution ( $p: 0.721$ ).

**Table 4. Etiological causes of patients in West syndrome**

Etiology	n = 59	%
HIE sequelae	17	28.80
CNS malformations	27	45.7
Intracranial hemorrhage, effusion	7	11.8
CNS infections	6	10.16
Perinatal factors	6	10.16
Neurocutaneous diseases	3	5.08
Congenital infections	3	5.08
Bilirubin encephalopathy	2	3.38
Intracranial cyst, tumor (glial tumor)	2	3.38
Cerebral damage secondary to hypoglycemia	2	3.38

**Notes:** HF — hypoxic ischemic encephalopathy; CNS — central nervous system.

## Treatment profile

Before the onset of ACTH therapy, 52 % of patients used antiepileptic drugs, the most frequent was phenobarbital (26.1 %). While 83 % of patients treated with ACTH, treatment was responded, 17 % had resistant seizures. In 64 patients treated with ACTH, side effects developed in various clinical forms. The most common side effect was restlessness. There was no statistically significant difference between the treatment responses with ACTH and other treatments ( $p = 0.093$ ).

Early response was assessed as partial or complete loss of seizures after ACTH treatment at 1 week. 44 patients (63.8 %) had an early response to ACTH treatment. The prognosis was much better in the patients that started an early treatment ( $p < 0.001$ ). Relapse was found in 43.5 % of patients after treatment. Clinical response to ACTH treatment was found to be effective regardless of etiology.

## Developmental outcomes

55 children were assessed using the Denver 2 developmental screening test, the Ankara Developmental Screening Inventory test [10, 11].

Denver II consists of 134 items evaluating four developmental areas: personal-social, fine motor-adaptive, lan-

guage, and gross motor. After calculating the age of the child, it is seen what skills the child should be able to draw by drawing the age line, the tester evaluates the compliance of the child's development with the age.

Ankara Developmental Screening Inventory test provides an opportunity to identify developmental delay and to recognize the developmentally at-risk babies and children at an early stage and take early interventions. It consists of 154 questions asked to primary caregivers about the development of children. For the other patients for whom these tests could not be performed, clinical observations and family information were used. In our study, 46 (83.6 %) were found to be a developmental delay.

## Discussion

A comprehensive clinical evaluation, EEG evaluation, cranial MRI, and genetic and metabolic tests aid early diagnosis. In 277 incidence series of Lombroso [12], the incidence of WS cases with an onset age of 12 months or more was reported as 10 %. Consistent with the literature, the rate of spasms that started after 12 months in our study was 12.5 % and the age of onset of WS was between 3 months and 12 months in 67.9 % of the patients. In our study, patients applied to a health center after an average of 3.9 months after the spasms started. In developed countries, the time from the onset of spasms to diagnosis is reported between 1 and 1.5 months [13–15], while in developing countries this time can be extended to 7.9 months [16]. In our study the percentage of males was 69.56 % and the male: female ratio was 2.28 : 1. As reported in our literature, WS is reported to be more frequent in males [5, 16, 17].

In WS, the difference between the symptomatic and idiopathic groups is of practical importance. This classification helps to predict prognosis. Patients in the idiopathic group respond very well to treatment and their prognosis is much better. In our study, the symptomatic group rate was higher (85.51 %). Congenital CNS malformations (45.7 %) and sequential HIE/perinatal asphyxia (28.8 %) were the most frequent causes in our study. While perinatal asphyxia is the most common cause in developing countries, prenatal causes such as cortical malformation, neurocutaneous diseases, genetic-metabolic diseases occur in developed countries. The most common risk factor is perinatal asphyxia in our study. In Gupta et al study, asphyxia and other adverse perinatal events are the most common causes [18]. Perhaps this will change with the improvement of prenatal services, institutional distribution, guidance system, and perinatal care [19].

Seizures may be hardly noticeable in the form of a slight shake, or in the form of a tonic contraction that can last for 10 seconds following a rapid spike of 1–2 seconds [2]. Sometimes there is no tonic phase seen afterward. As the number of seizures can be 1–2 per day, the number of seizures can be up to 100. The duration of seizure clusters may vary from 1 minute to 10 minutes. In our cases, flexor spasm was observed in 62 % of the patients, extensor spasms were seen in 8.7 % and mixed type spasms were observed in 27.5 % of the patients. In the study of Yilmaz et al. [17] studied 79 % of patients with flexor spasms that is similar to our study.



One of the diagnostic parameters of WS is hypsarrhythmia in the EEG. In our study, there was 43.6 % classic hypsarrhythmia and 11.6 % modified hypsarrhythmia in EEG. EEG findings were consistent with the literature [20]. We observed hypsarrhythmia or modified hypsarrhythmia in EEG (respectively 81.3, 83.3 %) in the symptomatic group. In some idiopathic cases in the literature, the first EEG may be normal or borderline abnormal. In this case, the EEG is required to be withdrawn after 7–10 days [1]. The higher incidence of EEG pathology in the symptomatic group may be associated with the late manifestation of EEG findings in idiopathic cases. We observed 40 % of other seizure types in our study. The most common was myoclonic seizures of the newborn period with 20.3 %. The most common abnormal neurological examination findings were tonus changes, mental retardation, increased deep tendon reflexes, and spasticity. The cerebral palsy rate was 47.3 % at admission. The literature has also been reported between 44 and 67 % [17, 18].

Imaging studies have significantly contributed to the etiology of WS. Abnormal imaging findings are associated with 80 % of WS patients. In literature, cerebral atrophy is the most commonly identified, whereas our study rate was 74.6 % similar to the literature. As is known, the prognosis in the symptomatic group is poor. Structural cerebral anomalies have been reported to significantly affect the prognosis adversely [21]. It is not surprising that the prognosis is poor in this group since the presence of abnormal neurological findings indicates that the cases are symptomatic. Tuberous sclerosis and epilepsy are frequently encountered in studies related to etiology [22]. In our study, tuberous sclerosis was seen in 3.89 %.

Seizures in WS are generally resistant to antiepileptic drugs. The most important cause of the difficulties in treatment is the differences in etiology. ACTH is the best medication proven in treatment. Vigabatrin is preferred in cases with tuberous sclerosis and in cases where ACTH is unresponsive [8]. Lux et al. received treatment response in 76 % of patients receiving ACTH [2]. Hrachovy et al. reported that 75 % of patients using ACTH received a response within the first 2 weeks and relapsed in 31 % of long-term follow-up [23]. In our study, the response rate was 83 % and the relapse rate was 40 %. 63.8 % of the patients had an early response to ACTH treatment. In our study, we found that there was no significant difference in response to ACTH and vigabatrin treatment modalities ( $p > 0.05$ ) as in the study of Ibrahim et al. [24].

Idiopathic and symptomatic groups had similar responses to ACTH treatment. In both groups, spasms were diminished or disappeared at similar rates. In our study, the rate of response to treatment was high at the early onset of ACTH treatment. Partikian and Mitchell reported that 159 WS patients who were followed for at least one year were seen resistant epilepsy in 53.2 % [25]. In our study, it was 49.2 % were seen as resistant to epilepsy. Koo et al. found that the rates of conversion to neurological sequelae and other epilepsy in the cryptogenic group were lower than in the symptomatic group [26]. In our study, the symptomatic group prognosis (resistant epilepsy recurrence, psychomo-

tor retardation, neurological deficit) and relapse rates were significantly higher than in the idiopathic group ( $p < 0.001/p = 0.035/p < 0.001$ ). The epileptic prognosis was worse in relapsed patients after treatment ( $p = 0.029$ ). The treatment response did not have any effect on relapse and epileptic transformation.

Hrachovy and Glaze [27] reported that spasms were accompanied by autonomic and non-spasm findings at varying rates. In our study, 42 % of the patients had abnormal eye movements and 34.8 % of the patients had pre-seizure tremors; were the most common accompanying symptoms.

46 of 55 children (83.6 %) had developmental delay. Consistent with our study, Gupta et al. found that 90.1 % of children had a developmental delay [18]. In the study of Yilmaz et al. With 269 patients, the developmental prognosis of the cases was assessed by Ankara Developmental Screening Inventory; It was shown that 40 (19 %) patients had borderline, 91 patients (42 %) had mild/moderate delay and 57 patients (28 %) had severe development delay [28]. The presence of developmental delay at first admission in WS is a poor prognostic criterion. Developmental delay is more prominent in those with a young onset age of spasm. In our study, intellectual disability was detected in 54.2 % of patients in the symptomatic group in which ACTH treatment was started early and in 74.2 % of those who were late in the treatment. In a study of Nasiri et al., 67 patients with WS was associated with poor neurodevelopmental outcome. Most developmental delays have also been shown to be due to the presence of symptomatic WS and resistant seizures [29]. Singhi and Ray reported 46.7 % cerebral palsy in the 165 WS patients [30]. The incidence of cerebral palsy in our study was 37.2 % in cases with neurological sequelae. This difference may be since our records are not well maintained, especially in terms of cerebral palsy.

## Conclusions

As a result, WS not only causes resistant seizures but also causes severe neurological sequelae affecting the mental, motor, psychological and sensory development of patients. Spasms can cause more damage to the developing central nervous system. Treatment can reduce psychomotor regression. However, there is currently no optimal treatment for WS. Optimal treatment should be done with at least current treatment protocols. For this reason, early diagnosis, appropriate and adequate treatment may be a positive contribution to the prognosis. Early control of spasms has a positive effect on intellectual development.

## References

1. Alonzo R.D., Rigante D., Mencaroni E., Esposito S. *West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. Clin. Drug. Investig.* 2018. 38. 113-124.
2. Lux A.L., Osborne J.P. *A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. Epilepsia.* 2004. 45. 1416-1428.

3. Wilmshurst J.M., Ibekwe R.C., O'Callaghan F.J.K. Epileptic spasms — 175 years on: trying to teach and old dog new tricks. *Seizure*. 2017. 44. 81-86.
4. Brna P.M., Gordon K.E., Dooley J.M., Wood E.P. The epidemiology of infantile spasms. *Can. J. Neurol. Sci.* 2001. 28. 309-312.
5. Pellock J.M., Hrachovy R., Shinnar S. et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia*. 2010. 51. 2175-2189.
6. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., Cross J.H., Van Emde Boas W. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology 2005–2009. *Epilepsia*. 2010. 51. 676-685.
7. Wirrell E.C. et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the national Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 2015. 56(4). 617-625.
8. Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience. *Ital. J. Pediatr.* 2010, Feb 8. 36. 15.
9. Kossoff E.H., Hedderick E.F., Turner Z., Freeman J.M. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia*. 2008. 49. 1504-1509.
10. Yalaz K., Epir S. The Denver Developmental Screening Test: normative data for Ankara children. *Turk. J. Pediatr.* 1983. 25. 245-258.
11. Savaşır I., Sezgin N., Erol N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (Ankara Developmental Screening Inventory). 2<sup>nd</sup> ed. Ankara: Türk Psikologlar Derneği (Turkish Psychological Association), 1993.
12. Lombroso C.T. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic consideration. *Epilepsia*. 1983. 24. 135-158.
13. Zhu X., Chen O., Zhang D. et al. A prospective study on the treatment of infantile spasms with first-line topiramate followed by low-dose ACTH. *Epilepsy Res.* 2011. 93. 149-154.
14. Lagae L., Verhelst H., Ceulemans B. et al. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality. A multicentre follow up study. *Seizure*. 2010. 19. 159-164.
15. Cohen-Sadan S., Kramer U., Ben-Zeev B. et al. Multicenter long-term follow-up of children with idiopathic West syndrome: ACTH versus vigabatrin. *Eur. J. Neurol.* 2009. 16. 482-487.
16. Kaushik J.S., Patra B., Sharma S. et al. Clinical spectrum and treatment outcome of West Syndrome in children from Northern India. *Seizure*. 2013. 22. 617-621.
17. Yılmaz Ü., Özdemir R. West syndrome: Clinical features and short-term prognosis. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2014. 5(1). 86-92.
18. Gupta J., Sharma S., Mukherjee S.B., Jain P., Aneja S. Neuro-developmental and epilepsy outcomes of children with west syndrome: A cross-sectional study from North India. 2020.
19. Osborne J.P., Lux A.L., Edwards S.W. et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*. 2010. 51. 2168-2174.
20. Shields W.D. Infantile Spasms: Little Seizures, Big Consequences. *Epilepsy Curr*. 2006. 6. 63-69.
21. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev.* 2001. 23. 539-541.
22. Chandra P.S., Salamon N., Nguyen S.T. et al. Infantile spasm-associated microcephaly in tuberous sclerosis complex and cortical dysplasia. *Neurology*. 2007. 68. 438-445.
23. Hrachovy R.A., Frost J.D. Jr. Severe encephalopathic epilepsy infants: infantile spasms (West syndrome). In: Pellock J.M., Bourgeois B.F.D., Dodson W.E., editors. *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Demos, 2008. 249-268.
24. Ibrahim S., Gulab S., Ishaque S., Saleem T. Clinical profile and treatment of infantile spasms using vigabatrin and ACTH — a developing country perspective. *BMC Pediatrics*. 2010. 10. 1.
25. Partikian A., Mitchell W.G. Mayor adverse events associated with treatment of Infantile spasms. *J. Child Neurol.* 2007. 22. 1360-1366.
26. Koo B., Hwang P.A., Logan W.J. Infantile spasms: outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. *Neurology*. 1993 Nov. 43(11). 2322-2327.
27. Hrachovy R.A., Glaze D.G., Frost J.D. Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia*. 1991. 32. 212-214.
28. Yılmaz S., Tekgul H., Serdaroglu G., Akçay A., Gokben S. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurologica Belgica*. 2016. 116. 519-527.
29. Nasiri J., Kachuei M., Kermani R., Samaninobandegani Z. Neurodevelopmental outcomes of the West syndrome in pediatric patients: The first report from the Middle-East. *Res. Dev. Disabil.* 2019. 89. 114-119. doi: 10.1016/j.ridd.2019.03.010.
30. Singhi P., Ray M. Profile of West syndrome in North Indian children. *Brain Dev.* 2005 Mar. 27(2). 135-140.

Received 01.04.2021

Revised 09.04.2021

Accepted 16.04.2021 ■

**Information about authors**Kemal Karataş, Dr., Manisa City Hospital, Manisa, Turkey; e-mail: kkaratas59@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6725-1195>.Hüseyin Tan, Prof., Dr., Atatürk University Department of Pediatric Neurology, Erzurum, Turkey; e-mail: huseyin\_tan@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3331-1828>.Şenay Güven Baysal, Dr., İnönü University, Department of Developmental Behavioral Pediatrics, Malatya, Turkey; e-mail: senay177@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-5454-923X>.**Conflicts of interest.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.**Information on funding.** No financial support was received from any institution or person for our study. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Atatürk University (date: 16.04.2013, № 7).**Information on contribution of each author:** Karataş K.: concept, design, literature search, data analysis, statistical analysis, manuscript editing of study; Tan H.: concept, design and manuscript review of the study; Güven Baysal Ş.: concept, design, literature search, data analysis, statistical analysis, manuscript editing of study.

Kemal Karataş<sup>1</sup>, Hüseyin Tan<sup>2</sup>, Şenay Güven Baysal<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Міська лікарня м. Маніса, м. Маніса, Туреччина

<sup>2</sup>Університет ім. Ататюрка, кафедра дитячої неврології, м. Ерзурум, Туреччина

<sup>3</sup>Університет Іньоню, кафедра поведінкового розвитку в дітей, м. Малатья, Туреччина

### Синдром Веста: клінічні, нейровізуалізаційні симптоми та показники розвитку

**Резюме. Актуальність.** Синдром Веста характеризується картиною гіпсаритмії на електроенцефалографії, судомами спазмового типу і тріадою психомоторної регресії. **Метою** цього дослідження було визначення демографічних характеристик, клінічних та лабораторних показників, відповіді на лікування, впливу на формування нервової системи та факторів ризику, що розвинулися протягом тривалого спостереження пацієнтів із діагнозом синдрому Веста. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені пацієнти, у яких був діагностований синдром Веста в період з липня 2011 року по грудень 2012 року на кафедрі дитячої неврології університету Ататюрка. З анамнезу кожного пацієнта були зібрані наступні дані. Були розглянуті показники загального та неврологічного досліджень, церебральної томографії та електроенцефалографії. Біохімічні аналізи проводилися за результатами лабораторних досліджень. Розвиток кожної дитини оцінювався за допомогою тесту для скринінгу на розвиток Denver 2, тесту для контролю та скринінгу розвитку Ankara. **Результати.** Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед наших пацієнтів становило 2,28 : 1, а середній вік ста-

новив  $8,62 \pm 7,20$  місяця (медіана: 8,0). 59 (85,51 %) пацієнтів були в симптоматичній групі й 10 (14,49 %) — у групі з ідіопатичним генезом захворювання. Найбільш частими факторами в симптоматичній групі були вроджені аномалії центральної нервової системи (45,7 %) і гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (28,8 %). Спостерігалася вірогідна різниця між ідіопатичною та симптоматичною групами за частотою рецидивів, рентгенологічними даними та прогнозом ( $p = 0,035/p < 0,001/p < 0,001$ ). Рецидив спостерігався в 43,5 % хворих. Серед пацієнтів, які отримували адренкортикотропний гормон, 83 % особи відповіли на лікування, у 17 % реєстрували резистентні судоми. Статистично значущої різниці між відповідями на лікування адренкортикотропним гормоном та іншими методами лікування не було ( $p = 0,093$ ). У 46 з 55 дітей (83,6 %) була виявлена затримка розвитку. **Висновки.** Рання діагностика і лікування, надання належного й зручного лікування при синдромі Веста можуть чинити сприятливий вплив на прогноз залежно від етіології. **Ключові слова:** синдром Веста; інфантильні спазми; затримка розвитку; епілепсія

УДК 616.988:578.834+616.89-008.45

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.3.2021.231569>

Копчак О.О.

ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

## Особливості когнітивних порушень при COVID-19

**Резюме.** У статті детально висвітлені патогенетичні механізми розвитку когнітивних порушень у хворих на COVID-19, описані особливості когнітивної дисфункції залежно від періоду й тяжкості захворювання, вираженості гіпоксії, застосування штучної вентиляції легенів. Зазначено, що розуміння патогенетичних аспектів, що лежать в основі розвитку когнітивних порушень у пацієнтів, які перенесли COVID-19, є надзвичайно важливим для їх адекватної корекції. Наголошено на доцільності застосування чутливих інструментів когнітивного тестування для моніторингу результатів функціонального відновлення хворих на COVID-19; на необхідності проведення оцінки довгострокового впливу SARS-CoV-2 на когнітивні функції в пацієнтів з COVID-19. Розглянуто місце препаратів з мембраностабілізуючими, нейропротекторними й антиоксидантними властивостями й наведено патогенетичне обґрунтування доцільності їх застосування для лікування когнітивних порушень при COVID-19.

**Ключові слова:** когнітивні порушення; COVID-19; патогенез; клініка; діагностика; лікування

Пандемія COVID-19 справила надзвичайно потужний вплив на систему охорони здоров'я у всьому світі, результатом чого стали мільйони смертей від коронавірусної хвороби [1]. Відомо, що когнітивний дефіцит виникає досить часто і має постійний інвалідизуючий характер у пацієнтів, які перенесли тяжкі критичні захворювання [2, 3]. Когнітивні порушення (КП) поряд з психіатричними й психосоціальними розладами є поширеним ускладненням COVID-19 [1]. Різні фактори, пов'язані із захворюванням і його лікуванням, можуть сприяти виникненню когнітивного дефіциту. До них належать гіпоксія, штучна вентиляція легенів, седация, делірії, цереброваскулярні події і запалення [4–7].

Для розуміння нейропатогенезу COVID-19 велике значення має визначення шляхів вірусної нейроінвазії, що включають транссинаптичний перенос через інфіковані нейрони, потрапляння через нюховий нерв, зараження ендотелію судин або міграцію лейкоцитів через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [8]. Існує два можливі механізми поширення SARS-CoV-2 через гематоенцефалічний бар'єр. ГЕБ складається з ендотелію судин, астроцитів, перицитів і позаклітинного матриксу [9]. Судинні ендотеліальні клітини сполучені щільними з'єднаннями, вони

регулюють проникність ГЕБ. Перший механізм полягає в зараженні й транспортуванні через ендотеліальні клітини судин. Другий механізм — це зараження лейкоцитів, які проходять через ГЕБ, його називають механізмом троянського коня [10]. Він добре описаний при ВІЛ, коли заражені імунні клітини переходять із крові через ГЕБ і заражують центральну нервову систему (ЦНС) [11]. Системне запалення, що характеризує COVID-19, імовірно, збільшує проникність ГЕБ, тим самим дозволяючи інфікованим імунним клітинам, цитокинам і вірусу проникати в ЦНС [12].

Висока вірулентність SARS-CoV-2 може бути обумовлена значною спорідненістю вірусного білка S1 до рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) 2 на клітинах господаря [13, 14]. Наявність рецептора АПФ-2 у тканинах визначає вірусний клітинний тропізм у людей, у яких АПФ-2 експресується в епітелії дихальних шляхів, клітинах нирок, тонкому кишечнику, паренхімі легенів та ендотелії судин у всьому тілі та широко — в ЦНС (нейронах, астроцитах і олігодендроцитах). Експресія рецепторів АПФ-2 у високій концентрації також відбувається в чорній субстанції, шлуночках, середній скроневій звивині, задній поясній звивині й нюховій цибуліні [15]. При COVID-19



спостерігається зміна балансу між класичною і регуляторною частинами ренін-ангіотензинової системи (РАС). Відомо, що ангіотензин II утворюється за допомогою розщеплення ангіотензину I, опосередкованого АПФ-1. Зв'язування ангіотензину II з рецепторами AT1R усередині судин не тільки індукує звуження судин, але й впливає на проникність судин і сприяє нейрозапаленню й оксидативному стресу в ЦНС. За звичайних обставин цьому протидіє активність АПФ-2, що призводить до продукції Ang-1-9 і Ang-1-7 та активації рецептора MasR. Інтерналізація або розщеплення мембранозв'язаного АПФ-2 після зв'язування й потрапляння клітин вірусу SARS-CoV-2 призводить до зниження регуляторного рівня РАС і надмірного впливу класичного РАС, викликаючи дисфункцію судин, запалення, окиснювальний стрес і травму ЦНС при COVID-19 [13]. Отже, зростання співвідношення Ang II : Ang-1-7, що настає після ендцитозу АПФ-2, може спричиняти хронічну втрату функцій ураженої тканини мозку й відігравати роль у генезі нервово-психічних симптомів при COVID-19, а також індукувати нейродегенерацію [16]. Дані досліджень попередніх років показали, що Ang-1-7 і його рецептор MasR у ділянці гіпокампа можуть відгравати ключову роль у забезпеченні нормальної пам'яті [17]. Відповідно в дослідженні *in vivo* на тваринних моделях за умов гіпоекспресії АПФ-2 продемонстровано погіршення пам'яті й когнітивних функцій, а також посилений синтез реактивних форм кисню й одночасне зменшення продукції нейротрофічного фактора мозку [18]. Ці зміни регресували після введення Ang-1-7, що свідчить про важливу роль біохімічного сигналу, опосередкованого MasR, у позитивній модуляції цих функцій мозку [17]. Отже, запропоновано четвертий можливий механізм патогенезу інфекції SARS-CoV-2, пов'язаний зі зв'язуванням вірусу з АПФ-2, що супроводжується зниженням регуляції експресії цього рецептора й змінами динамічного балансу між двома рукавами РАС: АПФ/Ang II/AT1R із прозапальною активністю й АПФ-2/Ang-1-7/MasR із протизапальними властивостями. Спираючись на ці докази, висунули гіпотезу, що процес інвазії SARS-CoV-2 у ЦНС може пояснити виникнення або загострення деяких типових нервово-психічних розладів у людей похилого віку, включно з когнітивними порушеннями при хворобі Альцгеймера. Саме при таких станах, як хвороба Альцгеймера, судинні когнітивні порушення й когнітивні порушення після інсульту, вісь АПФ/Ang II/AT1R переважає, збільшуючи й прискорюючи розвиток когнітивних порушень [13, 19–21]. Крім того, особи з АРОЕ ε4 також мають найнижчу активність АПФ-2, що підвищує ризик розвитку COVID-19 у них [22]. Сучасна терапія COVID-19 зосереджена на підтримці функції дихання, запобіганні тромбозу й зменшенні імунної активації. Оскільки АПФ-2 є рецептором для SARS-CoV-2, а інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину збільшують експресію АПФ-2, спочатку вважалося, що їх застосування може посилити COVID-19. Нещодавні дослідження натомість дозволили припустити, що ці ліки мають захисні властивості [22].

Біла речовина головного мозку, що має важливе значення для нормального когнітивного функціонування, особливо вразлива щодо ішемічного ураження при

COVID-19. Є докази того, що церебральна гіперперфузія прискорює накопичення амілоїду-β (Aβ) і пов'язана з патологією тау-білка й TDP-43, а шляхом індукування фосфорилування α-синуклеїну ішемія може також збільшити ризик розвитку деменції з тільцями Леві. Отже, COVID-19, імовірно, залишить несподівану спадщину довгострокових неврологічних ускладнень у значній кількості пацієнтів, які вижили. Спостереження за станом когнітивних функцій пацієнтів з COVID-19 буде важливим, особливо для тих хворих, у яких розвиваються цереброваскулярні й неврологічні ускладнення під час гострої хвороби [22].

Дані останніх досліджень вказують на важливу роль цитокінового шторму й запалення з підвищенням рівня С-реактивного білка (СРБ) у розвитку клінічних проявів у пацієнтів із COVID-19 [23]. Встановлено, що активація запалення нерозривно пов'язана з когнітивною дисфункцією [24]. Крім того, більш високі рівні запалення виявлено в людей похилого віку з гіршими показниками когнітивних функцій [25], що узгоджується з даними щодо значного взаємозв'язку між концентрацією СРБ і довготривалим когнітивним зниженням у великій вибірці пацієнтів [26]. Виявлено суттєву кореляцію між тривалими змінами функції уваги й рівнями СРБ у пацієнтів з COVID-19 при їх надходженні до стаціонару [27]. У літературі є дані щодо наявності вірогідної кореляції рівнів СРБ із порушенням вербальної швидкості й виконавчою дисфункцією, здатністю підтримувати увагу [28–30]. Вищезазначене вказує на те, що деякі аспекти когнітивних порушень при COVID-19 можуть бути пов'язані з підвищенням вмісту СРБ, а отже, із запальним процесом, тому можливе прогнозування стану когнітивних функцій у пацієнтів з COVID-19 шляхом вимірювання рівня СРБ [27].

У літературі на сьогодні з'являється все більше даних щодо стану когнітивних функцій у пацієнтів, які перенесли COVID-19, у різні періоди захворювання залежно від його тяжкості, виду вентиляційної терапії, віку хворих. У дослідженнях попередніх років проаналізовано стан когнітивних функцій у пацієнтів, які мали гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і перебували на штучній вентиляції легенів (ШВЛ). Виявлено, що від 70 до 100 % тих, хто пережив ГРДС, мають когнітивні порушення при виписці з лікарні, що включають порушення уваги, швидкості обробки інформації, пам'яті й виконавчих функцій [31, 32]. Низький рівень  $PaO_2$  асоціювався з довготривалими когнітивними порушеннями, особливо у сферах виконавчих функцій і при виконанні психомоторних завдань [33]. У дослідженні V. Beaud і співавт. описано два когнітивні профілі, що характеризують посткритичну гостру фазу тяжкого перебігу COVID-19: 1) нормальний бал за даними МоСА з тенденцією до нижчих показників у виконавчій сфері порівняно з іншими когнітивними функціями; 2) легкий і тяжкий дефіцит за МоСА зі значними порушеннями виконавчої функції, пам'яті, уваги й зорово-просторових функцій, але відносно збереженою орієнтацією і мовленням, при цьому наявність виконавчої дисфункції підтверджена балом за батареєю лобної дисфункції (FAB) [34]. Більше того, вираженість КП при тяжкому COVID-19 не корелювала з тривалістю ШВЛ і пере-

бування у відділенні інтенсивної терапії, а отже, і тяжкістю гострого захворювання, як і при ГРДС іншої етіології [35]. Однак виникнення делірію у відділенні інтенсивної терапії пов'язане з гіршими показниками когнітивних функцій у пацієнтів з COVID-19 [36]. Відповідно до даних літератури, структурні пошкодження, такі як ішемічні або гіпоксемічні ураження гіпокампа, ураження базальних гангліїв або мозочка, а також атрофія мозку (зокрема, гіпокампа) або порушення функціональних зв'язків, що часто трапляються в тих, хто пережив ГРДС, можуть сприяти виникненню когнітивної дисфункції [32, 37].

У дослідженні F. Alemanno та співавт. проведено оцінку стану когнітивних функцій пацієнтів у підгострому періоді захворювання, при цьому було враховано різні методи вентиляційної терапії і вік пацієнтів, які в гострому періоді COVID-19 лікувались у відділенні інтенсивної терапії [1]. Отримані в цьому дослідженні дані показали, що близько 80 % пацієнтів у підгострій фазі захворювання мали когнітивний дефіцит з порушенням зорово-просторового праксису й виконавчих функцій, коротко- і довготривалої пам'яті, абстрактного мислення, просторової орієнтації, близько 40 % пацієнтів страждали від легкої і середньої тяжкості депресії, при цьому тяжкість когнітивного дефіциту в пацієнтів корелювала з віком. Між групами, що отримували різну вентиляційну терапію, спостерігалася певна різниця щодо вираженості когнітивного дефіциту. Отримані дані вказують на те, що пацієнти, які отримали найагресивнішу вентиляцію із седацією, мали краще збережені когнітивні функції в підгострій фазі захворювання, що може бути зумовлено різницею в обсязі кисню, отриманого під час госпіталізації. Автори також припускають, що седація могла позбавити таких пацієнтів стресу, який могла спричинити тяжка хвороба [1]. Відомо, що гострий і хронічний стрес пов'язаний з активацією механізмів запалення й посиленою обробкою негативної інформації. Обидва явища передбачають розвиток симптомів депресії, які, у свою чергу, посилюють реакцію на запальний і когнітивний стрес [38]. Однак слід відзначити також, що пацієнти, яким була надана найбільш інвазивна допомога з боку органів дихання, також були наймолодшими. Автори визнають, що вік при цьому виступає чинником ризику розвитку нейропсихологічних порушень, пов'язаних з COVID-19 [1]. У результаті одномісячного спостереження за пацієнтами виявлено, що пацієнти з усіх груп, у яких застосовувались різні види вентиляції, частково відновили свої когнітивні порушення, особливо за даними MMSE, у той час як показники MoCA все ще демонстрували наявність дефіциту в більшості пацієнтів. Відмінності, що спостерігаються між показниками MMSE і MoCA, можуть бути пов'язані з вищою чутливістю MoCA щодо виявлення незначних змін у когнітивному функціонуванні [1]. У попередніх дослідженнях було продемонстровано низьку чутливість MMSE щодо виявлення когнітивних порушень при ГРДС [39]. У той же час упровадження чутливих інструментів когнітивного тестування, таких як MoCA, може допомогти краще оцінити когнітивні функції пацієнтів і, як наслідок, забезпечити кращий догляд і моніторинг результатів функціонального відновлення хворих на COVID-19 [1]. Той факт, що більшість пацієнтів все ще

мали когнітивні порушення протягом одного місяця після виписки, свідчить про необхідність довготривалого лікування й моніторингу пацієнтів після COVID-19, що повинно включати нейропсихологічну підтримку й когнітивні тренування [1].

У дослідженні A. Jaywant і співавт. оцінювали стан когнітивних функцій у пацієнтів, які одужували від COVID-19 і потребували стаціонарної реабілітації перед випискою додому. Виявлено, що в таких хворих найбільше постраждали увага й виконавчі функції. При цьому негативні зміни наростали при посиленні вимог до залучення виконавчих функцій. Особливо виражені порушення стосувалися уваги, швидкості обробки інформації, короткотривалої робочої пам'яті, у той час як відстрочена пам'ять і розпізнавальна пам'ять не страждали. Отримані результати свідчать про залучення ділянок мозку, що мають стосунок до процесів виконавчого контролю, включно з префронтальною, тім'яною, поясною корою і стріатумом. При цьому після виключення впливу віку, відповідно до отриманих даних, було встановлено, що порушення уваги в пацієнтів не були суттєво пов'язані ні з тривалістю інтубації, ні з часом від екстубації [40]. Подібні результати отримані також дослідниками з Китаю [27]. Отже, дані щодо когнітивних порушень, асоційованих з COVID-19, вказують на порушення уваги й виконавчих функцій, що виявляються частіше, ніж розлади пам'яті [1, 27].

На сьогодні залишається незрозумілим, як довго зберігаються когнітивні порушення після COVID-19, у той же час виявлено, що госпіталізовані пацієнти з іншими респіраторними захворюваннями страждають від когнітивних розладів протягом декількох років [31]. Відповідно до даних H. Zhou та співавт., когнітивні порушення виявляються навіть у пацієнтів, які одужали від COVID-19, і, можливо, можуть бути пов'язані із запальними процесами, що лежать в їх основі [27]. Наявність тривалих когнітивних змін у пацієнтів після COVID-19 може бути пояснена «синдромом довготривалого COVID», що стосується тих пацієнтів, які все ще страждають від різних симптомів тижнями чи місяцями після закінчення захворювання [41–43]. Однак необхідні подальші дослідження для оцінки довгострокового впливу SARS-CoV-2 на когнітивні функції в пацієнтів з COVID-19.

K.W. Miskowiak та співавт. не виявили зв'язку між тривалістю періоду після виписки з лікарні й тяжкістю когнітивних порушень у своїх пацієнтів, однак у дослідженні запланована подальша оцінка когнітивних функцій обстежених пацієнтів через 12 місяців після виписки з лікарні, що дасть можливість краще зрозуміти, чи відбувається відновлення когнітивних функцій з плином часу. Автори зазначають, що когнітивні порушення були пов'язані зі ступенем тривалої легеневої дисфункції і респіраторними симптомами, а також з рівнем D-димеру під час гострої хвороби, що свідчить про потенційний зв'язок КП з обмеженою доставкою кисню до мозку. У даному дослідженні когнітивні порушення і пов'язане з ними зниження якості життя асоціювалися з вищим рівнем тривоги й депресії, а також порушенням функціонування на роботі, яке виявлено в більшій половині пацієнтів через чотири місяці після



виписки з лікарні, що вказує на нагальну потребу в систематичному скринінгу когнітивного функціонування й лікування пацієнтів зі стійкими когнітивними порушеннями після COVID-19 [44]. Відповідно до даних літератури, у пацієнтів після критичних станів за наявності порушення виконавчих функцій підвищується ризик виникнення депресивних розладів [45], і це важливо враховувати при обстеженні пацієнтів з виконавчою дисфункцією щодо можливості виникнення в них депресивних розладів після виписки зі стаціонару [40]. Цілком імовірно, що виявлений зв'язок між когнітивними порушеннями, тривожністю й депресією має двонаправлений характер: виражені когнітивні порушення посилюють тяжкість тривоги й депресії через труднощі з подоланням когнітивних проблем у повсякденному житті; водночас виражені симптоми тривоги й депресії погіршують результати когнітивних тестів. Саме тому слід приділяти увагу як когнітивним, так і емоційним розладам після тяжкого перебігу COVID-19. Зокрема, лікування, що покращує стан когнітивних функцій, може також сприяти стійкості пацієнтів до стресу і, отже, покращанню стану їх психічного здоров'я після госпіталізації з приводу COVID-19 [44, 46].

На нашу думку, лікування когнітивної дисфункції в пацієнтів після COVID-19 має бути диференційованим з урахуванням багатьох чинників (тяжкості КП, швидкості відновлення когнітивного дефіциту, віку пацієнтів, наявності судинних чинників ризику, цереброваскулярних і неврологічних ускладнень під час гострої хвороби, присутності емоційних розладів тощо) і повинно включати як немедикаментозну терапію (когнітивні тренування й когнітивна реабілітація), так і медикаментозні препарати. На сьогодні найбільш перспективним напрямком у лікуванні когнітивної дисфункції є вплив на систему нейротрансмітерів головного мозку. За даними сучасних досліджень встановлено, що ацетилхолін — один з найбільш важливих нейромедіаторів у системі забезпечення когнітивних функцій. Найбільша кількість холінергічних нейронів розташовується в ділянці базальних гангліїв, зокрема в ділянці ядра Мейнерта, де вони становлять приблизно 90 %. Базальні ганглії забезпечують холінергічну іннервацію кори великих півкуль, будучи сполучною ланкою між лімбіко-паралімбічною системою і неокортексом [47]. Водночас в основі розвитку когнітивної дисфункції при COVID-19 лежить вплив вірусу саме на структури лімбічної системи [15], а також встановлено, що в пацієнтів після ГРДС має місце ураження гіпокампа, базальних гангліїв [32, 37].

Згідно з даними клінічних досліджень, перспективним препаратом для лікування когнітивних порушень є холіну альфосцерат (Медотилін) [48–50]. Холіну альфосцерат є попередником ацетилхоліну й фосфатидилхоліну. При потраплянні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат. Холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну — одного з основних медіаторів нервового збудження, що відіграє ключову роль у формуванні інтеграційних когнітивних функцій. Гліцерофосфат є попередником фосфатидилхоліну мембран нейронів і відіграє, отже, нейропротекторну й мембрано-стабілізуючу роль [51].

З огляду на важливу роль гіпоксії, процесів оксидативного стресу в патогенезі когнітивних розладів при COVID-19 ще одним важливим напрямком терапії у відновному періоді після перенесеної інфекції є застосування антиоксидантів. До препаратів цієї категорії належить етилметилгідроксипіридину сукцинат (Елфунат). Препарат проявляє як антиоксидантні, так і антирадикальні властивості, маючи широкий спектр впливу на різні механізми регуляції метаболічної активності клітин. Етилметилгідроксипіридину сукцинат є інгібітором вільнорадикальних процесів, що чинить мембранопротекторну, антигіпоксичну, стресопротекторну, ноотропну, протисудомну й анкіолітичну дію. Він підвищує резистентність організму до дії різних пошкоджувальних факторів, до кисневозалежних патологічних станів. Як препарат, що стабілізує мембрани клітин, Елфунат має модулюючий вплив на ферменти, пов'язані з мембранами (кальцієн-залежну фосфодіестеразу, аденілатциклазу, ацетилхолін-естеразу) рецепторних комплексів (бензодіазепінового, гамма-аміномасляної кислоти, ацетилхолінового), що посилює їх можливість зв'язуватися з лігандами, сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспортуванню нейромедіаторів і покращанню синаптичної передачі. Препарат покращує енергетичний об'єм у клітині, активує енергосинтезуючі функції мітохондрій [52].

Отже, КП є поширеними ускладненнями COVID-19, у виникненні яких відіграють роль численні фактори: гіпоксія, штучна вентиляція легенів, седація, делірій, цереброваскулярні події і запалення. Розуміння патогенетичних аспектів, що лежать в основі розвитку КП у пацієнтів, які перенесли COVID-19, видається надзвичайно важливим для призначення адекватної їх корекції. Відповідно до даних літератури уточнено стан когнітивних функцій у пацієнтів, які перенесли COVID-19, у різні періоди захворювання залежно від його тяжкості, виду вентиляційної терапії, віку хворих. Когнітивна дисфункція в пацієнтів, які перенесли COVID-19, включає порушення уваги, швидкості обробки інформації, пам'яті й виконавчих функцій. Для адекватної оцінки когнітивної дисфункції в пацієнтів необхідне застосування чутливих інструментів когнітивного тестування, таких як МоСА, що сприятиме кращому моніторингу результатів функціонального відновлення хворих на COVID-19. Надзвичайно важливими та вкрай необхідними є подальші дослідження для оцінки довгострокового впливу SARS-CoV-2 на когнітивні функції в пацієнтів з COVID-19. Призначення лікування для відновлення КП у пацієнтів, які перенесли COVID-19, має бути патогенетично обґрунтованим з урахуванням багатьох чинників, мати диференційований характер та індивідуальний підхід до кожного конкретного пацієнта.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Alemanno F., Houdayer E., Parma A. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. 2021. 16(2). e0246590. doi.org/10.1371/journal.pone.0246590.

2. Girard T.D., Thompson J.L., Pandharipande P.P. et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018. 6(3). P. 213-22. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6. PMID: 29508705; PMCID: PMC6709878.
3. Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C. et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N. Engl. J. Med.* 2013. 370(2). P. 185-6. doi: 10.1056/NEJMc1313886. PMID: 24401069.
4. Boulay C., Fafi-Kremer S., Castelain V. et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit. Care.* 2020. 24(1). P. 491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1. PMID: 32771053; PMCID: PMC7414289.
5. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A. et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020. 7(10). P. 875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
6. Romero-Sánchez C., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *The ALBACOV registry. Neurology.* 2020. 95(8). e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000000937.
7. Beach S.R., Praschan N.C., Hogan C. et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2020. 65. P. 47-53. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008. 2020. 65. 47-53.
8. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T. et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020. 77(8). P. 101801027. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065.
9. Bohmwald K., Gálvez N.M.S., Ríos M., Kalergis A.M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front. Cell. Neurosci.* 2018. 12(386). P. 386. doi:10.3389/fncel.2018.00386.
10. Desforges M., Le Coupanec A., Brison E., Meessen-Pinard M., Talbot P.J. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. 807. P. 75-96. doi:10.1007/978-81-322-1777-06.
11. Kim W.-K., Corey S., Alvarez X., Williams K. Monocyte/macrophage traffic in HIV and SIV encephalitis. *J. Leukoc. Biol.* 2003. 74(5). P. 650-656. doi:10.1189/jlb.0503207.
12. Sankowski R., Mader S., Valdés-Ferrer S.I. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front. Cell. Neurosci.* 2015. 9(28). P. 28. doi:10.3389/fncel.2015.00028.
13. Panariello F., Cellini L., Speciani M., De Ronchi D., Atti A.R. How Does SARS-CoV-2 Affect the Central Nervous System? A Working Hypothesis. *Front. Psychiatry.* 2020. 11. P. 582345. doi: 10.3389/fpsyt.2020.582345.
14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020. 181(2). P. 271-280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
15. Chen R., Wang K., Yu J. et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol.* 2021. 11. P. 573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095.
16. Shang J., Wan Y., Luo C. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020. 117. P. 11727-34. doi: 10.1073/pnas.2003138117.
17. Lazaroni T.L.N., Raslan A.C.S., Fontes W.R.P. et al. Angiotensin-(1-7)/Mas axis integrity is required for the expression of object recognition memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2012. 97. P. 113-23. doi: 10.1016/j.nlm.2011.10.003.
18. Wang X.-L., Iwanami J., Min L.-J. et al. Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function. *NPJ Aging Mech. Dis.* 2016. 2. P. 16024. doi: 10.1038/npjamd.2016.24.
19. Kehoe P.G., Hibbs E., Palmer L.E., Miners J.S. Angiotensin-III is Increased in Alzheimer's Disease in Association with Amyloid- $\beta$  and Tau Pathology. *J. Alzheimers Dis.* 2017. 58(1). P. 203-214. doi: 10.3233/JAD-161265. PMID: 28387670.
20. Miners J.S., Ashby E., Van Helmond Z. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2008. 34(2). P. 181-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00885.x.
21. Miners S., Ashby E., Baig S. et al. Angiotensin-converting enzyme levels and activity in Alzheimer's disease: differences in brain and CSF ACE and association with ACE1 genotypes. *Am. J. Transl. Res.* 2009. 1(2). P. 163-77. PMID: 19956428.
22. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res. Ther.* 2020. 12(1). P. 170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w.
23. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 3]. *Lancet.* 2020. 395(10223). P. 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
24. Chakrabarty T., Torres I.J., Bond D.J., Yatham L.N. Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder. *J. Affect. Disord.* 2019. 245. P. 679-685. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.018.
25. Duarte P.O., Duarte M.G.F., Pelichek A., Pfrimer K., Ferrioli E., Moriguti J.C., Lima N.K.C. Cardiovascular risk factors and inflammatory activity among centenarians with and without dementia. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017. 29(3). P. 411-417. doi: 10.1007/s40520-016-0603-9.
26. Zheng F., Xie W. High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychol. Med.* 2018. 48(8). P. 1381-1389. doi: 10.1017/S0033291717003130.
27. Zhou H., Lu S., Chen J. et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J. Psychiatr. Res.* 2020. 129. P. 98-102. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
28. Vintimilla R., Hall J., Johnson L., O'Bryant S. The relationship of CRP and cognition in cognitively normal older Mexican Americans: A cross-sectional study of the HABLE cohort. *Medicine (Baltimore).* 2019. 98(19). e15605. doi:10.1097/MD.00000000000015605.
29. Han H.B., Lee K.E., Choi J.H. Functional Dissociation of  $\theta$  Oscillations in the Frontal and Visual Cortices and Their Long-Range Network during Sustained Attention. *eNeuro.* 2019. 6(6). ENEURO.0248-19.2019. doi:10.1523/ENEURO.0248-19.2019.
30. Mitko A., Rothlein D., Poole V. et al. Individual differences in sustained attention are associated with cortical thickness. *Hum. Brain Mapp.* 2019. 40(11). P. 3243-3253. doi:10.1002/hbm.24594.
31. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit. Care Lond. Engl.* 2019. 23. 352. doi:10.1186/s13054-019-2626-z.

32. Wilcox M.E., Brummel N.E., Archer K. et al. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Crit. Care Med.* 2013. 41. S81-98. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16946.
33. Mikkelsen M.E., Christie J.D., Lanken P.N. et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. 185. P. 1307-1315. doi:10.1164/rccm.201111-2025OC.
34. Beaud V., Crottaz-Herbette S., Dunet V. et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry.* 2021. 92. P. 67-568. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173.
35. Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D. et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. 171(4). P. 340-7. doi: 10.1164/rccm.200406-763OC.
36. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit. Care.* 2020. 24(1). P. 491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1.
37. Hopkins R.O., Gale S.D., Weaver L.K. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Brain Inj.* 2006. 20(3). P. 263-71. doi: 10.1080/02699050500488199.
38. Maydych V. The Interplay Between Stress, Inflammation, and Emotional Attention: Relevance for Depression. *Front Neurosci.* 2019. 13. P. 384. doi: 10.3389/fnins.2019.00384.
39. Pfoh E.R., Chan K.S., Dinglas V.D. et al. NIH NHLBI ARDS Network. Cognitive screening among acute respiratory failure survivors: a cross-sectional evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Crit. Care.* 2015. 19(1). 220. doi: 10.1186/s13054-015-0934-5.
40. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S. et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology.* 2021. 15. 1-6. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8.
41. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020. 324(6). P. 603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
42. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020. 81. e4-e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029.
43. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ.* 2020. 371. m3981. doi: 10.1136/bmj.m3981.
44. Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2021. 46. P. 39-48. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.03.019.
45. Duggan M.C., Wang L., Wilson J.E. et al. The relationship between executive dysfunction, depression, and mental health-related quality of life in survivors of critical illness: Results from the BRAIN-ICU investigation. *J. Crit. Care.* 2017. 37. P. 72-79. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.023.
46. Vinkers C.H., van Amelsvoort T., Bisson J.I. et al. Stress resilience during the coronavirus pandemic. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020. 35. P. 12-16. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.05.003.
47. Афанасьев В.В. Восстановление сознания и когнитивной функции — фармакологическое обоснование эффектов Глиатилина. *Укр. неврол. журн.* 2011. № 3. С. 98-100.
48. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J. Neurol. Sci.* 2007. 15. 257(1-2). P. 264-9. doi: 10.1016/j.jns.2007.01.043.
49. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin. Ther.* 2003. 25(1). P. 178-93. doi: 10.1016/s0149-2918(03)90023-3.
50. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M., Rea R., Traini E. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J. Alzheimers Dis.* 2014. 42(3). P. S281-8. doi: 10.3233/JAD-140150.
51. Бачинская Н.Ю., Копчак О.О. Холинергическая стратегия в терапии когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2014. № 2. С. 84-92. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2014\\_2\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2014_2_12).
52. Мексидол® в клинике и эксперименте: по итогам III Научно-практической олимпиады для практикующих специалистов по ЛС Мексидол®: Сб. статей. Под ред. В.С. Задионченко. ООО Бионика Медиа, 2019. 566 с.

Отримано/Received 09.04.2021

Рецензовано/Revised 20.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.04.2021 ■

О.О. Копчак

PHEE "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

### Features of cognitive disorders in COVID-19

**Abstract.** The article details the pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in patients with COVID-19, describes the features of cognitive dysfunction depending on the period and severity of the disease, the severity of hypoxia, the use of artificial lung ventilation. It is noted that understanding the pathogenetic aspects underlying the development of cognitive impairment in patients with COVID-19 is extremely important for their adequate management. The paper outlines the necessity of using sensitive cognitive testing tools for the dynamic

surveillance and monitoring the results of functional recovery of patients with COVID-19; the need to assess the long-term impact of SARS-CoV-2 on cognitive function in patients with COVID-19. The place and pathogenetic substantiation of expediency of drugs with membrane-stabilizing, neuroprotective, and antioxidant properties for the treatment of cognitive disturbances at COVID-19 are considered.

**Key words:** cognitive impairment; COVID-19; pathogenesis; clinical picture; diagnosis; treatment



УДК 616.853:617-089-036.8:615.213:005

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.3.2021.231571>

Дубенко А.Є., Набока М.В.

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна

## Менеджмент симптоматичної епілепсії після оперативного втручання у зв'язку з фармакорезистентністю

**Резюме.** Питання менеджменту хворих, які були прооперовані з приводу фармакорезистентності, не є розробленим не тільки в Україні, а й у всьому світі. Але такі хворі існують, їх кількість зростає, і неврологам, які їх спостерігають, потрібно розуміння цього процесу. На сьогодні недостатньо доказової бази для обґрунтування раціональних рекомендацій щодо тактики післяхірургічного медикаментозного лікування. Незважаючи на те, що класифікація ILAE та класифікація, яку раніше запропонував J. Engel Jr, мають дуже багато рубрик, що свідчать про покращення стану хворих та можливе покращення якості їх життя, вдалим лікуванням, що досягло контролю нападів, можна вважати лише в тих пацієнтів, які відповідають кваліфікаційному пункту 1 згідно з класифікацією ILAE або IA згідно з класифікацією Engel, і тільки в тих осіб, які відповідають цим критеріям протягом не менше одного року. Це розуміння є дуже важливим для подальшого вибору терапевтичної тактики. З огляду на те, що внаслідок хірургічного лікування має бути подолана фармакорезистентність, подальше медикаментозне лікування має проводитися так само, як і у хворих без фармакорезистентної епілепсії. Питання менеджменту хворих на епілепсію, які отримали хірургічне лікування у зв'язку з фармакорезистентністю, потребує подальшої розробки, особливо в умовах збільшення кількості таких хворих. Автори визначають, що всі питання та положення, що були викладені в роботі, мають дискусійний характер і можуть бути кореговані залежно від клінічної ситуації.

**Ключові слова:** епілепсія; фармакорезистентність; лікування

Перед розглядом основної теми цієї роботи слід нагадати деякі положення, що є ключовими для розуміння мети та завдань клініциста щодо курації таких пацієнтів. Хірургія фармакорезистентної епілепсії не є рутинною в Україні, але з кожним роком збільшується кількість оперативних втручань за показанням «фармакорезистентність епілепсії». За період 2014–2018 років 320 пацієнтів отримали хірургічне лікування епілепсії, за 2019 рік — 109 пацієнтів. Тобто кількість таких хворих зростає, а досвіду їх курації після завершення всіх процедур нейрохірургічного лікування немає.

Фармакорезистентна епілепсія — це невдача адекватного лікування двома переносимими, відповідно обраними і використаними лікарськими засобами. Водночас може йтися лише про адекватні препарати або їх

комбінації в адекватних дозах. При цьому успішним лікуванням вважається тоді, коли повністю припиняються напади впродовж одного року або трикратного найдовшого міжнападного інтервалу під час активної фази епілепсії [1–3]. Тобто коли ми скеруємо пацієнта на хірургічне лікування, ми бажаємо досягти в нашій клінічній практиці ступеня успішного лікування для конкретного пацієнта, і, як буде зрозуміло пізніше, дуже важливим є саме розуміння цих часових інтервалів.

Безумовно, вкрай важливим є стійке розуміння клініцистами того, що фармакорезистентна епілепсія є показанням для нейрохірургічного втручання, а для цього є необхідним адекватне розуміння визначення фармакорезистентності при скеруванні на хірургічне лікування. Але, на нашу думку, ще важливішим є чіт-

ке розуміння того, що метою хірургічного лікування хворих із фармакорезистентною епілепсією є саме подолання фармакорезистентності, а не повне одужання відразу після виписки з нейрохірургічного стаціонару.

Питання менеджменту хворих, які були прооперовані з приводу фармакорезистентності, не є розробленим не тільки в Україні, а й у всьому світі. Але такі хворі існують, їх кількість зростає, і неврологам, які їх спостерігають, потрібно розуміння цього процесу.

На сьогодні недостатньо доказової бази для обґрунтування раціональних рекомендацій щодо тактики післяхірургічного медикаментозного лікування. Тому дані щодо лікування після оперативного втручання дуже неоднорідні та часто суперечать одне одному. Є досить багато робіт, що аналізують терапію протиепілептичними препаратами (ПЕП) після хірургічного втручання або віддалені результати такого втручання [4].

З огляду на те, що значна частка пацієнтів досягає контролю нападів після резекційного хірургічного лікування, аспекти післяопераційного фармакологічного лікування є вкрай важливими. При аналізі літературних джерел за останні 30 років з цього питання було виявлено тільки одне, яке містило главу, спеціально присвячену проблемі фармакологічного лікування хірургічного пацієнта після оперативного лікування [5]. Автори дали дуже розумні рекомендації, засновані на їх враженнях і досвіді. Вони рекомендували монотерапію, коли це було можливо, і обговорювали можливість того, що деякі пацієнти в кінцевому підсумку стануть вільними від ліків. Незважаючи на те, що з моменту написання цієї роботи минуло багато років, сьогодні, як і тоді, бракує літератури та доказів у цій галузі, і вона потребує добре розроблених доказових досліджень.

У кількох спостережних дослідженнях розглядалося фармакологічне лікування пацієнтів до і відразу після операції, а також зміни медикаментозного лікування з плином часу після операції. У багатоцентровому дослідженні було показано, що перед операцією приблизно одна чверть пацієнтів приймала один препарат, близько половини — два, а ще чверть — три і більше ПЕП. При виписці, відразу після операції, 31 % пацієнтів приймали один, 57 % — два і 12 % — три або більше ПЕП. В інших дослідженнях наводяться дані про значні зміни у прийомі ПЕП до і після оперативного лікування: лише одна чверть пацієнтів отримувала монотерапію до операції проти 55 % після операції, і ще 9 % не приймали ПЕП [6–8].

Wieser та Häne у 2003 р. вивчали терапію ПЕП у великій когорті відібраних пацієнтів з амігдалогіпокампектомією від доопераційного періоду до 15 років після операції. До операції менше 40 % пацієнтів отримували монотерапію, приблизно 35 % — два ПЕП, а решта, приблизно 25 %, — три і більше ПЕП. Через 5 років після операції приблизно 35 % пацієнтів зовсім не приймали ПЕП, ще 35 % отримували монотерапію, близько 20 % приймали два препарати, і тільки 10 % приймали три або більше препарати [9].

Всі ці дослідження відображають дуже схожі дані. До операції лікарське навантаження було високим і

значною мірою порівняним серед пацієнтів, які брали участь у цих дослідженнях. Всі дослідження показали значне скорочення використання медикаментів після операції, причому значна частка пацієнтів в кінцевому підсумку припинила прийом всіх ліків. Яким чином ці скорочення відповідають клінічній ситуації або впливають на клінічну картину епілепсії, з цих досліджень залишається неясним. Також слід відзначити, що ці дослідження не можуть бути настановою у клінічній практиці і залишають питання алгоритму лікування таких хворих відкритим.

Значна частка пацієнтів після хірургічного лікування мають довготривалі ремісії з контролем нападів, але також значна частка може мати подальші рецидиви. Тема розвитку рецидивів після тривалої ремісії, що надала внаслідок оперативного втручання, висвітлена недостатньо, але вдалося знайти декілька доказових досліджень із цього питання.

Найбільш значна та вірогідна інформація про ремісії та рецидиви епілепсії після проведеної амігдалогіпокампектомії наведена Wieser et al. (2003) і стала важливою складовою підґрунтя для рекомендацій Міжнародної ліги з боротьби з епілепсією (ILAE) щодо класифікації результатів хірургічного лікування епілепсії (2004) [10–12].

Протягом року відразу після операції приблизно у 55 % пацієнтів повністю були відсутні напади й аура, що безумовно та обґрунтовано враховувалося як найкращий можливий результат. Протягом наступних кількох років у цій групі найкращих результатів відбувались рецидиви, і до 10 років після операції тільки близько 35 % все ще перебували в цій категорії і мали повний контроль нападів. Таким чином, приблизно у двох третин із тих, хто мав найкращий результат відразу після операції, стався рецидив.

Через 10 років після операції приблизно 55 % пацієнтів мали ремісію, однак не ті ж 55 %, у яких почалася ремісія відразу після операції.

В дослідженні Н.Н. Yoon et al. (2003) ретроспективно вивчалися результати лікування 175 пацієнтів, у яких були повністю відсутні напади протягом року відразу після операції. Всі пацієнти перебували під наглядом мінімум 3 роки (медіана — 8 років). Ризик рецидиву становив 17, 28 і 44 % через 3, 5 і 10 років після операції відповідно. Із 65 осіб, у яких стався рецидив, в 9 (13 %) це трапилося після того, як вони повністю припинили прийом всіх ліків, а в 33 (51 %) — після зниження дози або кількості прийнятих ПЕП [13].

Результати вивчення австралійської когорти вказують на значний ризик пізнього рецидиву в пацієнтів, які відразу ж після операції були вільні від нападів протягом принаймні 2 років, що становить приблизно половину когорти. У цій групі зі спочатку хорошим результатом приблизно в одній четвертій пацієнтів рецидив настав більш ніж через 2 роки після операції [14].

Розглянуті дослідження мали ретроспективний характер. S.S. Spencer et al. провели проспективне багатоцентрове дослідження. Було виявлено, що рецидиви

**Таблиця 1. Нова класифікація результатів хірургічного лікування епілептичних нападів — ILAE Commission (Wieser H.G. et al., 2001)**

Кваліфікаційні пункти	Визначення
1	Повністю вільний від нападів, не має аур
2	Тільки аури, без інших симптомів
3	Від одного до трьох днів з нападами ± аури
4	Від чотирьох днів з нападами до 50% зниження кількості днів з нападами ± аури
5	Від менш ніж 50% зниження кількості днів з нападами до 100% підвищення кількості днів з нападами ± аури
6	Більш ніж 100% підвищення кількості днів з нападами ± аури

після однорічної ремісії трапляються приблизно у однієї третини пацієнтів. Навіть після дворічної ремісії рецидиви виникали в однієї четвертої пацієнтів. Майже половина рецидивів відбувалася у зв'язку зі зменшенням або припиненням прийому ПЕП [15].

Тобто слід відзначити, що саме зміна схеми ПЕП є фактором, який призводить до зриву компенсації епілепсії, що була досягнута внаслідок хірургічного лікування. Для розуміння терапевтичної тактики в пацієнтів після хірургічного втручання ми вважаємо за доцільне розглянути різні класифікаційні аспекти результатів хірургічного лікування щодо епілептичних нападів саме з позиції оцінки рівня ремісії у хворого, що дасть змогу розробити рекомендації щодо медикаментозного лікування.

Є дві загальноновживані класифікації результатів хірургічного лікування епілепсії. Це класифікація ILAE [10] (табл. 1) та класифікація, яку раніше запропонував J. Engel Jr [16].

#### **Класифікація післяопераційних результатів J. Engel Jr:**

*Клас I. Без інвалідизуючих нападів (відсутність нападів або тільки аури).*

А. Повністю вільний від нападів після операції.

В. Тільки неінвалідизуючі прості парціальні напади після операції.

С. Наявність рідких інвалідизуючих нападів після операції, але відсутність таких нападів протягом не менше 2 років.

Д. Генералізовані судомні напади тільки при припиненні прийому ПЕП.

*Клас II. Вкрай рідкі інвалідизуючі напади (майже без нападів).*

А. Спочатку вільний від інвалідизуючих нападів, але тепер має дуже рідкі напади.

В. Рідкі інвалідизуючі напади зразу після операції.

С. Поодинокі інвалідизуючі напади після операції та рідкі судомні напади протягом останніх 2 років.

Д. Тільки нічні напади.

*Клас III. Незначне поліпшення (незначне або помірне зменшення частоти нападів).*

А. Помірне зменшення частоти нападів.

В. Зменшення інтервалів між нападами щонайменше у два рази протягом не менше 2 років.

*Клас IV. Відсутність покращення (збереження нападів або збільшення частоти нападів).*

А. Деяке значуще скорочення частоти нападів.

В. Ніяких значущих змін.

С. Частота нападів та/або тяжкість нападів зросла.

Незважаючи на те, що ці класифікації мають дуже багато рубрик, що свідчать про покращення стану хворих і можливе покращення якості їх життя, вільними від нападів (контроль нападів) можна вважати лише тих хворих, стан яких відповідає кваліфікаційному пункту 1 згідно з класифікацією ILAE або ІА згідно з класифікацією Engel, і тільки тих, які відповідають цим критеріям протягом не менше одного року. Це розуміння є дуже важливим для подальшого вибору терапевтичної тактики. Безумовно, багато інших пунктів свідчать про покращення стану пацієнтів та можуть бути розцінені як показники успішності хірургічного лікування, але тільки вищезазначений пункт відповідає критерію успішності лікування, що пропонує ILAE. Таким чином, пацієнти, які мають наслідки оперативного лікування, що відповідають пункту 1 згідно з класифікацією ILAE або ІА згідно з класифікацією Engel, можуть вважатися хворими, які досягли ремісії та, відповідно, потребують підходів, що визначені для хворих з контролем нападів, всі інші мають розглядатися як пацієнти, які мають ту чи іншу динаміку епілепсії (зазвичай позитивну), але не мають контролю нападів, і згідно з цим мають бути визначені відповідні особливості їх курації.

Зазвичай після успішного оперативного втручання постає питання про зниження дози ПЕП. Перед обговоренням такої можливості та наслідків такого кроку слід зупинитися на постулаті про мету оперативного втручання, а метою є саме подолання резистентності епілептичного процесу до терапії ПЕП, тобто наслідком оперативного лікування має бути успішне медикаментозне лікування епілепсії, а не відміна або значне скорочення об'єму терапії.

Корисно розрізняти два різних, хоча і пов'язаних між собою питання:

а) чи є скорочення доз та кількості ПЕП зразу після оперативного лікування раціональним та безпечним;

б) чи можливо зменшити і в кінцевому рахунку відмінити ПЕП у пацієнтів, які довготривало не мають



епілептичних нападів; які є ризики і які фактори впливають на ці ризики?

Ми маємо результати клінічних досліджень, що стосуються цих питань.

R. Kuzniecky et al. (1992) провели рандомізоване клінічне дослідження, що порівнювало пацієнтів зі скроневою лобектомією, рандомізованих на монотерапію, з пацієнтами з політерапією після операції, і не виявили жодних доказів того, що політерапія забезпечує кращий контроль нападів, ніж монотерапія, у цій конкретній ситуації. Пацієнти, які отримували політерапію, мали більше побічних ефектів, ніж ті, які отримували моно-

терапію. Слід відзначити явні недоліки цього дослідження — невключення пацієнтів із тривалою відсутністю нападів і недостатнє урахування схеми ПЕП до операції [17].

Дані про ризики, пов'язані з припиненням або зменшенням дозування ПЕП у післяопераційних пацієнтів без нападів, також обмежені. В метааналізі, що провели D. Schmidt et al. (2004), проаналізовані результати 6 досліджень; ризик рецидиву становив приблизно одну третину після припинення прийому ПЕП [18]. Всі дослідження були ретроспективними. Наймасштабніше із цих досліджень довело, що 7 % пацієнтів, які не мали

**Таблиця 2. Прогноз ремісії епілепсії у дорослих. Прогностичний індекс рецидиву нападів після ремісії епілепсії для осіб, які приймають тільки один ПЕП, — ризик рецидиву нападу протягом двох років (%) (NICE, 2020)**

Без нападів	2 роки			4 роки			6 років			8 років			10 років			15 років		
Тип нападу	ТК	МК	ІН	ТК	МК	ІН	ТК	МК	ІН	ТК	МК	ІН	ТК	МК	ІН	ТК	МК	ІН
<b>Були напади після початку терапії ПЕП</b>																		
Немає ЕЕГ	50 60	50 75	25 45	20 40	35 60	15 30	20 35	30 55	12 25	20 35	25 50	15 25	15 35	25 50	10 25	15 30	25 45	10 25
Патологія	35 60	50 80	25 50	25 45	35 60	15 35	20 40	30 55	15 30	20 35	30 50	15 25	20 35	25 50	15 25	15 30	25 45	10 25
Норма	35 55	45 70	20 40	20 35	30 55	15 30	15 30	25 45	10 25	15 30	25 45	10 20	15 30	25 45	10 20	15 25	20 40	10 20
<b>Не було нападів після початку терапії ПЕП</b>																		
Немає ЕЕГ	25 45	40 65	20 35	15 30	25 45	10 25	15 25	20 40	10 20	15 25	20 40	10 20	10 25	20 35	10 20	10 20	20 35	10 15
Патологія	25 50	40 65	20 35	15 35	25 50	10 25	15 30	25 40	10 20	15 25	20 40	10 20	15 25	20 40	10 20	10 25	20 35	10 15
Норма	20 40	35 60	15 30	15 30	20 40	10 20	10 25	20 35	10 20	10 20	20 35	10 15	10 20	15 35	10 15	10 20	15 30	10 20

**Примітки (тут і в табл. 3): верхня цифра — пацієнт продовжує приймати ПЕП; нижня цифра — повільне виведення ПЕП; ТК — тоніко-клонічні; МК — міоклонічні; ІН — інші.**

**Таблиця 3. Прогноз ремісії епілепсії у дорослих. Прогностичний індекс рецидиву нападів після ремісії епілепсії для осіб, які приймають більш ніж один ПЕП, — ризик рецидиву нападу протягом двох років (%) (NICE, 2020)**

Без нападів	2 роки			4 роки			6 років			8 років			10 років			15 років		
Тип нападу	ТК	МК	ІН	ТК	МК	ІН	ТК	МК	ІН	ТК	МК	ІН	ТК	МК	ІН	ТК	МК	ІН
<b>Були напади після початку терапії ПЕП</b>																		
Немає ЕЕГ	50 75	65 75	25 45	20 40	35 60	15 30	20 35	30 55	12 25	20 35	20 50	15 25	15 35	25 50	10 25	15 30	25 45	10 25
Патологія	35 60	50 80	25 50	25 45	35 60	15 35	20 40	30 55	15 30	20 35	30 50	15 25	20 35	25 50	15 25	15 30	25 45	10 25
Норма	30 55	45 70	20 40	20 35	30 55	15 30	15 30	25 45	10 25	15 30	25 45	10 20	15 30	25 45	10 20	15 25	20 40	10 20
<b>Не було нападів після початку терапії ПЕП</b>																		
Немає ЕЕГ	25 45	40 65	20 35	15 30	25 45	10 25	15 25	20 40	10 20	15 25	20 40	10 20	10 25	20 35	10 20	10 20	20 35	10 15
Патологія	25 50	40 65	20 35	15 35	25 50	10 25	15 30	25 40	10 20	15 25	20 40	10 20	15 25	20 40	10 20	10 25	20 35	10 20
Норма	20 40	35 60	15 30	15 30	20 40	10 20	10 20	20 35	10 20	10 20	20 35	10 15	10 20	15 35	10 15	10 20	15 30	10 20

ніяких змін в прийомі ПЕП, мали рецидиви нападів порівняно з 26 % тих, які повністю припинили прийом ПЕП, і 14 % тих, які мали рецидив внаслідок зменшення дозування ПЕП [19].

В дослідженні, що було проведене А.М. McIntosh et al. (2005), показано, що в пацієнтів, які були вільними від нападів протягом 2 років і після цього, відбувалося контрольоване лікарем припинення прийому ПЕП, частота рецидивів була практично такою ж, як і в тих, які продовжували приймати ПЕП [14].

Слід відзначити, що результати цих та інших досліджень не дають змоги надати чіткі рекомендації щодо зміни схеми прийому ПЕП після оперативного втручання, і їх дані треба інтерпретувати з великою обережністю [20, 21].

Порівняння хворих після оперативного лікування, які мали стійку ремісію після хірургічного втручання, а потім рецидив внаслідок зниження дозування або повного припинення терапії ПЕП, з хворими з добре контрольованою епілепсією без хірургічного лікування, які мали рецидив після припинення прийому ПЕП, виявило майже однакові і дуже високі шанси на довготривалу ремісію після відновлення прийому ПЕП [22, 23], що підтверджує тезу, що оперативне втручання саме долає резистентність.

Клінічна та соціальна ситуація для пацієнтів, які були прооперовані та мають стійку ремісію, практично така ж сама, як і в осіб, які мають стійкий контроль нападів внаслідок успішного лікування ПЕП без оперативного втручання. В обох випадках немає чітких рекомендацій щодо зменшення дозування або відміни препаратів. Безумовно, рішення має прийматися з урахуванням можливості розвитку рецидиву, клінічних і соціальних наслідків рецидиву, терапевтичної (можливо, ще й соціальної) тактики в разі настання рецидиву, наявності можливих предикторів рецидиву і ще багатьох факторів, індивідуальних для пацієнта.

Для розуміння підходів до зниження та припинення ПЕП необхідне проведення обсерваційних досліджень з дизайнами, що можуть бути співставлені. Такі дослідження також повинні розглядати ризик рецидиву після припинення прийому ліків, а також виявити предиктори рецидиву. З огляду на поширення хірургічного лікування епілепсії може знадобитися великомасштабне рандомізоване клінічне дослідження, щоб забезпечити надійні докази, на яких можна було б засновувати загальні та індивідуальні рекомендації щодо зниження та відміни ПЕП у вільних від нападів післяопераційних пацієнтів. На сьогодні, на жаль, ми не маємо таких досліджень.

Таким чином, можна з впевненістю стверджувати, що немає достатньої доказової бази, яка б дозволила розробити специфічні рекомендації щодо медикamentозного лікування хворих на епілепсію після оперативного втручання з приводу фармакорезистентності. На нашу думку, найбільш доцільним є використання терапевтичних підходів, що розроблені взагалі для хворих на епілепсію. Казати про досягнуту внаслідок хірургічного лікування ремісію можна тільки через рік

після оперативного втручання (ІЛАЕ — не менше року), при цьому слід відзначити, що майже в усіх клінічних випадках оцінити успішність хірургічного лікування можна раніше. Протягом цього року зміна схеми ПЕП недоцільна при контролі нападів, за винятком таких клінічних ситуацій: прийом більше 3 ПЕП, наявність побічних дій ПЕП, що погіршують якість життя пацієнта. Але слід відзначити, що ці клінічні ситуації є підставою для корекції схеми прийому ПЕП і в пацієнтів, які не отримували хірургічного лікування. Через рік повного контролю нападів тактика має бути такою ж самою, як і в пацієнтів зі стійкою ремісією, але у випадках політерапії можливо переглянути питання про зниження дозування одного з ПЕП з можливою його відміною раніше у хворого, який не був оперований, оскільки ми маємо розглядати такого пацієнта як такого, який не має фармакорезистентності.

При появі епілептичних нападів відразу після оперативного втручання не слід змінювати схему прийому ПЕП. Слід дочекатися повного загоєння, закінчення формування післяопераційних змін у головному мозку, і тільки тоді оцінювати ефективність хірургічного лікування і вибору терапевтичної тактики відповідно до ступеня ефективності.

Якщо пацієнт має напади, навіть якщо вони стали значно рідшими, або тільки нетяжкі фокальні напади, які розцінюються як аури, в деяких випадках доцільно переглянути схему лікування для досягнення повного контролю нападів, що може бути можливим, оскільки пацієнт був прооперований і вже може не бути фармакорезистентним.

Тобто якщо пацієнт має напади, які стали більш рідкими, відзначена їх позитивна трансформація, стан пацієнта покращився, лікар повинен обговорити з ним можливість корекції схеми терапії ПЕП, яка у даному випадку є необов'язковою, але бажаною, оскільки є шанс звільнити пацієнта від нападів. Якщо після оперативного втручання стан пацієнта не змінився або погіршився, слід розглянути питання про наявність у хворого неепілептичних нападів, питання комплаєнтності пацієнта та всі питання, що мають бути розглянуті у фармакорезистентного пацієнта з епілепсією, який не має показань до хірургічного лікування.

Але у клінічних випадках, коли пацієнт має стійку ремісію епілепсії внаслідок хірургічного лікування, перед клініцистом постає питання зниження дозування ПЕП з подальшою можливою відміною. На наш погляд, вирішення цього питання у хворих, які досягли компенсації захворювання внаслідок хірургічного втручання, не має відрізнятися від аналогічного клінічного завдання в пацієнтів, які досягли компенсації завдяки застосуванню ПЕП.

Питання відміни ПЕП є вкрай складним клінічним завданням, яке можливо вирішувати тільки у високо-спеціалізованому закладі. Перед прийняттям рішення про можливу відміну ПЕП треба обстежити хворого з обов'язковим довготривалим ЕЕГ-дослідженням (краще провести відео-ЕЕГ-моніторинг не менш ніж 24 години), також доцільним є повтор МРТ-дослідження

з використанням апарату з максимальними діагностичними можливостями.

При оцінці можливості рецидиву, крім даних ЕЕГ та МРТ, слід враховувати кількість ПЕП, що приймає пацієнт, тривалість ремісії, тип нападу та наявність нападів після призначення ПЕП. Імовірність поновлення нападів наведена в табл. 2 та 3 за даними рекомендацій NICE (Великобританія, 2020) [24]. Перед вирішенням питання про відміну прийому ПЕП лікар має оцінити ризики появи нападів, а також обговорити з пацієнтом та/або його представниками таку ймовірність і потім вже сумісно приймати рішення про відміну ПЕП. На нашу думку, є неприпустимим самостійне вирішення лікарем цього питання (наприклад, «ви не маєте нападів протягом 3 років, будемо відмінити ПЕП...» або щось подібне). Якщо дорослий пацієнт має довготривалу ремісію, з ним необхідно провести відповідну бесіду про ризики зниження дозування та можливої відміни ПЕП, якщо дитина — то з дитиною та її батьками. При цьому крім даних, наведених в табл. 2 та 3, слід враховувати, що збіг морфологічного та епілептогенного вогнищ ставить під сумнів можливість і доцільність відміни ПЕП у пацієнта.

Тривалість ремісії повинна становити не менше 2 років, але, на нашу думку, питання зниження дози ПЕП для його подальшої відміни доцільно ставити через 3–5 років контролю нападів і лише за відсутності інших симптомів епілепсії. При цьому слід зазначити, що ні рекомендації ILAE, ні жодні національні рекомендації не мають чітких показань для відміни ПЕП, а також алгоритму такої відміни. Зменшення дози та відміну ПЕП слід проводити під контролем ЕЕГ-дослідження. У випадку погіршення показників при ЕЕГ-дослідженні в процесі відміни лікування її необхідно призупинити.

З пацієнтом обов'язково узгоджується план, згідно з яким у разі рецидиву нападів слід скасувати останнє зниження дози та звернутися за медичною допомогою. При відновленні нападів вже після відміни ПЕП необхідно відновити лікування — призначити ті ж самі дози, які пацієнт приймав до відміни, але слід бути готовим до того, що не у всіх клінічних випадках така терапевтична тактика буде ефективною, тобто може знадобитися подальший підбір схеми прийому ПЕП.

Підбиваючи підсумки, слід зазначити, що, на жаль, немає чітких протоколів для лікування ПЕП пацієнтів з епілепсією, які були прооперовані за показанням «фармакорезистентність». З огляду на те, що внаслідок хірургічного лікування фармакорезистентність має бути подолана, подальше медикаментозне лікування має проводитися так само, як і у хворих без фармакорезистентної епілепсії. Кількість і дозування ПЕП у цих хворих можуть бути більшими за потрібні, тому можливо ставити питання про зменшення дозування раніше, але після впевненості в успішності лікування (через 1 рік, згідно з наявним положенням). Якщо після оперативного лікування залишаються напади, навіть на тлі значного покращення, можлива корекція схеми ПЕП відповідно до загальноприйнятих рекомендацій. Відміна ПЕП у таких хворих має відбуватися за участю фахівця-епілептолога і потребує виконання всіх вимог

п. 1.9.18 адаптованої клінічної настанови «Епілепсія» [25], але потребує ще більшої обережності, оскільки ці пацієнти вже мали фармакорезистентність.

Питання менеджменту хворих на епілепсію, які отримали хірургічне лікування у зв'язку з фармакорезистентністю, потребує подальшої розробки, особливо в умовах збільшення кількості таких хворих.

Всі питання та положення, що були викладені вище, мають дискусійний характер і можуть бути кореговані залежно від клінічної ситуації.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. URL: [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2014\\_276\\_Epilepsii/2014\\_276\\_YKPMD\\_epilepsiya\\_dorosli.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2014_276_Epilepsii/2014_276_YKPMD_epilepsiya_dorosli.pdf) (дата звернення: 20.03.2021).
2. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x> (дата звернення: 20.03.2021).
3. URL: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/definition-of-epilepsy-2014> (дата звернення: 20.03.2021).
4. McIntosh A.M., Wilson S.J., Berkovic S.F. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia*. 2001. № 42. P. 1288–1307.
5. Andermann F., Bourgeois B.F., Leppik I.E., Ojemann L.M., Sherwin A.L. Postoperative pharmacotherapy and discontinuation of antiepileptic drugs. In: Engel J., ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1993. P. 679–684.
6. Bien C.G., Kurthner M., Baron K., Lux S., Helmstaedter C., Schramm J., Elger C.E. Long-term outcome and antiepileptic drug treatment in surgically controlled temporal lobe epilepsy patients: a controlled study. *Epilepsia*. 2001. № 42. P. 1416–1421.
7. Mathern G., Giza C.C., Yudovin S., Vinters H.V., Peacock W.J., Shewmon D.A., Shields W.D. Postoperative seizure control and antiepileptic drug use in pediatric epilepsy surgery patients: the UCLA experience, 1986–1997. *Epilepsia*. 1999. № 40. P. 1740–1749.
8. Wieser H.G., Ortega M., Friedman A., Yonekawa Y. Long-term seizure outcome following amygdalohippocampectomy. *J. Neurosurg*. 2003. № 98. P. 751–763.
9. Wieser H.G., Häne A. Antiepileptic drug treatment before and after selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Res*. 2003. № 55. P. 211–223.
10. Wieser H.G., Blume W.T., Fish D. Proposal for a New Classification of Outcome with Respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2001. № 42(2). P. 282–286.
11. URL: [https://www.ilae.org/files/dmfile/Epigraph-2016-2\\_Snead-4-full-report-epil-surg.pdf](https://www.ilae.org/files/dmfile/Epigraph-2016-2_Snead-4-full-report-epil-surg.pdf) (дата звернення: 20.03.2021).
12. Rosenov F., Bast T., Czech T., Feucht M. et al. Revised version of quality guidelines for presurgical epilepsy evaluation and surgical epilepsy therapy issued by the Austrian, German, and Swiss working group on presurgical epilepsy diagnosis and operative epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2016. Vol. 57. Issue 8. P. 1215–1220.
13. Yoon H.H., Kwon H.L., Mattson R.H., Spencer D.D., Spencer S.S. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2003. № 61(4). P. 67–73.
14. McIntosh A.M., Kalnins R.M., Mitchell R.A., Fabinyi G.C.A., Briellmann R.S., Berkovic S.F. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 2004 Sept. Vol. 127. Issue 9. P. 2018–2030.

15. Spencer S.S., Berg A.T., Vickrey B.G., Sperling M.R., Bazil C.W., Shinnar S., Langfitt J.T., Walczak T.S., Pacia S.V., Frohlich D. Predicting seizure outcome of anteromedial temporal lobectomy: the multicenter study of epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2003. № 44(suppl. 9). P. 337-338.
16. Engel J. Jr, Van Ness P.C., Rasmussen T.B., Ojemann L.M. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J. Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1993. P. 609-21.
17. Kuzniecky R., Rubin Z.K., Faught E., Morawetz R. Antiepileptic drug treatment after temporal lobe epilepsy surgery: a randomized study comparing carbamazepine and polytherapy. *Epilepsia*. 1992. № 33. P. 908-912.
18. Schmidt D., Baumgartner C., Loscher W. Seizure recurrences after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients following epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia*. 2004. № 45. P. 179-186.
19. Schiller Y., Cascino G.D., So E.L., Marsh W.R. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. *Neurology*. 2000. № 54. P. 346-349.
20. Sackett D.L. Bias in analytic research. *J. Chron. Dis*. 1979. № 32. P. 51-63.
21. Anne T. Berg Postsurgical Treatment of Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2004 Jul. № 4(4). P. 127-130.
22. Schmidt D., Baumgartner C., Loscher W. Seizure recurrences after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients following epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia*. 2004. № 45. P. 179-186.
23. Chadwick D. Drug withdrawal and epilepsy: when and how? *Drugs*. 1988. № 35. P. 579-583.
24. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/Introduction#pharmacological-treatment> (дата звернення: 20.03.2021).
25. URL: [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2014\\_276\\_Epilepsii/2014\\_276\\_AKN\\_epilepsiya.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2014_276_Epilepsii/2014_276_AKN_epilepsiya.pdf) (дата звернення: 20.03.2021).

UA-LEVI-PUB-042021-065

Отримано/Received 05.02.2021

Рецензовано/Revised 22.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

A. Ye. Dubenko, M. V. Naboka

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

### Management of symptomatic epilepsy after surgery due to drug resistance

**Abstract.** The issue of managing patients who were operated due to drug resistance has not been accomplished not only in Ukraine, but throughout the world. But these patients exist, their number is growing, and the neurologists who observe them need a direct understanding of this process. Nowadays, there is no enough evidence base to substantiate rational recommendations regarding the post-surgical drug treatment. Despite the fact that the International League Against Epilepsy (ILAE) classification and the classification previously proposed by J. Engel Jr have many headings that indicate the improvement of patients and possible improvement in their quality of life, the treatment that has achieved seizure control can be considered successful only in patients who meet qualification point 1 according to the ILAE classification

or IA according to the Engel classification, and only those who meet these criteria for at least one year. This understanding is very important when choosing further therapeutic management. Taking into account the fact that after surgical treatment the drug resistance should be overcome, further drug treatment should be carried out in the same way as in patients without drug resistant epilepsy. The issue of managing people with epilepsy who received surgical treatment due to drug resistance requires further studies, especially in the context of an increase in the number of such patients. The authors indicate that all the questions and aspects that were presented in the work are controversial and can be adjusted depending on the clinical situation.

**Keywords:** epilepsy; drug resistance; treatment

Дубенко А.Е., Набока М.В.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, Украина

### Менеджмент симптоматической эпилепсии после оперативного лечения по поводу фармакорезистентности

**Резюме.** Вопрос менеджмента больных, которые были прооперированы в связи с фармакорезистентностью, не разработан не только в Украине, но и во всем мире. Но такие больные существуют, количество их растет, и неврологам, которые их наблюдают, необходимо непосредственное понимание этого вопроса. В наше время нет необходимой доказательной базы для обоснования рациональных рекомендаций по поводу тактики постхирургического медикаментозного лечения. Несмотря на то, что классификация ILAE и классификация, ранее предложенная J. Engel Jr, имеют очень много рубрик, свидетельствующих об улучшении состояния больных и о возможном улучшении качества их жизни, можно считать, что лечение достигло контроля приступов только у пациентов, которые отвечают квалификационному пункту 1 согласно классификации ILAE или IA согласно классификации Engel, и только у тех лиц,

которые соответствуют этим критериям не менее 1 года. Понимание этого очень важно при выборе дальнейшей терапевтической тактики. Учитывая то, что вследствие хирургического лечения необходимо преодолеть фармакорезистентность, дальнейшее медикаментозное лечение должно проводиться так же, как и у больных без фармакорезистентной эпилепсии. Вопрос о менеджменте больных с эпилепсией, которые получили хирургическое лечение в связи с фармакорезистентностью, требует дальнейшей разработки, особенно в условиях увеличения количества таких больных. Авторы отмечают, что все вопросы и аспекты, которые были изложены в работе, имеют дискуссионный характер и могут быть откорректированы в зависимости от клинической ситуации.

**Ключевые слова:** эпилепсия; фармакорезистентность; лечение



UDC 616.831-005-036.1-036.86:616.89-008.446

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.3.2021.231572>

Oleksandr Vostrotin, Tetyana Litovchenko, Anna Voitiuk  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

## Difficulties of neuropsychological diagnosis of unilateral neglect in the management of patients with ischemic stroke

**Abstract.** *The article considers the topical problem of neurology, neurobiology and cognitive psychology — the question of pathogenetic mechanisms of origin and development of unilateral neglect after a cerebral infarction. The paper analyzes the scientific literature on the neuropsychological signs of hemineglect syndrome, its causes, features, manifestations and methods of rehabilitation. The role of the laws of neuroaesthetics in the perception and reproduction of environmental information in the brain is shown. New data on the peculiarities of the influence of the laws of neuroaesthetics on the process of the unilateral neglect formation are presented. It is emphasized that the principles of neuroaesthetics in oxidative stress after vascular catastrophe of the brain create conditions for the development of the pathological circle, the manifestation of which is lack of attention and loss of ability to respond to stimuli in one half of the field of view. It is determined that the exact neuroanatomy of unilateral neglect is complex and remains the subject of future researches for further cognitive rehabilitation of patients after cerebral infarction.*

**Keywords:** *unilateral neglect; hemineglect; neuroaesthetics; stroke; review*

Unilateral neglect (or hemineglect) is a neuropsychological syndrome, the feature of which is the loss of the ability to respond to contralesional stimuli, despite intact sensory or motor nerve pathways [1–4]. In other words, visuospatial neglect of the opposite side of the focus develops, as well as ignoring and not realizing the motor deficit [5].

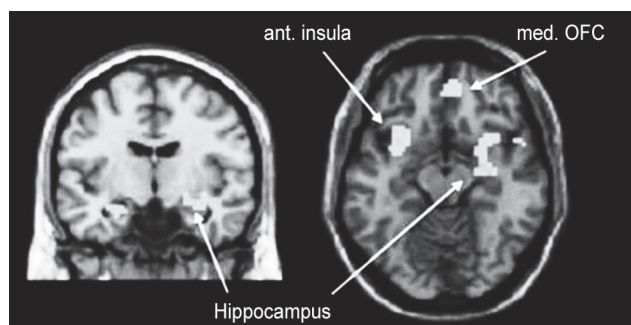
The causes for the development of the neglect phenomenon might be: cerebral infarction, traumatic brain injury, space-occupying lesion and brain surgery [2].

The most common cause of this syndrome is a stroke in the subdominant hemisphere (right) [6]. Hemineglect in the lesion of the left hemisphere is much less common [7–9] because it is the right hemisphere that plays a key role in the processes of attention [10]. The lack of compensation for right-sided damage is explained by the fact that the left hemisphere perceives only the opposite side of space, while the right hemisphere perceives both sides [11].

It is believed that a certain concentration and distribution of neurotransmitters regulate attention. This distribu-

tion is uneven in different hemispheres of the brain. The norepinephrine mediator system produces norepinephrine and serotonin, which are especially important for the processes of excitation and scanning the environment. This system is lateralized to the right hemisphere. The part of the thalamus that connects to the right hemisphere has a higher concentration of norepinephrine than the part that connects to the left hemisphere (Fig. 1). This asymmetry can be traced in the area of the cerebral cortex. Pathological processes in the structure of the right hemisphere damage to the norepinephrine mediator system. This damage reduces sensitivity and the ability to respond quickly to new environmental stimuli [10, 12].

There are several approaches to the classification of hemineglect syndrome. The unilateral neglect can be classified as egocentric or allocentric ignoring [14]. This classification is built based on the perception of spatial landmarks [10]. For a long time, it was considered that neuroanatomically and pathogenetically these two processes are completely different [15]. However, over time, it turned out



**Figure 1. The concentration of norepinephrine on functional magnetic resonance imaging of the brain [13]**

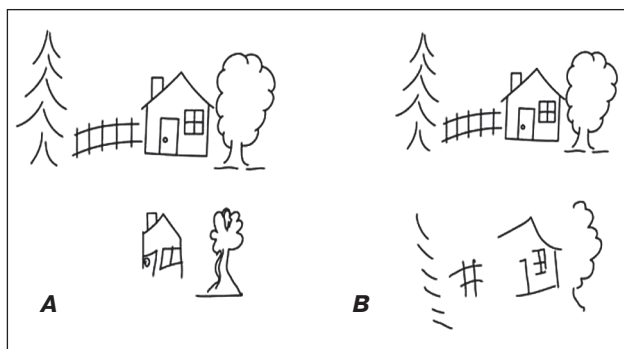
that these different behavioral disorders have a single pathogenetic mechanism [16].

In egocentric hemineglect, the midline is determined from the central axis of the patient's neck, torso, and retina (spectator-oriented), whereas in allocentric hemineglect, the midline is determined from the central axis of the stimulus, regardless of its position in the environment (stimulus-oriented). In the vast majority of patients with the phenomenon of ignoring, egocentric hemineglect is observed [14, 17]. In other words, a person with the lesion of the right hemisphere of the brain in egocentric neglect loses the ability to respond to information coming from the left side of the body, and in allocentric — the ability to respond to the left side of each object, regardless of the position of this object to the patient (Fig. 2). In some patients, both of these variants with different degrees of manifestation may be observed [10].

The neglect syndrome can also be classified into sensory, motor and representative. Sensory, in turn, can be visual, defined as the inability to detect stimuli present in the contralesional visual field, or auditory, which is determined by lack of attention to sounds or verbal stimuli from the contralateral space. Motor hemineglect is the inability to spontaneously use the limb but without primary motor or sensory deficit. A representative variant is most often determined by the manifestations of autometamorphopsia [18, 19].

Unilateral neglect is a heterogeneous syndrome with a large number of variations of symptoms. Patients perceive and process information on the “non-electronic” side, sometimes demonstrate a rather complex reaction to it but do not realize it. During daily activities, they can eat only on the ipsilesional side of the plate, come across objects on the contralesional side while walking, skip the beginning of sentences while reading, do not dress on the contralesional side of the body, and wash, shave or apply cosmetics only on the ipsilesional side of the face or body [20]. Also, one of the manifestations of unilateral neglect is the deviation of the head and gaze towards the lesion, which occurs involuntarily but without signs of gaze palsy [19].

At the end of the 20<sup>th</sup> century, a new scientific discipline emerged, which was called neuroaesthetics. The term was suggested by the British professor of neurobiology Semir Zeki. Prior to that, it was a part of cognitive science, neurobiology and aesthetics [21]. The development of neuroaesthetics was greatly influenced by the work of Indian neu-



**Figure 2. Egocentric (A) and allocentric (B) left hemineglect [17]**

rologist Vilayanur Ramachandran who is known around the world for his study of mirror neurons. It was he who proposed the nine laws of neuroaesthetics that remain relevant today. Neuroaesthetics generally refers to the study of the neural foundations of beauty by understanding the mechanisms underlying the brain's response to art. The main purpose is to determine the nerve correlates associated with aesthetic experiences [26]. There are more and more new researches and discoveries every year, which undoubtedly indicate the relevance of this issue and its further potential [21]. Nowadays, neuroaesthetics is not limited to the accumulation of knowledge only through the prism of art but includes a large number of scientific works, the practical significance of which is the use of its achievements in many fields, including health care.

It is proved that the feeling of beauty is natural, as it is provided by universal innate mechanisms of visual sensation. Since this process is not acquired, it occurs by default, regardless of the person's wishes. Therefore, depending on the situation, interpretations and judgments that arise in the brain as a result of perception can be a source of pleasure and relieve stress or, conversely, suppress and cause discomfort [22, 23].

If we are based on the doctrine of neuroaesthetics, then some of its laws can explain the mechanisms of development of unilateral neglect. So, one of them is the law of attraction to symmetry. Evolutionarily, the entire organism is built on the principle of bilateral symmetry, and asymmetry is associated with infection and disease [24], so it is less attractive for perception by our nervous system. Hence our innate desire to prefer something proportional and symmetrical. After a vascular catastrophe, a unilateral neurological deficit develops in the cerebral hemisphere, which provokes asymmetry of the whole body and its functions. Therefore, it is natural that the nervous system tries to alleviate stress and ignore this situation.

Under conditions of oxidative stress, in which the brain is after a stroke, it becomes much more difficult to provide the basic primary properties of attention (stability, volume, distribution, selectivity and concentration) [25]. In this case, another law of neuroaesthetics is connected — isolation of one module and distribution of attention [24]. The subconscious, which is already trying to ignore the asymmetric neurological deficit, begins



to focus on the healthy side and allocate it as the main module of perception.

The pathological circle of unilateral neglect from the standpoint of neuroaesthetics is fixed by the principle of peak displacement. In other words, the signal gains in the selected modality. As a result of redistribution and concentration of attention on one healthy side, hyperbolized perception of stimuli by sensory systems develops, and this leads to greater aesthetic pleasure than from stimuli under normal conditions. Vilayanur Ramachandran called this process of exaggerated perception a “superstimulus”.

However, there is a great deal of heterogeneity in neuroscientific researches on neurological correlates related to aesthetic experiences (eg, evaluation and perception of attractive stimuli). This discrepancy is usually explained by the lack of consensus on the definition of “aesthetic experience”. Usually, trying to understand the biological and neural basis of aesthetic experience, to explain how aesthetic experiences are created in the brain, and to use our knowledge of brain mechanisms to inform our understanding of these experiences is certainly a necessary step. In this sense, the contribution of neuroaesthetics is crucial in shaping the understanding of aesthetic experience. However, the precondition for this is that neuroaesthetics becomes more critical and contextualized [26, 27].

Summarizing all the above, unilateral neglect (or hemineglect) is a complex heterogeneous neuropsychological syndrome, the final pathogenetic mechanism of which is not fully understood and has a large basis for further researches. Using some laws and principles of the modern discipline of neuroaesthetics, we can use neurobiological and psychological processes of the brain's perception of beauty to try to explain the “interest” of consciousness in unilateral neglect.

The laws of peak displacement (or “superstimulus”), isolation, symmetry of neuroaesthetics make it possible to understand the biological and neural basis of the brain mechanisms of hemineglect syndrome, as well as their role in reducing shock to the patient's mind under oxidative stress.

Further researches contextualized in this direction will significantly increase the effectiveness of rehabilitation of patients who have suffered from a brain infarction, the level of their social and household adaptation and, accordingly, the quality of life.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of a conflict of interest in the preparation of this article.

## References

- Jordan E. Pierce, Roberta Ronchi, Marine Thomasson, Irene Rossi, Carlotta Casati, Arnaud Saj, Giuseppe Vallar, Patrik Vuilleumier. A novel computerized assessment of manual spatial exploration in unilateral spatial neglect. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2021. doi: 10.1080/09602011.2021.1875850.
- DeDios-Stern S., Durkin N.M., Soble J.R. Case of right hemispatial neglect and transcortical sensory aphasia following left occipitotemporoparietal glioblastoma resection. 2019. doi: 10.1080/23279095.2019.1590357.
- Rossit S. Action and rehabilitation in hemispatial neglect. 2019. <http://theses.gla.ac.uk/820>.
- Lunven M., Bartolomeo P. Attention and spatial cognition: neural and anatomical substrates of visual neglect. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2017. 60(3). 124-129. doi: 10.1016/j.rehab.2016.01.004.
- Дідо Ю., Дуло О. Особливості порушення функцій в осіб із правопівкульним ішемічним інсультом, ускладненим неглектом із позиції фізичного терапевта. *Молодіжний науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки*. 2018. 32. 78-85.
- Kerkhoff G., Rode G., Clarke S. Treating neurovisual deficits and spatial neglect. In: Platz T. (eds) *Clinical pathways in stroke rehabilitation*. Cham: Springer; 2021. doi: 10.1007/978-3-030-58505-1\_11.
- Heilman K.M., Abell T.V.D. Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology*. 1980. 30. 327-330. doi: 10.1212/wnl.30.3.327.
- Галкин А.С. и др. Возможности повышения эффективности реабилитации пациентов после инсульта с синдромом игнорирования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. 10. 30-34.
- Ковальчук В.В., Шварцман Г.И., Гусев А.О. Причины необходимости и способы устранения синдромов неглекта и «оттапливания» у пациентов после инсульта — факторов, препятствующих проведению адекватной реабилитации. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2013. 2. 50-53.
- Laksmidewi Anak Agung Ayu Putri, Putu Lohita Rahmawati. Spatial frames of visual hemineglect in patient with high-grade glioma: a case report and review of literature. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*. 2020. 4(11). 95-99. doi: 10.5455/IJM-RCR.high-grade-glioma-visual.
- Насонова Т.І. та ін. Синдром неглекту після ішемічного інсульту: діагностика, можливості лікування. *Український вісник психоневрології*. 2019. 27, 2(99). 8-14.
- Bowen A., McKenna K., Tallis R.C. Reasons for variability in the reported rate of occurrence of unilateral spatial neglect after stroke. *Stroke*. 1999. 30. 1196-1202. doi: 10.1161/01.str.30.6.1196.
- Ding Y.S. Progress in PET imaging of the norepinephrine transporter system. In: Dierckx R.A., Otte A., de Vries E.F., van Waarde A., Lammertsma A.A. (eds). *PET and SPECT of neurobiological systems*. Cham: Springer, 2021. doi: 10.1007/978-3-030-53176-8\_20.
- Ishii D., Osaki H., Yozu A., Ishibashi K., Kawamura K., Yamamoto S., Miyata M., Kohno Y. Ipsilesional spatial bias after a focal cerebral infarction in the medial agranular cortex: a mouse model of unilateral spatial neglect. *Behav. Brain Res.* 2021 Mar 5. 401. 113097. doi: 10.1016/j.bbr.2020.113097. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33385423.
- Karnath H., Ferber S., Kimmelbach M. Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature*. 2001. 411. 950-3. doi: 10.1038/35082075.
- Rorden C. et al. Allocentric neglect strongly associated with egocentric neglect. *Neuropsychologia*. 2012. 50(6). 1151-1157. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.031.
- Kortte Kathleen, Hillis Argye. Recent advances in the understanding of neglect and anosognosia following right hemisphere stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2009. 9. 459-65. doi: 10.1007/s11910-009-0068-8.

18. Spaccavento S., Cellamare F., Falcone R., Loverre A., Nardulli R. Effect of subtypes of neglect on functional outcome in stroke patients. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2017 Nov. 60(6). 376–381. doi: 10.1016/j.rehab.2017.07.245.
19. Rode G., Pagliari C., Huchon L., Rossetti Y., Pisella L. Semiology of neglect: an update. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2017. 60(3). 177–185. doi: 10.1016/j.rehab.2016.03.003.
20. Gamberi R., Iacono C., Ricci R., Salatino A. Unilateral spatial neglect after stroke: current insights. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020. 16. 131–152. doi: 10.2147/NDT.S171461.
21. Оболенська М. Філософія нейроестетики в музичному мистецтві. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Теорія культури і філософія науки». 2019. 60. 80–89. <https://periodicals.karazin.ua/thcphs/article/view/14108>.
22. Zeki S. *Inner vision: an exploration of art and the brain*. 2002.
23. Nanda U., Pati D., McCurry K. Neuroesthetics and health-care design. *HERD: Health Environments Research & Design Journal*. 2009. 2(2). 116–133. doi: 10.1177/193758670900200210.
24. Ramachandran Vilayanur, William Hirstein. The science of art: a neurological theory of aesthetic experience. *Journal of Consciousness Studies*. 1999. 6(6–7). 15–51.
25. Федченко Т.Л. Рівень сформованості уваги та уважності учнів початкових класів спеціального закладу середньої освіти для дітей з порушенням розумового розвитку. Кваліфікаційна робота (проект) на здобуття ступеня вищої освіти “магістр”, 2020.
26. Koukouti M.D., Malafouris L. *Thinging beauty: anthropological reflections on the making of beauty and the beauty of making*. *Reti, Saperi, Linguaggi*. 2020. 9(18). 211–238.
27. Gallese V. Brain, body, habit and the performative quality of aesthetics. In: Testa I., Caurana F. (eds). *Habits: pragmatist approaches from cognitive neuroscience to social science*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2021, in press. *PsyArXiv*, 1 June 2020. doi: 10.31234/osf.io/sge5m.

Received 22.03.2021

Revised 02.04.2021

Accepted 09.04.2021 ■

Востротін О.В., Літовченко Т.А., Войтюк А.О.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

### Складності нейропсихологічної діагностики синдрому неглекту в рамках менеджменту пацієнтів з ішемічним інсультом

**Резюме.** У статті розглядається актуальна проблема неврології, нейробіології і когнітивної психології — питання патогенетичних механізмів виникнення та розвитку одно-стороннього неглекту після інфаркту мозку. Проаналізовано наукову літературу щодо нейропсихологічних ознак синдрому гемінеглекту, його причин, особливостей, проявів і методів реабілітації. Показано роль законів нейроестетики у сприйнятті і відтворенні інформації про довкілля в мозку. Наведені нові дані про особливості впливу законів нейроестетики на процес формування одностороннього неглекту. Підкреслюється, що

принципи нейроестетики при окиснювальному стресі після судинної катастрофи мозку створюють умови для розвитку патологічного кола, проявом якого є відсутність уваги та втрата здатності реагувати на подразники в одній половині поля зору. Визначено, що точна нейроанатомія одностороннього неглекту є складною і залишається предметом майбутніх досліджень для подальшої когнітивної реабілітації пацієнтів після інфаркту мозку.

**Ключові слова:** односторонній неглект; гемінеглект; нейроестетика; інсульт; огляд

УДК 616.858-085.217:615.015

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.3.2021.231574>

Карабань І.М.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

## Праміпексол пролонгованого вивільнення — нові можливості тривалої дофамінергічної стимуляції при хворобі Паркінсона

**Резюме.** Найважливішим підходом до дофамінергічної стимуляції при хворобі Паркінсона (ХП) є застосування агоністів дофамінових рецепторів (АДР). Порівняно з препаратами леводопи АДР характеризуються меншим ризиком розвитку лікарських дискінезій і моторних флуктуацій, відсутністю необхідності метаболізації в головному мозку й встановленим в експерименті нейропротективним потенціалом. Одним з найбільш ефективних препаратів цієї групи є праміпексол — синтетичне похідне бензотіазолу (тетрагідробензотіазол). Праміпексол є потужним агоністом D2-рецепторів з максимальною спорідненістю до підтипу D3-рецепторів. Стимуляція D2-рецепторів базальних гангліїв забезпечує ефект препарату щодо рухових проявів захворювання, у той час як стимуляція D3-рецепторів лімбічної системи зменшує немоторні прояви, у тому числі позитивно впливає на нейропсихологічний статус і зменшує ступінь вираженості депресивного синдрому у хворих із ХП. Ефективність праміпексолу доведена численними дослідженнями як на ранніх стадіях ХП — як монотерапії, так і на розгорнутих стадіях — у поєднанні з препаратами леводопи. Із розвитком захворювання схема його лікування ускладнюється за рахунок збільшення кількості прийнятих препаратів і кратності їх прийому. Це неминує створює проблему недостатньої прихильності пацієнтів до лікування. У зв'язку з цим розроблена нова лікарська форма праміпексолу — праміпексол пролонгованої дії, що забезпечує його тривале вивільнення й допускає одноразовий прийом протягом дня. Це не тільки робить лікування хворого більш зручним, але й покращує прихильність пацієнтів до лікування, підвищує довгострокову ефективність терапії. Крім того, при повільному вивільненні праміпексолу протягом доби досягається більш стабільна його концентрація в крові, що може забезпечити кращу переносимість і ефективний контроль симптомів захворювання протягом усього дня (як у денний, так і в нічний час).

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона; агоністи дофамінових рецепторів; праміпексол пролонгованого вивільнення; постійна дофамінергічна стимуляція

Хвороба Паркінсона (ХП) — це хронічне прогресуюче захворювання головного мозку, що проявляється переважно руховими розладами у вигляді гіпокінезії, ригідності м'язів, тремору спокою і постуральних порушень, а також широким спектром немоторних розладів, що включає вегетативні, когнітивні, афективні, сенсорні та інші порушення [1, 2]. Незважаючи на мультисистемність ураження, властивого ХП, основне значення у формуванні клінічного синдрому надається патології дофамінпродукуючих нейронів у компактній

частині чорної субстанції середнього мозку [3]. Саме тому ключовим підходом у терапії ХП протягом уже декількох десятиліть залишається корекція нейротрансмітерного, і в першу чергу дофамінового, дисбалансу в центральній нервовій системі, здійснюваного призначенням дофамінергічних засобів, перш за все леводопи й агоністів дофамінових рецепторів (АДР). Ця терапія має симптоматичний характер і дозволяє істотно компенсувати рухові функції пацієнта, а також протягом тривалого часу зберігати прийнятну якість життя [4].

## Роль праміпексолу — агоніста дофамінових рецепторів у лікуванні хвороби Паркінсона

Препаратами першого ряду при ХП є леводопа й різноманітні представники групи АДР [5, 6]. Леводопа залишається загальноновизнаним золотим стандартом у лікуванні цього захворювання, проте вже через 3–5 років після початкового вираженого протипаркінсонічного ефекту з'являються характерні лікарські ускладнення — флуктуації клінічної симптоматики й леводопа-індуковані дискінезії [7]. У зв'язку з цим медикаменти, що діють в обхід дегенеруючих нігростріарних нейронів, тобто безпосередньо стимулюють дофамінові рецептори, є патогенетично значущими в комплексній лікарській терапії ХП [8, 9].

Поява неерголінових агоністів дофамінових рецепторів, таких як праміпексол, сприяла перегляду тактики ведення осіб із ХП [10–12]. Так, у пацієнтів із хворобою на розгорнутих стадіях, які отримували препарати леводопи, додавання АДР дозволило зменшити дозу леводопи і, отже, знизити ризик розвитку й вираженості моторних флуктуацій і дискінезій. Надалі було показано, що даний клас лікарських засобів при використанні в монотерапії на початкових стадіях ХП за ефективністю не поступається препаратам леводопи й дозволяє відстрочити їх призначення [13, 14].

До переваг АДР належать [15, 16]: більш тривалий (порівняно з леводопою) період напіввиведення й більш стабільна стимуляція дофамінових рецепторів; менший ризик розвитку моторних флуктуацій і дискінезій; висока ефективність щодо тремору; відсутність конкуренції з харчовими амінокислотами, що дозволяє приймати АДР незалежно від прийому їжі; відсутність необхідності подальшого метаболізування в центральній нервовій системі; антидепресивний ефект.

Праміпексол — синтетичний неерголіновий агоніст дофамінових рецепторів, похідне бензотіазолу, що переважно діє на D3-підтип D2-дофамінових рецепторів у стріатумі й лімбічній системі [17]. Завдяки стимуляції D2-рецепторів базальних гангліїв препарат забезпечує ефект відносно рухових проявів захворювання, а стимуляція D3-рецепторів лімбічної системи зменшує немоторні прояви, у тому числі позитивно впливає на нейropsychологічний статус і зменшує ступінь вираженості депресивного синдрому у хворих із ХП [18–20, 25].

Застосування праміпексолу ефективне на всіх стадіях хвороби Паркінсона — ранній, розгорнутій і пізній. На ранній стадії ХП призначення праміпексолу як монотерапії або в комбінації з інгібітором моноаміноксидази типу В, амантадином або холінолітиком дозволяє істотно покращити основні симптоми паркінсонізму й відстрочити призначення препаратів леводопи, тим самим знизити ризик розвитку моторних флуктуацій і дискінезій, що неминуче виникають на тлі тривалої терапії леводопою. Тривалі проспективні дослідження демонструють, що навіть через 6 років після початку лікування в осіб, які починали його з праміпексолу, частота дискінезій була нижчою, ніж у пацієнтів, які починали терапію з препаратів леводопи [21–23].

На розгорнутій і пізній стадіях ХП застосування праміпексолу в комбінації з препаратами леводопи дозволяє знизити необхідну дозу останнього, зменшити вираженість ускладнень, що виникають при тривалій терапії леводопою, а також провести корекцію моторних флуктуацій і дискінезій. Як свідчить багаторічний досвід застосування, праміпексол за своєю ефективністю перевершує протипаркінсонічні засоби інших груп при моторних флуктуаціях, забезпечуючи більш значне подовження періоду «вимкнення» [21].

Праміпексол має антиоксидантний ефект, реалізований за рахунок наявності в його структурі гідроксильованого бензольного кільця, що має властивості збирача вільних радикалів. Він підвищує експресію глутатіону, каталази й супероксиддисмутази в нейронах, запобігає дії мітохондріальних токсинів, значно зменшує концентрацію активних форм кисню в мітохондріальній фракції [26]. Антиапоптотичний потенціал праміпексолу проявляється рекрутуванням мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), запобіганням кальційзалежній дегенерації мітохондрій, зменшенням активації каспази-3 і вивільненням цитохрому С — індукторів апоптозу [27, 28].

До дофамінергічних нейропротекторних властивостей праміпексолу відносять стимуляцію пресинаптичних дофамінових авторецепторів (контроль синтезу й кругообігу дофаміну), а також інгібування глутаматної нейротоксичності, пов'язаної з гіперактивністю субталамічного ядра. Також у клінічній практиці є певні непрямі ознаки, виявлені з використанням позитронної емісійної томографії, що свідчать про можливу здатність праміпексолу сповільнювати темп наростання дегенеративних змін нігростріатних терміналів [29].

## Праміпексол пролонгованої дії — нові можливості в лікуванні хвороби Паркінсона

З розвитком хвороби Паркінсона схема лікування неминуче ускладнюється за рахунок збільшення кількості прийнятих препаратів і кратності їх прийому. Це неминуче створює проблему недостатньої прихильності пацієнтів до лікування: чим складніша схема лікування, чим більше препаратів пацієнт змушений приймати, чим вища кратність їх прийому, тим частіше пацієнт навмисно або ненавмисно відхиляється від призначень лікаря. У зв'язку з цим розробка нових лікарських форм протипаркінсонічних препаратів, що забезпечують їх тривале вивільнення й допускають одноразовий прийом протягом дня, не просто робить лікування більш зручним, але і, покращуючи прихильність пацієнтів до лікування, підвищує довгострокову ефективність терапії [30, 31].

Праміпексол подовженої дії (Acino Pharma) — нова лікарська форма праміпексолу з тривалим (контрольованим) вивільненням, що припускає одноразовий прийом протягом дня. На відміну від традиційної форми праміпексолу з негайним вивільненням, яку необхідно приймати три рази на день, нова форма передбачає одноразовий прийом протягом доби. Активна діюча речовина в



таблетках обох форм ідентична, однак завдяки особливій структурі таблетки препарату подовженої дії праміпексол при проходженні через шлунково-кишковий тракт поступово перетворюється на гель, рівномірно вивільняється протягом 24 годин, що дозволяє забезпечувати стабільну терапевтичну концентрацію лікарської речовини в організмі упродовж тривалого періоду часу, а також підвищує прихильність пацієнтів до терапії [32–34].

При розробці нової лікарської форми була врахована можливість простого, одномоментного переходу від традиційної форми препарату до нової, оскільки рівні добові дози препарату з негайним і тривалим вивільнення чинять однакову протипаркінсонічну дію [34]. Це було підтверджено в дослідженні О. Rascol [35], у якому взяли участь 156 пацієнтів, які страждають від ХП. Його результати продемонстрували, що при одномоментному переведенні пацієнтів, які приймали раніше препарат із негайним вивільненням, на рівну дозу препарату з тривалим вивільненням досягнутий ефект зберігається у 84,5 % випадків. Більше того, при переході на препарат із тривалим вивільненням відзначалася тенденція до зниження оцінки за UPDRS, більш високої оцінки за шкалою загального враження, збільшення числа респондерів [35].

Подібні результати були отримані в дослідженні Y. Mizuno [36], у якому успішне одномоментне переведення на препарат праміпексолу з тривалим вивільненням було здійснене у 83 % з 112 пацієнтів, які взяли в ньому участь. Більше того, при цьому відзначалася тенденція до більш високого ефекту при збереженні тієї ж добової дози.

Праміпексол подовженої дії випускається в таблетках із дозуванням 0,75 і 1,5 мг, що дозволяє поступово підбирати дозу. Таблетки слід приймати 1 раз на день, приблизно в один і той же час, найбільш зручний для пацієнта. Як показує практичний досвід, пацієнтам із ранньою стадією ХП краще приймати препарат у ранкові години. Якщо пропущена доза препарату, її слід прийняти, якщо з моменту звичайного часу прийому не минуло понад 12 годин, в іншому випадку чергова доза повинна прийматися наступного дня у звичайний час [21].

Якщо праміпексол починає приймати пацієнт, який уже знаходиться на лікуванні леводопою, доза останньої може бути знижена, особливо при виникненні дофамінергічних ускладнень. У дослідженні О.С. Левіна було показано, що призначення праміпексолу пролонгованого вивільнення пацієнтам, які раніше отримували леводопу, дозволяє протягом 6 місяців знизити її дозу більше ніж у половині випадків: у хворих із I–II стадіями — у середньому на 20 %, а у хворих із III–IV стадіями — на 10 % [41].

### **Праміпексол пролонгованої дії — доведена ефективність лікування ХП на ранній стадії захворювання**

Ефективність праміпексолу з тривалим вивільненням у пацієнтів із ранньою стадією ХП підтверджена в декількох плацебо-контрольованих дослідженнях. У дослідження W. Roewe et al. (2011) було включено 539 пацієнтів, середня тривалість захворювання становила

12 місяців. Пацієнтів розподілили на три групи (співвідношення 2 : 2 : 1). Перша група отримувала препарат зі швидким вивільненням, друга — з тривалим вивільненням, а третя — плацебо протягом 26 тижнів. Виявилося, що обидві лікарські форми однаково зменшують вираженість симптомів паркінсонізму, оцінювану за сумарним показником частин II і III шкали UPDRS, а також за шкалою загального враження. Не виявлено суттєвих відмінностей і за частотою побічних ефектів [42].

У дослідженні L. Salin et al. (2009) було відзначено, що, незважаючи на порівнянні результати при застосуванні обох лікарських форм праміпексолу (оцінка за допомогою шкали UPDRS і шкали загального клінічного враження), показник за шкалою загального клінічного враження пацієнтів був вищим при використанні препарату з тривалим вивільненням. Це може відображати більш сприятливу дію даної лікарської форми на моторні симптоми [43].

R. Hauser et al. (2009), які проводили плацебо-контрольоване дослідження препарату зі швидким і тривалим вивільненням за участю 259 пацієнтів із хворобою Паркінсона (тривалість захворювання близько року), також дійшли висновку про еквівалентну ефективність рівних добових доз обох лікарських форм (оцінка за частинами II і III шкали UPDRS знизилася на 7,5 і 7,4 бала відповідно), при цьому профіль і частота побічних ефектів були порівнянними [44].

Проведення клінічних досліджень з метою порівняння зручності застосування традиційної і пролонгованої форми праміпексолу на ранній стадії ХП показало, що майже 94 % респондентів віддають перевагу препарату з одноразовим прийомом. Це пов'язано з меншою ймовірністю забування про прийом препарату, а також із психологічним відчуттям зменшення кількості медикаментів, що приймаються щодня [34].

### **Застосування праміпексолу з тривалим вивільненням на розгорнутій і пізній стадіях хвороби Паркінсона**

На розгорнутій і пізній стадіях ХП усі пацієнти змушені починати прийом препаратів леводопи, тому що лікарські засоби інших груп вже не можуть компенсувати все наростаючий руховий дефіцит. При цьому поступово розвивається трансформація клінічної картини захворювання, з'являються моторні флуктуації і дискінезії. Праміпексол пролонгованого вивільнення за рахунок тривалої активації дофамінових рецепторів сприяє зменшенню вираженості моторних флуктуацій і дискінезій, зменшує тривалість періоду «вимкнення», а також дозволяє знизити добові дози препаратів леводопи.

Найбільш важливе дослідження праміпексолу з тривалим вивільненням на розгорнутій стадії хвороби Паркінсона було виконане A. Schapira et al. (2011). У ньому взяли участь 517 пацієнтів із хворобою Паркінсона (тривалість захворювання близько шести років), які приймали в середньому 600 мг леводопи на добу. Пацієнти були розділені на три групи у співвідношенні 1 : 1 : 1, при цьому одна з груп приймала традиційну

форму праміпексолу, інша — сучасну форму препарату, третя — плацебо.

На тлі прийому праміпексолу з тривалим вивільненням порівняно з вихідним рівнем відзначене зниження оцінки за II і III частинами UPDRS на 11 балів (4,9 бала порівняно з плацебо), а тривалість періоду «вимкнення» зменшилася на 2,1 години на добу (0,7 години щодо плацебо). Вірогідних відмінностей щодо клінічного ефекту порівняно з препаратом праміпексолу негайного вивільнення відзначено не було. Частота й ступінь вираженості побічних ефектів при застосуванні обох лікарських форм були порівнянними, проте частота нудоти й запаморочення на фоні прийому препарату з тривалим вивільненням була нижчою, ніж при прийомі традиційного препарату [45].

При проведенні клінічних досліджень з метою порівняння традиційної і пролонгованої форми праміпексолу серед пацієнтів із розгорнутими стадіями хвороби пролонговану форму вибрали 89 % учасників опитування, відзначивши зручність одноразового прийому [21].

## Висновки

Отже, праміпексол пролонгованої дії — це нова лікарська форма праміпексолу з тривалим (контрольованим) вивільненням, що передбачає його одноразовий прийом протягом дня. Завдяки особливій структурі праміпексол пролонгованої дії при проходженні через шлунково-кишковий тракт поступово перетворюється на гель, рівномірно вивільняється протягом 24 годин, що дозволяє забезпечувати стабільну терапевтичну концентрацію лікарської речовини в організмі протягом тривалого періоду часу. Це, у свою чергу, дозволяє ефективно контролювати симптоми ХП, покращує прихильність пацієнтів до терапії, зменшує частоту пропусків прийому дози.

У подвійних сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів як з ранніми, так і пізніми стадіями ХП було продемонстровано, що праміпексол з пролонгованим вивільненням за ефективністю еквівалентний праміпексолу негайного вивільнення. При цьому обидві лікарські форми препарату вірогідно перевершують плацебо. Переведення пацієнтів зі стандартної форми на форму з пролонгованим вивільненням можна здійснювати одномоментно, при цьому більше ніж у 80 % пацієнтів корекція дози не потрібна.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Катуніна Е.А., Малыхина Е.А., Чуканова А.С. Болезнь Паркинсона. [http://do.rsmu.ru/fileadmin/user\\_upload/lf/lf16/Bolez\\_n\\_Parkinsona.pdf](http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/lf/lf16/Bolez_n_Parkinsona.pdf).
2. Иллариошкин С.Н., Селиверстов Ю.А. Болезнь Паркинсона. Справочник практикующего специалиста. Москва, 2019.
3. Иллариошкин С.Н. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. Москва, 2011. С. 41.
4. Штока В.Н. Экстрапиримидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Москва, 2002.
5. Иллариошкин С.Н. Паркинсонизм с ранним началом. Нервные болезни. 2006. № 3. С. 14-20.
6. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Загоровская Т.Б. и др. Семилетний опыт применения Мирепекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма. Журн. неврол. и психиатр. 2006. № 11. С. 26-32.
7. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. Consilium Medicum. Неврол. и ревматол. 2009. № 1. С. 35-40.
8. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В., Кучеряну В.Г., Карабань Н.В. Болезнь Паркинсона (этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика). Москва: Медицина, 2002. 335 с.
9. Olanow C.W., Stern M.B. Sethi K. The Scientific and Clinical Bases for the Treatment of Parkinson's disease. Neurology. 2009. Vol. 72. № 21. Suppl. 4. S9-S55.
10. Федорова Н.В., Кулуа Т.К. Опыт применения прамипексола в лечении болезни Паркинсона. Consilium Medicum. 2007. № 2. С. 103-107.
11. Reichmann H., Brecht H.M., Koster J. et al. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. CNS Drugs. 2003. Vol. 17. № 13. P. 965-973.
12. Korczyn A.D., Gurevich T. Parkinson's disease: before the motor symptoms and beyond. J. Neurol. Sci. 2010. Vol. 289. P. 2-6.
13. Parkinson's Study Group CCI Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. Arch. Neurol. 2009. Vol. 66 (5). P. 563-570.
14. Hauser R.A., Auinger P. Parkinson Study Group. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson disease. Mov. Disord. 2011. Vol. 26. P. 813-818.
15. Parkinson's Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2000. Vol. 284. № 15. P. 1931-1938.
16. Chen J. Optimizing use of a dopamine agonists in Parkinson disease. Pharmacy Times. 2007. Vol. 73. P. 111-121.
17. Ferreira J., Katzenschlager R., Bloem B. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on the therapeutic management of Parkinson's disease. European Journal of Neurology. 2013. Vol. 20. P. 5-15.
18. Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing Pramipexole with Levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD study. J. Clin. Neuropharmacol. 2000. 23 (1). 34-44.
19. Pinter M.M., Pogarell O., Oertel W.H. Efficacy, safety and tolerance of non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized, multicentre study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1999. 66(4). 436-41.
20. Pogarell O., Gasser T., van Hilten J.J. et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized double-blind, placebo controlled, multicentre study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002. 72(6). 713-20.
21. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Церенсодном Б. Эффективность прамипексола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования). Фарматека. 2007. № 1. С. 28-34.
22. Dziedzicka-Wasylewska M., Ferrari F., Johnson R.D. et al. Mechanisms of Action of Pramipexole: Effects on Receptors. Rev. Contemp. Pharmacother. 2001. 12. 1-31.

23. Kvernmo T., Härtter S., Bürger E. A Review of the Receptor Binding and Pharmacokinetic Properties of Dopamine Agonists. *Clin. Therap.* 2006. 28. 1065-1078.
24. Левин О.С. Применение прамипексола с длительным высвобождением в лечении болезни Паркинсона. [https://umedp.ru/articles/primenenie\\_pramipeksola\\_s\\_dlitelnym\\_vysvobozhdeniem\\_v\\_lechenii\\_bolezni\\_parkinsona.html](https://umedp.ru/articles/primenenie_pramipeksola_s_dlitelnym_vysvobozhdeniem_v_lechenii_bolezni_parkinsona.html).
25. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. Москва, 2006.
26. Jenner P., Könen-Bergmann M., Schepers C., Haertter S. Pharmacokinetics of a once-daily extended-release formulation of pramipexole in healthy male volunteers: three studies. *Clin. Ther.* 2009. 31(11). 2698-2711.
27. Mireau J., Schneider F.J., Ensinger H.A. et al. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D2, D3 and D4 receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1995. 290(1). 29-36.
28. Möller J.C., Oertel W.H. Pramipexole in the treatment of Parkinson's disease: new developments. *Expert Rev. Neurother.* 2005. 5. 581-586.
29. Olanow C.W., Stern M.B., Sethi K. The Scientific and Clinical Bases for the Treatment of Parkinson's disease. *Neurology.* 2009. Vol. 72. № 21. Suppl. 4. S9-S55.
30. Chwieduk C.M., Curran M.P. Pramipexole extended release in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2010. № 24. 327-336.
31. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal Medication Adherence in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2005. № 20(11). C. 1502-1507.
32. Rascol O., Barone P., Debieuvre C.D. Overnight switching from immediate- to extended-release (ER) in early Parkinson's disease. *Neurology.* 2009. 72 (11 Suppl.). A320.
33. Левин О.С. Прамипексол в лечении болезни Паркинсона: практические аспекты применения формы с замедленным высвобождением. *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2013. № 2. С. 24-29.
34. Обухова А.В. Опыт применения прамипексола пролонгированного действия при болезни Паркинсона. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2012. № 5(47).
35. Chwieduk C.M., Curran M.P. Pramipexole extended release in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2010. 24. 327-336.
36. Mizuno Y., Yamamoto M., Kuno S. et al. Efficacy of Pramipexole Extended Release (ER) and Switching From Pramipexole Immediate Release (IR) to ER in Japanese Advanced Parkinson's Disease (PD) Patients. Poster 2.192. XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders Miami Beach. 2009.
37. Poewe W., Barone P., Hauser R.A. et al. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009. 24 (Suppl. 1). S273.
38. Salin L., Hauser R., Koester J. Double-blind evaluation of maintenance of efficacy of pramipexole extended-release in early Parkinson's disease. *Neurology.* 2009. 72. 11.
39. Hauser R., Salin L., Koester J. Doubleblind evolution of pramipexole extended-release (ER) in early Parkinson's disease. *Neurology.* 2009. 72 (Suppl. 3). 11. A412-3.
40. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. *Mov. Dis.* 2009. 24 (Suppl. 1). 277-8.
41. Левин О.С. Прамипексол в лечении болезни Паркинсона: практические аспекты применения формы с замедленным высвобождением. *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2013. № 2. С. 24-29.
42. Poewe W., Barone P., Hauser R.A. et al. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009. 24 (Suppl. 1). S273.
43. Salin L., Hauser R., Koester J. Double-blind evaluation of maintenance of efficacy of pramipexole extended-release in early Parkinson's disease. *Neurology.* 2009. 72. 11.
44. Hauser R., Salin L., Koester J. Doubleblind evolution of pramipexole extended-release (ER) in early Parkinson's disease. *Neurology.* 2009. 72 (Suppl. 3). 11. A412-3.
45. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. *Mov. Dis.* 2009. 24 (Suppl. 1). 277-8.

Промономер UA-PRAM-PUB-042021-027

Отримано/Received 02.04.2021

Рецензовано/Revised 15.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.04.2021 ■

I.M. Karaban

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

## Pramipexole extended release: new options for continuous dopaminergic stimulation in Parkinson's disease

**Abstract.** The most important approach to dopaminergic stimulation in Parkinson's disease is the use of dopamine agonists. Compared with levodopa agents, dopamine agonists are characterized by a lower risk of drug-induced dyskinesia and motor fluctuations, no need for brain metabolism and the neuroprotective potential established in the experiment. One of the most effective drugs in this group is pramipexole — a synthetic benzothiazole derivative (tetrahydrobenzothiazole). Pramipexole is a potent D2-receptor agonist with maximal affinity for the D3-receptor subtype. Stimulation of D2-receptors of the basal ganglia provides the effect of the drug on motor manifestations of the disease, while stimulation of D3-receptors of the limbic system reduces non-motor manifestations, including a positive effect on neuropsychological status and reduced severity of depressive syndrome in patients with Parkinson's disease. The effectiveness of pramipexole has been proven by numerous studies both in the early stages of Parkinson's disease — as monotherapy and in the advanced

stages — in combination with levodopa agents. With the development of the disease, the scheme of its treatment became more complex due to an increase in the number of drugs taken and the frequency of their administration. This inevitably creates a problem of insufficient adherence of patients to treatment. In this regard, a new dosage form of pramipexole has been developed — long-acting pramipexole, which ensures its extended release and allows a single dose during the day. This not only makes the treatment of the patient more convenient, but also improves the adherence of patients to treatment, increases the long-term effectiveness of therapy. In addition, with the slow release of pramipexole during the day, its concentration in the blood is more stable, which can provide better tolerance and effective control of symptoms of the disease throughout the day (both during the day and at night).

**Keywords:** Parkinson's disease; dopamine agonists; pramipexole extended release; continuous dopaminergic stimulation



UDC 616.832.522

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.3.2021.231575>

H. V. Palahuta

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

## Clinical, pathological, imaging, and genetic characteristics of patients with progressive muscular dystrophies

**Abstract.** *Muscular dystrophies are a heterogeneous group of inherited disorders that share similar clinical features. Being a rare disease, muscular dystrophy represents a huge diagnostic problem for clinicians. Clinically, muscular dystrophies are characterized by progressive muscle weakness, muscle atrophy, and movement disorders. The combination of clinical signs and analysis of the possible type of inheritance allows one to suspect specific forms of muscular dystrophy. Clinicians increasingly need to rely on electrophysiological, imaging, and genetic data for more accurate differential diagnosis. The paper presents the results of the combined use of magnetic resonance imaging of the thigh muscles and electromyography in 17 patients with muscular dystrophy.*

**Keywords:** *muscle magnetic resonance imaging; progressive muscular dystrophy; electromyography; genetics; specific patterns of muscle damage*

### Background

Progressive muscular dystrophies are clinically, genetically, and biochemically heterogeneous group of non-inflammatory diseases, which are based on a primary muscle fiber defect accompanied by characteristic, but often non-pathognomonic pathological signs [1]. Clinically, they are characterized by progressive muscle weakness that affects the muscles of the limbs, axial muscles, and facial muscles to varying degrees.

In the past, muscular dystrophies have been classified according to the underlying clinical findings and the age of onset. Most of the clinical forms of muscular dystrophies manifest in the first decade of life, they are progressive and incurable [2]. An improved understanding of the mechanisms that underlie these forms has provided new clues about their classification [3–5]. Based on the world developments in the field of the molecular diagnostics, the clinical and molecular genetic classification of muscular dystrophies was first published in the Neuromuscular Disorders journal (1999, 9<sup>th</sup> issue). Currently, progressive muscular dystrophies are classified on a genetic basis [6, 7].

As a separate disorder, muscular dystrophies are relatively rare. However, they represent a significant proportion of neuromuscular diseases, with a general prevalence of 16.14 per 100,000 [8]. There are differences in the prevalence of muscular dystrophy due to genetic differences between populations and ethnic groups, as well as differences in the availability of molecular diagnostics. Also, the availability of medical information sources differs depending on the country and region. In addition, some patients may not seek medical attention at all and therefore undiagnosed cases lead to an underestimation of the true prevalence of muscular dystrophy.

No one disputes the important role of obtaining a medical history and clinical investigation in patients with neuromuscular diseases, and in particular in those with muscular dystrophy. The combination of clinical signs and analysis of the possible type of inheritance allows one to suspect specific forms of muscular dystrophy and determine the direction of further research. Although the coincidences between genetically distinguishable forms complicate the diagnostic search. Clinicians increasingly need to rely on electrophysiological,

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021

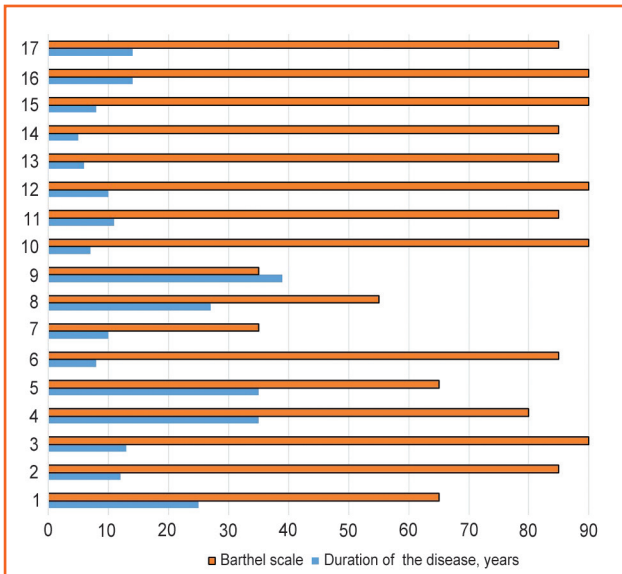
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Палагута Ганна Володимирівна, аспірант кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, 88018, Україна; e-mail: [hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua](mailto:hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua); контактний тел.: +38 (094) 847 04 56.

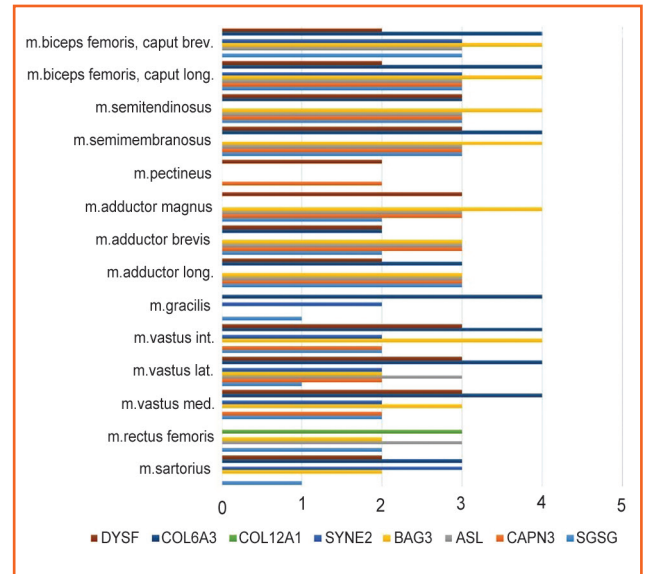
For correspondence: Hanna Palahuta, PhD student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Uzhhorod National University, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Kapushanska st., 24, Uzhhorod, 88018, Ukraine; e-mail: [hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua](mailto:hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua); contact tel.: +38 (094) 847 04 56.

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





**Figure 1. Comparison of the duration of the disease and the degree of impairment of the ability to self-care**



**Figure 2. Comparison of the lesions of the thigh muscles according to the Mercuri**

imaging, and genetic data for more accurate differential diagnosis.

Electromyography (EMG) is a significant method for early diagnosis of muscular dystrophies, including differential diagnosis of neuromuscular pathology, determining the stage and activity of the myodystrophic process. However, EMG changes do not have high specificity [9, 10]. For progressive muscular dystrophies, a large number of low-amplitude fibrillation potentials are characteristic, which arise as a result of reinnervation of functionally incapacitated muscle fibers. Positive sharp waves appear as a result of the death of muscle fibers. In hypertrophied muscles, pseudomyotonic discharges appear in the form of groups of

fibrillations [11]. Dystrophic muscle lesions are more likely to induce myopathic activity on EMG than non-dystrophic lesions [12].

There is a growing number of evidence proving that muscle imaging can play an important role in identifying genetically distinct conditions, assisting clinicians in selecting appropriate genetic diagnostic tests as well as the muscles to target for pathological examinations. Although, muscle imaging allows for the identification of specific patterns of muscle damage and can be used in the differential diagnosis of muscular dystrophy forms [13–16]. Muscle magnetic resonance imaging (MRI) has a higher diagnostic value in the early diagnosis of

**Table 1. Muscle involvement in the different types of muscular dystrophies**

	m.sartorius	m.rectus femoris	m.vastus med.	m.vastus lat.	m.vastus int.	m.gracilis	m.adductor long.	m.adductor brevis	m.adductor magnus	m.pectineus	m.semimembranosus	m.semitendinosus	m.biceps femoris, caput long.	m.biceps femoris, caput breve
DYSF	+	–	+	+	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+
COL6A3	+	–	+	+	+	+	+	+	–	–	+	+	+	+
COL12A1	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
SYNE2	+	–	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	+	+
BAG3	+	+	+	+	+	–	+	+	+	–	+	+	+	+
ASL	–	+	–	+	–	–	+	+	+	–	+	+	+	+
CAPN3	–	–	+	+	+	–	+	+	+	+	+	+	+	–
SGSG	+	+	–	–	–	+	+	–	+	–	+	+	+	+

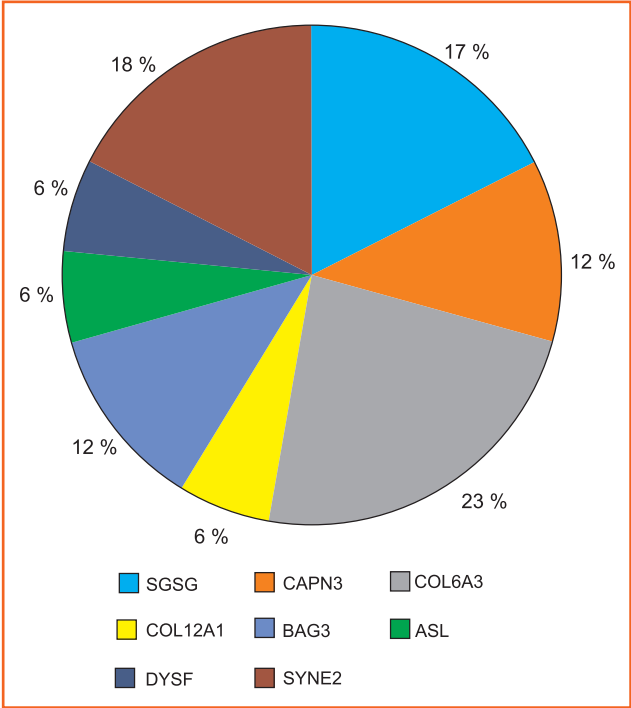


Figure 3. Distribution of patients by identified mutation in the genes

slowly progressive diseases in which selective patterns of muscle involvement can be detected over a long period [17]. Muscle MRI can be used as a diagnostic tool to describe the degree and nature of muscle damage and to determine the localization of future muscle biopsy, if necessary [18–20]. This can help in narrowing the diagnostic search and differential diagnosis of muscular dystrophy forms.

At the moment, there is no etiopathogenetic treatment for progressive forms of muscular dystrophies, except for certain forms, such as Duchenne muscular dystrophy. Currently, medical treatment is prescribed taking into account the results of clinical and instrumental examinations and concomitant pathology (cardio-, pneumopathy). Also, the management of patients is complex and includes pathogenetic and special therapy, taking into account the severity of the disease (mild, moderate, severe), stages (compensation, subcompensation, decompensation), physiotherapy procedures, singlet oxygen therapy, physiotherapy exercises (breathing exercises, stretch gymnastics), special diet, electroacupuncture, gentle massage of functionally intact muscles [21]. Verification of individual forms of muscular dystrophies is important not only for confirming the diagnosis in patients and genetic prevention in families (diagnosis of heterozygous car-

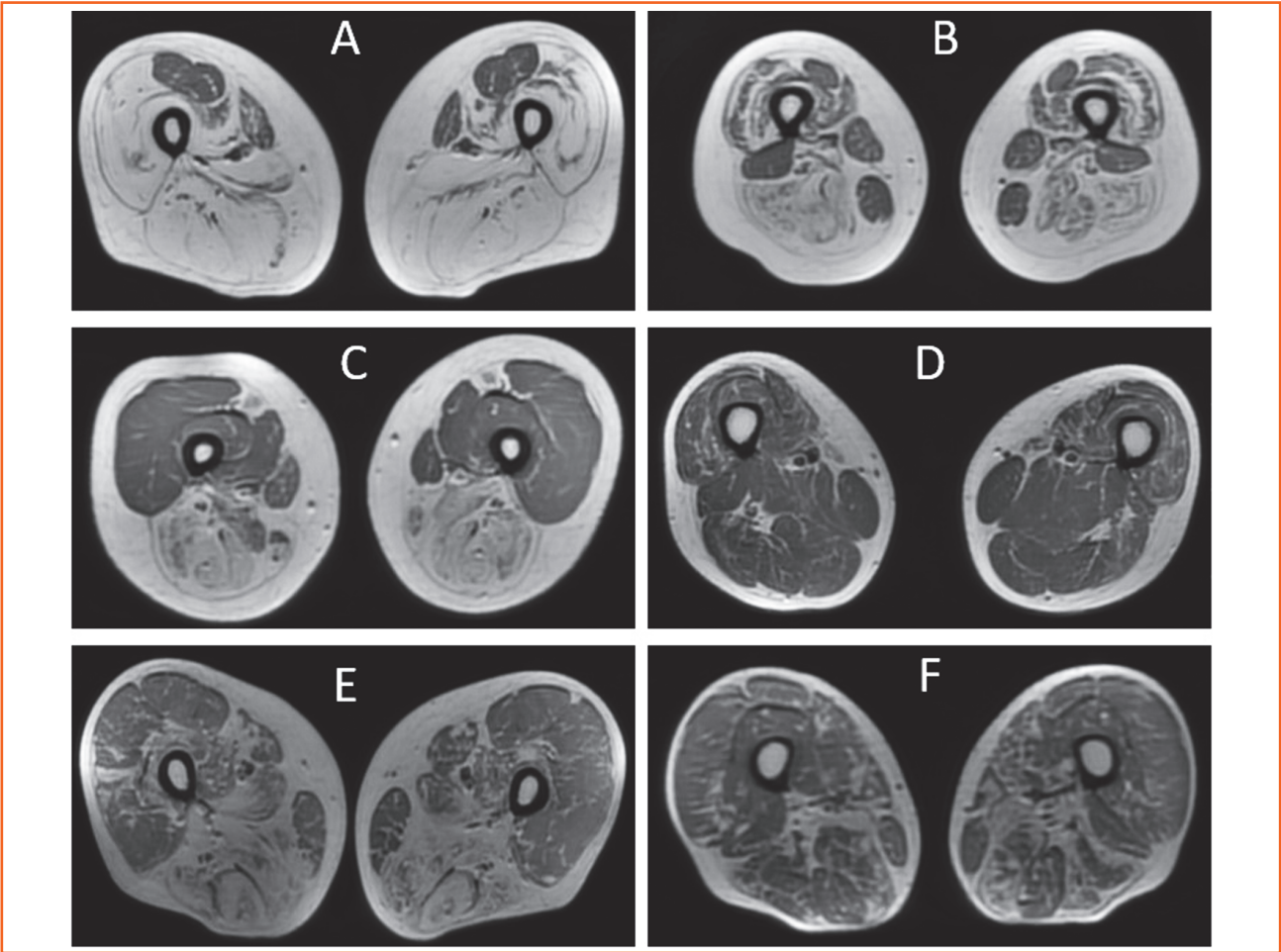


Figure 4. Muscle imaging in mutations in the COL6A3, CAPN3, SGSG, SYNE2, BAG3, ASL genes

riage), but also for preclinical diagnosis for early observation and, if possible, treatment. However, molecular genetic diagnostics is not always available to patients, which delays the time of diagnosis.

The purpose of the research: to identify MRI signs of muscle damage in muscular dystrophies, to compare the revealed changes with EMG data, laboratory, and genetic examination results.

## Materials and methods

We performed MRI of the muscles of the lower extremities in 17 patients with muscular dystrophy. Seven healthy individuals formed a control group. The examination was carried out on a Signa HDxt 1.5T MRI scanner (General Electric, USA) with a magnetic field strength of 1.5 Tesla, using a soft surface coil. The protocol included T1, T2 and STIR modes in axial and coronal projections, using anatomical landmarks. The examination was carried out at the level of the hips on both sides, without contrast enhancement. The study time was 20–30 minutes for each patient. Evaluation of the obtained images was carried out by visual assessment of the signal from the muscles of the lower extremities for each patient according to the 5-point Mercuri scale (2002). On the scans of the thighs, we have examined the muscles of the anterior (m.rectus femoris, m.sartorius, m.vastus lateralis, m.vastus intermedius, m.vastus medialis), posterior (m.semimembranosus, m.semitendinosus, m.biceps femoris caput longum, m.biceps femoris caput breve) and medial compartments (m.adductor magnus, m.brevis, m.longus, m.gracilis, m.pectineus).

All patients underwent a preliminary EMG (needle) and the level of creatine kinase was assessed, followed by a genetic analysis using the next-generation sequencing (NGS). Also, each patient was examined for impaired ability to self-care using the Barthel scale and the grade was determined by the 10-point Vignos scale, corresponding to the patient's motor activity.

## Results and discussion

Our study included male ( $n = 7$ ) and female ( $n = 10$ ) participants aged 20 to 46 years. All patients applied to the Regional Center of Neurosurgery and Neurology in Uzhhorod from 2016 to 2020. The average age at onset and diagnosis was 15.3 and 29.8 years, respectively. The median number of years took to make a diagnosis was 15. The most common initial symptoms were gait disturbance, difficulty running, climbing stairs and raising arms, weakness of the lower extremities. Other symptoms included facial muscle weakness (1 patient — 5.9 %) and general hypotension. In 3 people (17.6 %), a contracture of the Achilles tendon was revealed. Two individuals (11.8 %) required a wheelchair, two patients (11.8 %) could walk with assistance, 13 people (76.4 %) could walk independently, without assistance. On the 10-point Vignos scale, one patient had grade 1 (5.9 %), another one had grade 2 (5.9 %), 9 — grade 3 (52.9 %), 2 — grade 4 (11.8 %), 3 — grade 5 (17.6 %) and one patient — grade 8 (5.9 %).

A direct physical examination of the muscles was also performed and included Gower sign, 4-stair climb, and Bar-

thel index. 11.8 % of study participants were not able to get up from the floor; 17.6 % were not able to get up without assistance; 53 % had the classic Gower sign; and only 5.9 % climbed without problems. Climbing four stairs was difficult for almost all participants (14 of 17), two patients couldn't do it at all, and only one had no problems with it. According to the Barthel index, 3 patients (17.6 %) had a significant dependence (up to 60 points) and 14 (82.4 %) — a moderate dependence (up to 91 points).

There is a relationship between the duration of the disease and the degree of self-care loss. The shorter the period of illness in years was observed in patients, the less was the degree of impairment of the ability to self-care according to the Barthel scale (Fig. 1).

Serum creatine kinase levels were measured in all patients. There was a moderate increase (up to 5-fold) in 7 patients (41.2 %), in 3 (17.6 %) this indicator was within the normal range, and 7 people (41.2 %) reported a significant increase (10-fold or higher). Electromyography revealed changes mainly by myopathic type in 16 cases (94.1 %), one patient (5.9 %) had a neuronal type, and 2 (11.8 %) of 17 people also had fibrillations and fasciculations. Of 17 patients, 5 (29.4 %) had cardiomyopathy and 1 (5.9 %) — symptomatic arrhythmia.

Magnetic resonance imaging showed damage to the muscles of the thigh from grade 1 to grade 4 according to Mercuri in 16 patients (94.1 %), while one person had not any changes. So, muscle MRI was performed, which showed lesions of mm.peroneus longus, gastrocnemius caput mediale. The lesions of the muscles in the posterior compartment of the thigh were as follows: in 13 of 16 patients, m.semimembranosus and m.semitendinosus were affected, in 15 — m.biceps femoris caput longum, and in 14 — m.biceps femoris caput breve. The imaging of the muscles of the medial compartment showed that the pectineus muscle remained preserved in 14 individuals, 10 people had lesions of m.gracilis and m.adductor brevis, 12 — of m.adductor longus and 9 patients — of m.adductor magnus. The lesions of the muscles of the anterior compartment were as follows: m.rectus femoris was affected in 5 patients, m.sartorius — in 12, m.vastus lateralis — in 15, m.vastus intermedius — in 14, and m.vastus medialis — in 13 people.

A different degree of muscle damage according to the Mercuri classification is presented in Fig. 2.

The genetic testing by the NGS method showed that three people had mutations in the SGSG gene, two — in the CAPN3, four — in COL6A3, one — in COL12A1, two — in BAG3, one patient each — in ASL and DYSF genes, and three more patients — in SYNE2 (Fig. 3).

Evaluation of patterns of muscle involvement in different types of muscular dystrophy provided important observations (Table 1). Several muscles of the thigh (the long and short heads of the biceps femoris, the vastus lateralis muscle, the semimembranosus and semitendinosus muscles, and the adductor longus muscle) were most frequently involved in all studies. In almost all patients, the preservation of the pectineus and gracilis muscles was most often noted. It was found that the m.sartorius and m.rectus femoris, m.vastus lateralis



and m.vastus medialis, m.adductor magnus and m.adductor brevis are characterized by a combination of damage (from involved to intact) in various diseases.

Muscle involvement was specific for a particular gene mutation (Fig. 4).

Muscle MRI in mutations in various genes showed the greatest involvement of the following thigh muscles:

— in the COL6A3 gene — of the m.vastus med., m.vastus lat., m.vastus int., m.gracilis, m.adductor long., m.semimembranosus, m.semitendinosus, m.biceps femoris (Fig. 4A);

— in the CAPN3 gene — of m.vastus med., m.vastus lat., m.vastus int., m.semimembranosus, m.semitendinosus, m.biceps femoris, caput long., m.adductor long., m.adductor brevis, and m.adductor magnus (Fig. 4B);

— in the SGSG gene — of m.adductor long., m.semimembranosus, m.semitendinosus, m.biceps femoris (Fig. 4C);

— in the SYNE2 gene — of m.sartorius, m.vastus med., m.vastus int., m.gracilis, m.biceps femoris (Fig. 4D);

— in the BAG3 gene — of m.adductor long., m.adductor brevis and m.adductor magnus, m.semimembranosus, m.vastus med., m.vastus int., m.biceps femoris (Fig. 4E);

— in the ASL gene — of m.rectus femoris, m.vastus lat., m.adductor long., m.adductor brevis, m.adductor magnus, m.semimembranosus, m.semitendinosus, m.biceps femoris (Fig. 4F).

Visual examination of the tomograms of the muscles of the lower extremities in the control group did not reveal pathological changes in the T1, T2 and STIR modes: there was a normal intensity of the muscle signal (the signal was homogeneous, hypointense, well-contrasting with the subcutaneous and intermuscular fat), the muscles were clearly identified, the content of adipose tissue corresponded to normal values.

## Conclusions

We have noted the role of magnetic resonance imaging as a highly informative method for diagnosing muscle pathology. MRI can detect early involvement of the thigh muscles. We showed that 94.1 % of patients had a lesion of the muscles of the posterior thigh, 64.7 % — in the medial compartment, and in 70.6 % of cases, there was a lesion of the muscles of the anterior compartment of the thigh. We also showed the difference between the lesions of certain muscle groups in different types of muscular dystrophy, which significantly narrows the differential diagnostic search, simplifying genetic testing. All patients had an increased level of creatine kinase in the blood serum, and 94.1 % had changes by myopathic type when performing EMG. Also, there was a relationship between the duration of the disease and the degree of loss of self-care.

Thus, accurate nosological diagnosis of muscular dystrophies is possible only with the use of modern diagnostic methods, such as laboratory, electrophysiological, radiological and genetic ones. However, given the socio-economic situation of the majority of patients, limited access to genetic testing, it is important to develop screening methods for the diagnosis of early manifestations of progressive muscular dystrophy, including the identification

of specific patterns of muscle damage. In turn, accurate diagnosis of muscular dystrophy forms is the ground for the next most important step — the development of effective treatment methods.

## References

1. Emery A. *The muscular dystrophies*. *Lancet*. 2002. 359. 687-95. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07815-7.
2. Евтушенко С., Шаймурзин М., Евтушенко О., Евтушенко И. *Нервно-мышечные заболевания у детей: Монография. Донецк: Изд-во «Ноулидж» (донецкое отделение), 2014. 218 с.*
3. Mercuri E., Muntoni F. *The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies*. *Ann. Neurol*. 2012. 72. 9-17. doi: 10.1002/ana.23548.
4. Guglieri M., Straub V., Bushby K., Lochmuller H. *Limb-girdle muscular dystrophies*. *Curr. Opin. Neurol*. 2008. 21(5). 576-84. doi: 10.1097/WCO.0b013e32830efdc2.
5. Muntoni F., Voit T. *The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress*. *Neuromuscul. Disord*. 2004. 14(10). 635-49. doi: 10.1016/j.nmd.2004.06.009.
6. Wicklund M. *The muscular dystrophies*. *Continuum (Minneapolis)*. 2013. 19(6 Muscle Disease). 1535-1570. doi: 10.1212/01.con.0000440659.41675.8b.
7. Narayanaswami P., Weiss M., Selcen D. et al. *Evidence-based guideline summary: Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies*. *Neurology*. 2014. 83(16). 1453-63. doi: 10.1212/WNL.0000000000000892.
8. Mah J., Korngut L., Fiest K.M. et al. *A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of the muscular dystrophies*. *Can. J. Neurol. Sci*. 2016. 43(1). 163-77. doi: 10.1017/cjn.2015.311.
9. Miller T. *Differential diagnosis of myotonic disorders*. *Muscle and Nerve*. 2008. 37(3). 293-299. doi: 10.1002/mus.20923.
10. Hehir M., Logigian E. *Electrodiagnosis of myotonic disorders*. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am*. 2013. 24(1). 209-20. doi: 10.1016/j.pmr.2012.08.015.
11. Николаев С. *Практикум по клинической электромиографии*. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2003. 127-128.
12. Harper C. *Congenital myopathies and muscular dystrophies*. In: Brown W.F., Bolton C.F., Aminoff M.J. (eds). *Neuromuscular function and disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2002. 1355-1374. doi: 10.1055/s-2008-1062269.
13. Mercuri E., Pichiecchio A., Allsop J., Messina S., Pane M., Muntoni F. *Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future*. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2007. 25(2). 433-40. doi: 10.1002/jmri.20804.
14. Палагута Г., Смоланка В., Орос М., Дутка І. *Діагностична роль магнітно-резонансної томографії м'язів при нервово-м'язових захворюваннях (науковий огляд та особисте спостереження)*. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2019. 1(103). 26-31. doi: 10.22141/2224-0713.1.103.2019.158635.
15. Palahuta H., Fartushna O. *The role of magnetic resonance imaging of muscles in the differential diagnosis of certain forms and subtypes of limb-girdle muscular dystrophy: case analysis*. *International Neurological Journal*. 2020. 16(8). 43-47. doi: 10.22141/2224-0713.16.8.2020.221960.
16. Палагута Г., Смоланка В., Дутка І. *Діагностика поясної складнокурабельної міопатії з використанням методу МРТ (науковий огляд і особисте спостереження)*. *Міжнародний*



неврологический журнал. 2020. 16(2). 13–17. doi: 10.22141/2224-0713.16.2.2020.200958.

17. Jungbluth H. Myopathology in times of modern imaging. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2017. 43(1). 24–43. doi: 10.1111/nan.12385.

18. Wattjes M., Kley R., Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur. Radiol.* 2010. 20(10). 2447–60. doi: 10.1007/s00330-010-1799-2.

19. Ten Dam L., van der Kooi A., Verhamme C., Wattjes M., de Visser M. Muscle imaging in inherited and acquired muscle diseases. *Eur. J. Neurol.* 2016. 23(4). 688–703. doi: 10.1111/ene.12984.

20. Quijano-Roy S., Carlier R., Fischer D. Muscle imaging in congenital myopathies. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2011. 18. 221–229.

21. Евтушенко С., Шаймурзин М., Евтушенко О., Евтушенко Л., Дегонская Е., Евтушенко И., Сохань Д. Ранняя клинико-инструментальная диагностика и терапия быстро- и медленно прогрессирующих мышечных дистрофий и амиотрофий. *Международный неврологический журнал.* 2007. 4(14). 47–63.

Received 18.03.2021

Revised 03.04.2021

Accepted 12.04.2021 ■

#### Information about author

Hanna Palahuta, PhD student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Uzhhorod National University, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua; contact tel.: +38 (094) 847 04 56; <https://orcid.org/0000-0001-7348-4390>

**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Палагута Г.В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, м. Ужгород, Україна

#### Клініко-патологічні, візуалізаційні й генетичні характеристики пацієнтів із прогресуючими м'язовими дистрофіями

**Резюме.** М'язові дистрофії є гетерогенною групою спадкових розладів, що мають подібні клінічні ознаки. Будучи рідкісними захворюваннями, міодистрофії становлять велику діагностичну проблему для клініцистів. Клінічно вони характеризуються прогресуючою м'язовою слабкістю, атрофією м'язів і руховими порушеннями. Поєднання клінічних ознак і аналізу можливого типу успадкування дозволяє запідозрити конкретні форми м'язової дистрофії. Для більш точної дифе-

ренціальної діагностики клініцистам необхідно більше спиратися на дані електрофізіологічних, візуалізаційних та генетичних досліджень. У роботі наведені результати поєданого застосування магнітно-резонансної томографії м'язів стегна й електроміографії в 17 хворих із м'язовою дистрофією.

**Ключові слова:** магнітно-резонансна томографія м'язів; прогресуюча м'язова дистрофія; електроміографія; генетика; специфічні патерни ураження м'язів