

ЦЕРЕБРОЛІЗИН® У ПОЄДНАННІ З РЕАБІЛІТАЦІЄЮ ПОКРАЩУЄ ВІДНОВЛЕННЯ МОТОРИКИ ТА ЗАПОБІГАЄ ДЕГЕНЕРАЦІЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ І ТЯЖКИМ РУХОВИМ ДЕФІЦИТОМ

Won Hyuk Chang¹, Jungsoo Lee¹, Yong-II Shin², Myoung-Hwan Ko³, Deog Young Kim⁴, Min Kyun Sohn⁵, Jinuk Kim⁶, Yun-Hee Kim^{1,6}

¹ Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Center for Prevention and Rehabilitation, Heart Vascular and Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

² Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University College of Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

³ Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Research Institute of Clinical Medicine of Jeonbuk National University, Biomedical Research Institute of Jeonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

⁴ Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁵ Department of Rehabilitation Medicine, School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

⁶ Department of Health Sciences and Technology, Department of Medical Device Management & Research, Department of Digital Health, SAHST, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

ВСТУП

Інсульт є основною причиною інвалідності дорослих у всьому світі, в тому числі в Південній Кореї [1]. Хоча показники смертності від інсульту в провідних країнах, таких як Південна Корея, демонструють значне зниження, кількість пацієнтів з інвалідністю внаслідок інсульту зростає [2].

Нейропластичність є основним принципом відновлення рухової функції після інсульту, а стратегії підвищення нейропластичності — золотий стандарт реабілітації після інсульту [5]. Підгостра стадія інсульту, що характеризується більш високою нейропластичністю, є критичним періодом для терапії, оскільки на цій стадії мозок найбільш сприйнятливий до модифікації, якої він зазнає під час проведення реабілітаційних заходів.

Метааналізи показали позитивний вплив Церебралізіну на ранній глобальний неврологічний дефіцит та сприятливий профіль безпеки при лікуванні гострого ішемічного інсульту [13, 14]. Крім того, у нашому попередньому дослідженні ми виявили вплив Церебралізіну на моторну функцію пацієнтів у підгострій стадії ішемічного інсульту [15]. Відзначалося вірогідне покращення рухової функції у підгрупі пацієнтів із початково важкими руховими порушеннями (шкала оцінки Фугла — Меєра (FMA) < 50); однак розмір вибірки в нашому попередньому дослідженні був недостатньо великим.

Тому ми провели дослідження з більшою кількістю учасників, щоб уточнити ефективність Церебралізіну в поєднанні з відновною терапією щодо додаткового відновлення моторики під час підгострої фази інсульту у пацієнтів із руховими порушеннями тяжкого ступеня. Крім того, ми досліджували вплив Церебралізіну на нейропластичність за допомогою функціональної нейровізуалізації [2].

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

Для оцінки впливу Церебралізіну на покращення рухової функції та пластичності рухової ділянки мозку у пацієнтів із підгострим інсультом і тяжкими руховими порушеннями (FMA < 50) ми проаналізували дані двох досліджень фази IV.

Скрінінг був проведений протягом 7 днів після виникнення інсульту.

Включені в дослідження пацієнти були рандомізовані для отримання 21-денного курсу лікування (8–28-ма доба) Церебралізіном або плацебо, які надавалися як доповнення до стандартної реабілітаційної терапії. Церебралізин® призначали один раз на добу в дозі 30 мл, розведений фізіологічним розчином (загальний інфузійний розчин 100 мл), шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хв. Пацієнти контрольної групи замість Церебралізіну отримували щодня 100 мл фізіологічного розчину. Крім того, усім пацієнтам проводилися реабілітаційні заходи за стандартизованою програмою, яка складалася з двох годин фізіотерапії та однієї години трудової терапії щодня по буднях (понеділок — п'ятниця).

Після базової оцінки (день 8; T0) ефективність та безпеку оцінювали відразу після лікування (день 29; T1), а також через 3 місяці (день 90; T2) після розвитку інсульту. Зміни нейропластичності рухових структур нервової системи оцінювали за допомогою дифузійно-тензорного сканування (DTI) та функціональної магнітно-резонансної томографії у стані спокою (rs-fMRI) в моменти часу T0 та T2.

РЕЗУЛЬТАТИ

Усього було обстежено 174 пацієнти з інсультом. 54 пацієнти були виключені, оскільки вони не відповідали критеріям наявності тяжких рухових порушень (30 пацієнтів) або відмовилися від участі у дослідженні (24 пацієнти).

З усіх пацієнтів, яким проводилися лікування досліджуваним препаратом (n = 119), загалом 92,4 % отримали 21 інфузію (Церебралізин® — 96,7 %, плацебо — 87,9 %). Хоча 5 пацієнтів у групі Церебралізіну (8,1 %) і 5 у групі плацебо (8,3 %) мали побічні ефекти, жоден з них не був пов'язаний з досліджуваним препаратом.

Життєві та лабораторні показники у пацієнтів в двох групах були подібними, і не спостерігалось їх клінічно вірогідних змін під час дослідження.

Пластичність рухових структур нервової системи досліджували з використанням функціональної нейровізуалізації за допомогою DTI та rs-fMRI для визначення впливу Церебралізіну на нейропластичність. Більшість трактів білої речовини продемонстрували краще збереження цілісності в групі використання Церебралізіну, ніж у групі плацебо, що вимірювалося змінами значень FA. Крім того, результати TBSS на основі аналізу DTI продемонстрували менш виражене

порушення цілісності білої речовини в групі Церебралізіну, ніж у групі плацебо. За допомогою TBSS, методики, яка поєднує переваги як воксельного, так і трактографічного аналізу [46], продемонстровано, що Церебралізин® захищає шляхи білої речовини під час фази підгострого інсульту. Ці результати свідчать про те, що відновлення рухової функції відбувалося за рахунок збереження рухової мережі, яка була більш вираженою в групі Церебралізіну, ніж у групі плацебо.

Це дослідження показало, що поєднання традиційної реабілітаційної терапії з використанням Церебралізіну протягом 3 тижнів надає додаткові переваги в плані відновлення моторики у пацієнтів з тяжкими руховими порушеннями порівняно з проведенням лише традиційної відновлювальної терапії.

ВИСНОВКИ

Ми продемонстрували, що Церебралізин® позитивно впливає на пластичність рухових структур нервової системи та на відновлення моторики у пацієнтів із руховими порушеннями тяжкого ступеня внаслідок інсульту. Лікування Церебралізіном у підгострій фазі інсульту може мати важливе значення для післяінсультної реабілітації, оскільки традиційні стратегії реабілітації мають обмежену здатність сприяти відновленню рухової функції у пацієнтів із тяжкими моторними розладами внаслідок інсульту [28]. Прийом Церебралізіну протягом 3 тижнів у поєднанні з відновлювальною терапією у підгострій фазі інсульту був безпечним і добре переносився. Результати нашого дослідження свідчать про те, що Церебралізин® слід розглядати як доповнення до традиційної терапії для покращення рухового відновлення у пацієнтів із ішемічним інсультом і тяжкими руховими порушеннями.

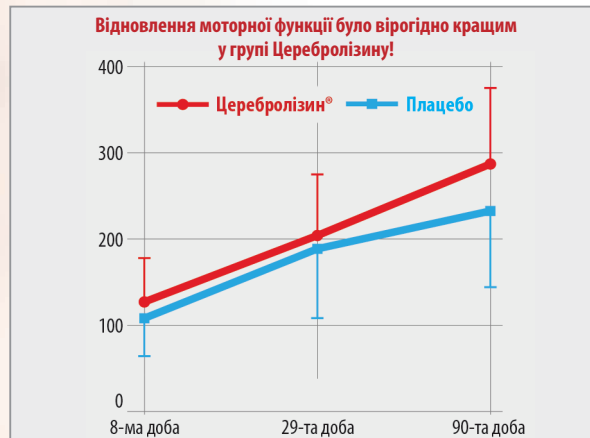


Рисунок 1. Динаміка загального показника оцінки за шкалою Фугла — Меєра (FMA) у часі

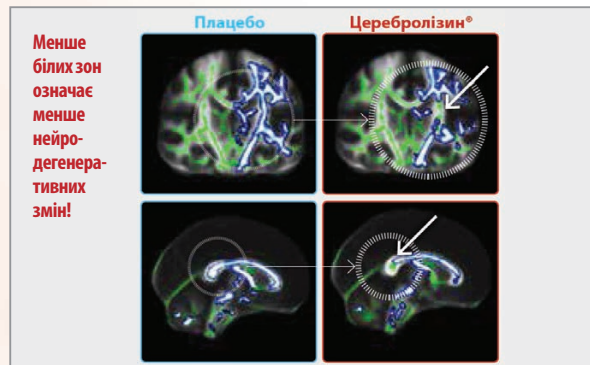


Рисунок 2. Зміни за результатами дифузно-тензорного сканування фракційної анізотропії від початку дослідження (8-ма доба) до 90-ї доби (T2)

Докладніше читайте на с. 10

ІНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦІЯ

ЧМТ

ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт. Сьогодні він виграв свою першу партію.

Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання⁵

Втричі краще відновлює моторну функцію⁶

Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁷

Покращує когнітивні функції⁸ та зменшує депресію⁷

Високий рівень безпеки⁹

Церебралізин® 20 мл

Церебралізин® 10 мл

Церебралізин® 5 мл

Розчин для ін'єкцій

Для внутрішньом'язового та внутрішньовенового введення

5 ампул по 5 мл

EVER PHARMA

1. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier — Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. https://www.xn-gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf. 2. Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Arterio-schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html>. 3. Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook. Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.ebru.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. 4. <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. 5. Heiss W-D, Brainin M, Bomstein M, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CSTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 6. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 7. Muresanu D.F., Heiss W.-D., Homberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARs) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 8. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 9. Thome J. et al. Drugs of Today 2012; 48(Supplement A): 63-69.

***Німецькі рекомендації використовувати Швейцарське товариство реабілітації Церебралізин® (CEREBROLYSIN). Психостимулюючі та ноотропні препарати.** Код АТС M06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізіну® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера, ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізин® відмічаються рідко (> 1/10000 < 1/10000) або мають поодинокі випадки (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопальярні висипання, кропінь/як, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебралізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональний і синаптичний пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фізлиць у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № ІА/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.

Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебралізин®

Возз'єднує нейрони.

Надихає на життя.



ISSN 2224-0713 (print)
ISSN 2307-1419 (online)

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com



Том 18, № 2, 2022



*«Аксімед»
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

**Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет**



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у листопаді 2004 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік**

Том 18, № 2, 2022

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

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 18, № 2, 2022

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 Купрінченко Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передплати:

info@mif-ua.com,
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 № 2 від 23.02.2022 р.

Українською та англійською мовами

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

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 4,88.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2022-inj-128.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Ukraine, 04107, Kyiv, PO Box 74
Tel. +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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)

Волошина Н.П. (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)

Євтушенко С.К. (Харків, Україна) —
заступник головного редактора

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова 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)

Міщенко В.М. (Харків, Україна)

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)

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 інші 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, 2022
© Донецький національний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022

Зміст

Оригінальні дослідження

Стаднік С.М.

Особливості поліморфізму гена APOE в пацієнтів з аритміями залежно від вираженості когнітивних розладів.....4

Won Hyuk Chang, Jungsoo Lee, Yong-Il Shin, Myoung-Hwan Ko, Deog Young Kim, Min Kyun Sohn, Jinuk Kim, Yun-Hee Kim

Церебролізін у поєднанні з реабілітацією покращує відновлення моторики та запобігає дегенерації нейронної мережі у пацієнтів із ішемічним інсультом і тяжким руховим дефіцитом 10

Практикуючому неврологу

Діпак Чаулагаїн, Смоланка В., Смоланка А., Гаврилів Т.

Роль обсягу резекції щодо хірургічного результату при низькодиференційованій олігоастроцитомі: клінічний випадок23

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Сілаєва Л.Ю., Ткачук Л.І., Берегела О.В., Філозон М.В.

Автосомно-рецесивна кінцівково-поясна м'язова дистрофія типу 2А: огляд літератури та клінічні спостереження28

Бочерова Т.І., Кубарєв О.В., Унтілова Ю.О., Головашич Ю.О., Букуша Є.В.

Роль генетичного секвенування у практиці дитячого невролога для діагностики рідкісних неврологічних захворювань, визначення прогнозу та таргетної терапії34

Вимоги до оформлення статей40

Contents

Original Researches

S.M. Stadnik

Features of APOE polymorphism in patients with arrhythmias depending on the severity of cognitive disorders4

Won Hyuk Chang, Jungsoo Lee, Yong-Il Shin, Myoung-Hwan Ko, Deog Young Kim, Min Kyun Sohn, Jinuk Kim, Yun-Hee Kim

Cerebrolysin combined with rehabilitation enhances motor recovery and prevents neural network degeneration in ischemic stroke patients with severe motor deficits 10

To Practicing Neurologist

Dipak Chaulagain, V. Smolanka, A. Smolanka, T. Havryliv

Role of extent of resection for the surgical outcome in low-grade oligoastrocytoma: a case study23

L.G. Kyrylova, O.O. Miroshnykov, O.O. Yuzva, L.Yu. Silaeva, L.I. Tkachuk, O.V. Beregela, M.V. Filozon

Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type 2A: a literature review and clinical cases28

T.I. Bocherova, O.V. Kubariev, Yu.O. Untilova, Yu.O. Holovashych, Ye.V. Buksha

The role of genetic sequencing in the practice of pediatric neurologist for the diagnosis of rare neurological diseases, prognosis and targeted therapy34

Guidelines for submitting articles40

UDC 616.89-008.45/.46/.47:616.12-008.313:575.113.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.2.2022.936>

S.M. Stadnik

Military Medical Clinical Center of Western Region, Lviv, Ukraine

Features of APOE polymorphism in patients with arrhythmias depending on the severity of cognitive disorders

Abstract. Carriers of APOE4 polymorphism are at increased risk of cognitive decline. The purpose of this work was to investigate the relationship between genetic (APOE gene polymorphism) indicators and the development of cognitive disorders in patients with arrhythmias. **Materials and methods.** A comparative analysis of the frequency of genotypes and alleles of polymorphic variants of the APOE gene was conducted. It involved 110 patients aged from 30 to 75 years (mean age 63.8 ± 4.3 years): the basic group included 86 individuals with cognitive disorders on the background of different forms of arrhythmias and the control group consisted of 24 patients with arrhythmia without cognitive impairment. **Results.** The predominance of $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype was found in 57 % of people with cognitive disorders and in 54.2 % without cognitive decline ($p = 0.07$). The least common was $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype, the frequency of which in cognitive impairment was 5.8 %; in patients without cognitive disorders, it was not detected at all ($p < 0.001$). Among heterozygous genotypes, $\epsilon 3/\epsilon 4$ was found in 19.8 % of patients with cognitive disorders and in 16.6 % without cognitive decline ($p = 0.06$); $\epsilon 2/\epsilon 3$ — in 11.6 and 20.8 % ($p = 0.026$), respectively. Individuals with mild cognitive impairment tended to accumulate genotypes $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ and decrease genotypes $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, which did not reach the level of statistical significance compared to those without cognitive disorders ($p = 0.06$). Among patients with moderate cognitive impairment, there were no carriers of $\epsilon 2/\epsilon 2$ and $\epsilon 2/\epsilon 3$ genotypes, and the frequency of carriers of $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotypes ($p = 0.034$) increased. **Conclusions.** Carriage of the $\epsilon 4$ APOE allele is an additional factor that increases the risk of cognitive disorders in patients with arrhythmias, carriage of the $\epsilon 2$ allele can be considered a protective factor against the development of cognitive impairment.

Keywords: cognitive disorders; arrhythmias; APOE4; genotype

Introduction

Disorders of higher cerebral functions are one of the most pressing medical and social problems, as they lead to a decrease in the quality of life, disorders of social and professional activities, and in the long run — to the development of dementia and complete social disadaptation [1–4]. Early diagnosis of cognitive disorders makes it possible to prescribe timely treatment and predict the onset of disability. Pre-dementia cognitive disorders are of clinical significance since they are more amenable to therapeutic correction [5]. Detection of early, potentially reversible cognitive disorders on

the background of cardiovascular pathology gives the opportunity to quickly identify groups of patients with an increased risk of cognitive dysfunction, especially among working-age population.

Most studies on cognitive disorders have investigated the role of arterial hypertension and cerebral atherosclerosis in their occurrence [6–9] but the effect of cardiac arrhythmias on the development of cognitive deficits has not been sufficiently studied.

One of the risk factors for cognitive decline is a genetic predisposition caused by a mutation in the apolipoprotein E

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Стадник Сергій Миколайович, доктор медичних наук, начальник відділення реанімації та інтенсивної терапії кардіологічної клініки Військово-медичного клінічного центру Західного регіону України, вул. Личаківська, 26, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: deporss76@gmail.com

For correspondence: Serhii Stadnik, MD, PhD, Head of the Department of Reanimation and Intensive Care of the Cardiology Clinic of the Military Medical Clinical Center of the Western Region of Ukraine, Lychakivska st., 26, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: deporss76@gmail.com

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

(APOE, $\epsilon 4$) gene on chromosome 19 [10–12]. Carrying the $\epsilon 4$ allele of the APOE gene is associated with an increased risk of developing Alzheimer's disease, as well as an earlier age of cognitive disorders. The relationship between APOE4 and β -amyloid causes the formation of atherosclerotic plaques, and the relationship with the tau protein explains the formation of neurofibrillary tangles [12–14].

Various studies, including those in non-dementia patients, have shown the effect of APOE4 on memory, information processing, and other aspects of cognitive functions [15–17]. Identification of genetic factors associated with a high risk of cognitive dysfunction would make it possible to take preventive measures long before the onset of clinical symptoms.

An integrated approach to the study of the mechanisms of cognitive disorders in patients with arrhythmias, their early diagnosis, choosing the right treatment strategy for arrhythmias can slow the progression of cognitive deficits, which will improve not only the clinical status of patients but also their prognosis. The above positions determined the relevance of the chosen direction of research and its purpose.

The purpose of this study was to investigate the relationship between genetic (APOE gene polymorphism) indicators and the development of cognitive disorders in patients with arrhythmias.

Materials and methods

One hundred and ten patients aged from 30 to 75 years (mean age 63.8 ± 4.3 years old) were examined, of which 86 individuals were in the basic group and 24 in the control group. The basic group included patients with cognitive disorders on the background of different forms of arrhythmias: 31 (36 %) with persistent (paroxysmal) form of atrial fibrillation, 26 (30.2 %) with permanent form of atrial fibrillation, 16 (18.6 %) with atrioventricular block degrees II–III, and 13 (15.2 %) people with sick sinus syndrome. The control group was represented by patients with arrhythmias without cognitive disorders.

Background diseases, which led to the development of arrhythmias, were ischemic and/or hypertensive heart disease — 58 (67.4 %) cases, non-coronary myocardial diseases — 14 (16.3 %), chronic rheumatic heart disease — 8 (9.3 %), thyroid pathology — 6 (7 %).

Criteria for the inclusion of patients in the study: age up to 75 years; the presence of arrhythmias verified on the basis of clinical data, electrocardiography (ECG); daily ECG monitoring; patient's ability to carry out productive contact with a doctor to evaluate cognitive status; voluntary informed patient's consent or, if necessary, the consent of the person who takes care of the patient.

Criteria for the exclusion of patients in the study: the absence of a voluntary informed patient's consent; vascular dementia (total score on the Mini-Mental State Examination (MMSE) < 24 , on the Frontal Assessment Battery (FAB) < 11 , on the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) < 115); other possible causes of cognitive disorders, including cerebrovascular diseases: Parkinson's disease and parkinsonian syndrome, Huntington's disease, Wilson-Konovalov disease, normal pressure hydrocephalus, brain tumors (primary and metastatic), neuroinfections, epilepsy, demyelinating di-

seases, Alzheimer's disease, frontotemporal degeneration, Lewy body dementia; brain injuries and their consequences, which are the only cause of cognitive deficits; acute cerebrovascular disorders; unstable angina, myocardial infarction during the last 3 months; any somatic diseases in the stage of decompensation, mental illness or alcoholism (including daily consumption of more than 30 ml of alcohol for the last 3 months), drug dependence. These criteria are due to the need to separate as much as possible the influence on the study results of pathology with a proven effect on cognitive functions.

Neuropsychological testing [18–20] was performed to rule out dementia. It included screening with MMSE (M. Folstein et al., 1975), FAB (B. Dubois et al., 2000), MDRS (S. Mattis, 1976), State-Trait Anxiety Inventory (C.D. Spilberger et al., 1976), Beck's Depression Inventory (A.T. Beck et al., 1975). Extensive neuropsychological testing was performed to determine the neuropsychological profile and the structure of cognitive disorders [21–25]. It included the following tests: 10 words (A.R. Luria, 1969), 5 words (E. Grober et al., 1988), verbal association test (A. Kazdin, 1982), Judgment of Line Orientation (A. Benton, 1975), unpainted objects (A.R. Luria, 1969), clock drawing (T. Sunderland et al., 1989), test of connection of numbers and letters (Trail Making Test) (R.M. Reitan, 1958), Boston Naming Test (J. Kaplan et al., 1978). Mild cognitive disorders were determined by the criteria of N.N. Yakhno et al. (2005), moderate cognitive disorders — by the criteria of R.S. Petersen (2004).

A comparative analysis of the frequency of genotypes and alleles of polymorphic variants of the APOE gene was conducted. The study consisted of two stages. In the first stage, DNA was isolated from the nuclei of peripheral leukocytes. In the second stage, a polymerase chain reaction of the APOE gene fragment was performed, followed by restriction product length analysis with 6% polyacrylamide gel electrophoresis. The results of gel electrophoresis were studied by viewing and photographing on the Praktika device (Germany) in transmitted ultraviolet light on the MacroVue transilluminator (LKB, UK).

Based on the results, the presence of the $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ or $\epsilon 4$ allele and the possible genotype of the patient ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$) were determined. The choice of patient groups was determined by the widely available literature on the influence of the APOE genotype not only on the state of cognitive functions but also on vascular risk factors.

The results of statistical processing of quantitative variables are represented by the means and standard deviations ($M \pm SD$). In the study, application package Statistica for Windows v. 8.0 (StatSoft Inc, USA, 2012) was used in accordance with the recommendations for processing the results of biomedical research.

Results and discussion

With an objective evaluation of the cognitive sphere in the basic group using neuropsychological tests, the mild cognitive disorders were detected in 50 (58.1 %) patients, and moderate cognitive disorders — in 36 (41.9 %). Neuropsychological pattern in patients with arrhythmias is represent-

ed by neurodynamic and regulatory disorders manifested in the deterioration of executive functions, auditory verbal memory, spatial gnosis, perception, concentration, decreased speed of psychomotor processes. Mild cognitive disorders were more common in patients with persistent (paroxysmal) atrial fibrillation (odds ratio (OR) 1.47, confidence interval (CI) 1.13–1.88, $p = 0.036$), moderate cognitive disorders — in those with permanent form of atrial fibrillation (OR 2.15, CI 1.45–3.32, $p < 0.001$) and with atrioventricular block degrees II–III (OR 2.62, CI 1.51–4.13, $p < 0.001$).

Analysis of the frequency of genotypes depending on the presence of cognitive disorders revealed a natural predominance of $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype, which occurred with a frequency of 57 % (in individuals with cognitive disorders) and 54.2 % (in patients without cognitive disorders) ($p = 0.07$). The least common was $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype, it was detected in 5.8 % of patients with cognitive disorders and was not found in people without cognitive impairment ($p < 0.001$). Among heterozygous genotypes, patients with cognitive disorders most often had $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotype (19.8 %); its frequency in individuals without cognitive disorders was 16.6 % ($p = 0.06$). In patients with cognitive decline, $\epsilon 2/\epsilon 3$ genotype was detected in 11.6 % of cases, and those without cognitive disorders — in 4.2 % ($p = 0.026$) (Fig. 1).

Among individuals with cognitive disorders, 27 (31.4 %) carriers of at least one $\epsilon 4$ allele were identified. Other patients had $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotypes, which according to the most literature data are not risk factors for neurodegenerative pathology.

People with mild cognitive disorders tended to accumulate genotypes $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ and decrease genotypes $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, which did not reach the level of statistical significance compared to the patients without cognitive impairment ($p = 0.06$) (Table 1). Among individuals with moderate cognitive disorders, there were no carriers of $\epsilon 2/\epsilon 2$ and $\epsilon 2/\epsilon 3$ genotypes, and the frequency of $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotypes increased ($p = 0.034$).

Carrying the $\epsilon 4$ allele of the APOE gene at the trend level is associated with an increase in very-low-density lipoprotein cholesterol. Associations with the concentration of triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol were not found. In patients with two $\epsilon 4$ alleles, plasma levels of total cholesterol and very-low-density lipoprotein cholesterol were significantly higher than in carriers of one allele and in the absence of the APOE4 genotype ($p = 0.024$ and $p = 0.018$, respectively). These results confirm the hypothesis of some researchers about the effect of APOE4 on the synthesis of very-low-density lipoprotein cholesterol [26].

Patients who were $\epsilon 4$ carriers by $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ APOE polymorphism had higher C-reactive protein, interleukin-6 compared with non-carriers but no significant difference was found ($p > 0.05$ for both comparisons). The content of tumor necrosis factor α tended to increase in non-carriers of the $\epsilon 4$ allele compared to individuals with APOE4(+) ($p = 0.06$).

Patients with APOE4(+) compared to those with APOE4(–) had significantly higher indicators that characterized the condition of the lateral ventricles ($p = 0.031$). The width of the subarachnoid space at the level of the frontal pole differed significantly between the studied groups: 5.9 ± 0.5 mm vs. 4.2 ± 0.7 mm, respectively ($p = 0.049$). In the group of APOE4(+), the size of the third ventricle was 6.1 ± 0.5 mm, of APOE4(–), it was 5.7 ± 0.8 mm ($p = 0.67$). Patients with APOE4(+) were diagnosed with internal cerebral atrophy more than 1.6 times often (in 44.0 % of cases): mild — in 27.3 %, moderate — in 45.4 %, severe — in 27.3 %; in the APOE4(–) group, this indicator was 27.9 % (mild — in 58.8 %, moderate — in 41.2 %). When analyzing the morphometric characteristics, it can be stated that in patients of basic main group with the studied APOE genotype, cognitive disorders developed against the background of atrophic brain process.

APOE4 carriage had a greater negative impact on the mnemonic sphere of cognitive activity (Table 2).

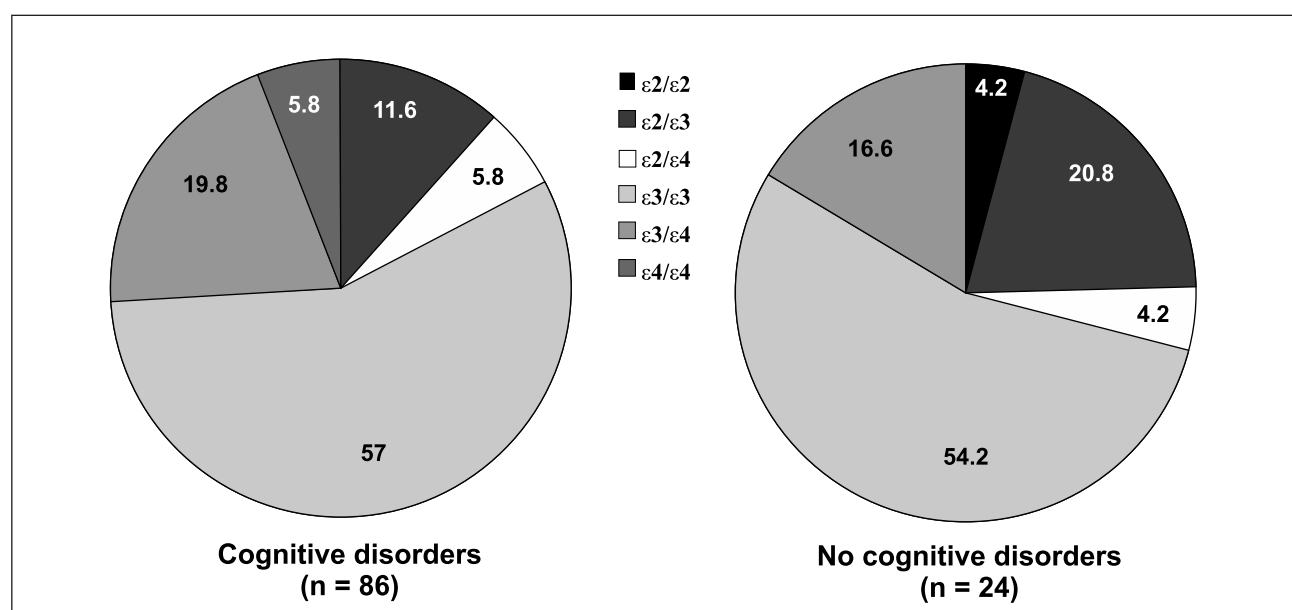


Figure 1. The frequency of ϵ genotypes of the APOE gene in the studied groups, %

Table 1. Frequency of ϵ genotypes of the APOE gene among patients with arrhythmias depending on the severity of cognitive disorders, n (%)

Genotype	No cognitive disorders (n = 24)	Mild cognitive disorders (n = 50)	Moderate cognitive disorders (n = 36)
$\epsilon 2/\epsilon 2$	1 (4.2)	0*	0*
$\epsilon 2/\epsilon 3$	5 (20.8)	10 (20)	0**
$\epsilon 2/\epsilon 4$	1 (4.2)	2 (4)	3 (8.3)
$\epsilon 3/\epsilon 3$	13 (54.2)	28 (56)	21 (58.3)
$\epsilon 3/\epsilon 4$	4 (16.7)	8 (16)	9 (25)*
$\epsilon 4/\epsilon 4$	0	2 (4)*	3 (8.3)**

Notes: * — statistically significant differences compared to the individuals without cognitive decline ($p < 0.05$); * — statistically significant differences compared to the group of patients with mild cognitive disorders ($p < 0.05$).

Table 2. The results of neuropsychological examination of patients in the basic group with different APOE4 genotype

Neuropsychological tests	APOE4(+)	APOE4(–)	p
MMSE	24.0 $\pm$ 0.8	25.8 $\pm$ 0.4	0.045
FAB	13.2 $\pm$ 0.6	14.8 $\pm$ 0.4	0.028
MDRS	121.2 $\pm$ 2.1	128.4 $\pm$ 2.9	0.046
10 words			
Direct reproduction:			
— first;	3.3 $\pm$ 0.2	4.5 $\pm$ 0.5	0.027
— second;	3.8 $\pm$ 0.3	5.3 $\pm$ 0.6	0.026
— third.	4.4 $\pm$ 0.4	6.1 $\pm$ 0.7	0.036
Delayed reproduction	4.2 $\pm$ 0.4	6.8 $\pm$ 0.8	0.004
5 words			
Direct reproduction:			
— first;	2.2 $\pm$ 0.2	3.0 $\pm$ 0.3	0.028
— second.	2.5 $\pm$ 0.3	3.5 $\pm$ 0.4	0.047
Delayed reproduction	2.7 $\pm$ 0.3	3.9 $\pm$ 0.5	0.041
Literal associations	7.8 $\pm$ 0.5	10.1 $\pm$ 0.8	0.016
Categorical associations	9.7 $\pm$ 0.8	12.8 $\pm$ 1.2	0.033
Judgment of Line Orientation	20.9 $\pm$ 1.1	22.7 $\pm$ 1.4	0.31
Unpainted objects	7.6 $\pm$ 0.2	8.4 $\pm$ 0.3	0.028
Clock-drawing test	7.8 $\pm$ 0.2	8.7 $\pm$ 0.4	0.045
Trail Making Test, block A	69.4 $\pm$ 3.8	58.8 $\pm$ 3.3	0.036
Trail Making Test, block B	142.1 $\pm$ 7.8	113.1 $\pm$ 6.2	0.004
Boston Naming Test, literal clues	6.8 $\pm$ 0.8	4.0 $\pm$ 0.5	0.003
Boston Naming Test, categorical clues	4.8 $\pm$ 1.0	2.2 $\pm$ 0.5	0.021
Reactive anxiety	44.3 $\pm$ 3.1	36.6 $\pm$ 2.3	0.047
Personal anxiety	42.6 $\pm$ 2.7	37.4 $\pm$ 2.5	0.16
Depression	17.5 $\pm$ 1.7	13.3 $\pm$ 1.2	0.045

Table 3. Relationship between the risk of cognitive disorders and APOE genotypes in patients with arrhythmias

Indicator	OR	95% CI	p
Cognitive disorders and $\epsilon 2/\epsilon 3$	0.65	0.14–1.27	0.006
Cognitive disorders and $\epsilon 2/\epsilon 4$	1.44	1.11–1.87	0.012
Cognitive disorders and $\epsilon 3/\epsilon 3$	0.81	0.32–1.47	0.026
Cognitive disorders and $\epsilon 3/\epsilon 4$	2.63	1.31–4.12	< 0.001
Cognitive disorders and $\epsilon 4/\epsilon 4$	4.25	2.57–6.18	< 0.001

Differences in cognitive disorders depending on the presence of the APOE4 genotype had various modalities and were associated with visual-spatial disorders (clock-drawing test) ($r = -0.57$, $p < 0.001$), memory disorders according to MMSE ($r = -0.51$, $p < 0.001$), 10 words ($r = -0.54$, $p < 0.001$) and 5 words tests ($r = -0.47$, $p = 0.001$), MDRS ($r = 0.44$, $p = 0.003$). Patients with APOE4 had more pronounced violations of regulatory functions, which was confirmed by a lower score on verbal associations ($r = -0.51$, $p < 0.001$), Trail Making Test, block B ($r = -0.48$, $p = 0.001$), Boston Naming Test ($r = 0.46$, $p = 0.001$).

Carriers of the APOE4(+) genotype had higher levels of depression and anxiety compared to those with the APOE4(-) genotype (OR 3.74, CI 1.72–7.38, $p = 0.008$). The presence of the $\epsilon 4$ allele contributes to the development of anxiety disorders and depression.

Carriage of the $\epsilon 4$ APOE allele is an additional factor that increases the risk of cognitive disorders in patients with arrhythmias, carriage of the $\epsilon 2$ allele can be considered a protective factor against cognitive disorders (Table 3).

Thus, a direct comparison of the results of neuropsychological research in patients with the APOE4(+) genotype revealed more pronounced cognitive decline. The APOE4(+) genotype is an unfavorable factor in the development of cognitive and affective disorders.

Conclusions

1. Carriage of the APOE4(+) genotype is associated with a greater rate of cognitive decline (OR 3.44, CI 1.94–5.15, $p < 0.001$), and carriage of the APOE4(-) genotype contributes to the preservation of cognitive functions (OR 0.73, CI 0.23–1.37, $p < 0.001$) in patients with cardiac arrhythmias.

2. Individuals with arrhythmias and risk factors for cognitive dysfunction should be genotyped with APOE, which will help identify groups at maximum risk of developing cognitive disorders and prevent them. If one or two $\epsilon 4$ alleles are detected, a control neuropsychological examination should be performed at least once every 3 months.

3. Further comprehensive study of the effect of APOE4 isoforms on the cognitive function of patients at risk of developing Alzheimer's disease, in particular those with amnesic mild cognitive impairment against the background of arrhythmias, seems to be important for the search for new methods to predict the course of cognitive disorders and develop individualized approaches to their therapy.

References

1. Бачинская Н.Ю. Лечение болезни Альцгеймера: современные возможности и перспективы. *НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия*. 2013. № 2(1). С. 1–7.
2. Мищенко Т.С. Когнитивные нарушения: актуальность, причины, диагностика, лечение, профилактика. *Здоров'я України. Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»*. 2017. № 1(40). С. 15–17.
3. Cunningham E.L., McGuinness B., Herron B., Passmore A.P. *Dementia. Ulster Med. J.* 2015. Vol. 84(2). P. 79–87. [https://www.ums.ac.uk/umj084/084\(2\)079.pdf](https://www.ums.ac.uk/umj084/084(2)079.pdf).
4. Prince M., Bryce R., Albanese E. *The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimer's & Dementia*. 2013. Vol. 9(1). P. 63–75. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
5. Головченко Ю.І., Горева Г.В., Слободін Т.М., Насонова Т.І., Гончар О.Ю. Клініко-нейропсихологічне співставлення когнітивного дефіциту із показниками системної та церебральної гемодинаміки при синдромі помірних когнітивних порушень. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2015. № 24(2). С. 241–248.
6. Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А., Герасименко Л.В. Нарушение когнитивной функции у больных с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска, подходы к их коррекции. *Therapia*. 2016. № 10(113). С. 11–15.
7. Свиридова Н.К. Когнітивні та емоційно-особистісні порушення у хворих на гіпертензивну енцефалопатію. Стан мозкового кровообігу при артеріальній гіпертензії (науковий огляд та особисті спостереження). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. № 1(79). С. 123–130.
8. Gottesman R.F., Schneider A.L., Albert M. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol.* 2014. Vol. 71(10). P. 1218–27. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646.
9. Sierra C., Doménech M., Camafort M., Coca A. Hypertension and mild cognitive impairment. *Current Hypertension Reports*. 2012. Vol. 14(6). P. 548–55. doi: 10.1007/s11906-012-0315-2.
10. Lim Y.Y., Ellis K.A., Ames D. A-beta amyloid, cognition and APOE genotype in healthy older adults. *Alzheimer's & Dementia*. 2013. Vol. 9. P. 538–45. doi: 10.1016/j.jalz.2012.07.004.
11. Mielke M.M., Leoutsakos J.-M., Tschanz J.T. Interaction between vascular factors and the APOE E4 allele in predicting rate of progression in Alzheimer's dementia. *J. Alzheimer's Dis.* 2011. Vol. 1. P. 127–34. doi: 10.3233/JAD-2011-110086.
12. Wang R., Fratiglioni L., Laukka E.J. Effects of vascular risk factors and APOE $\epsilon 4$ on white matter integrity and cognitive decline. *Neurology*. 2015. Vol. 84. P. 1128–35. doi: 10.1212/WNL.0000000000001379.
13. Лобзин В.Ю., Одинак М.М., Емелин А.Ю., Воробьев С.В. Особенности когнитивных нарушений, прогрессирующего атрофии головного мозга и церебрального гипометаболизма у больных-носителей аллеля $\epsilon 4$ гена аполипопротеина Е. Тез. всеросс. науч.-практич. конф. «Давиденковские чтения». Санкт-Петербург: Изд-во «Человек и его здоровье», 2014. С. 136–137.
14. Peskind E.R., Li G., Shofer J. Age and apolipoprotein E4 allele effects on cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 in adults with normal cognition. *Arch. Neurol.* 2006. Vol. 63. P. 936–9. doi: 10.1001/archneur.63.7.936.
15. Deary I.J., Whiteman M.C., Pattie A. Cognitive change and the APOE $\epsilon 4$ allele. *Nature*. 2002. Vol. 6901. P. 932. doi: 10.1038/418932a.
16. Dik M.G.C., Jonker M.D., Comijs H.C. Memory complaints and APOE-4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly. *Neurology*. 2001. Vol. 12. P. 2217–22. doi: 10.1212/wnl.57.12.2217.
17. Geda Y.E., Knopman D.S., Mrazek D.A. Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. *Arch. Neurol.* 2006. Vol. 63. P. 435–40. doi: 10.1001/archneur.63.3.435.

18. Мілевська-Вовчук Л.С. Порівняльна характеристика скринінгових шкал для виявлення когнітивних порушень. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2015. № 8(78). С. 41-44.
19. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000. Vol. 55. P. 1621-6.
20. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975. Vol. 12. P. 189-98.
21. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: Руководство для врачей и научных работников. Москва, 2004. 432 с.
22. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. Клиническая психология. Руководство для врачей и клинических психологов. Москва-Воронеж: НПО «МОДЭК», 2002. С. 68-102.
23. Евтушенко О.С., Яновская Н.В., Сухонослова О.Ю. Шкалы в общей и детской неврологии: научно-практическое и методическое пособие. Киев: Заславский А.Ю., 2015. 104 с.
24. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. Москва: Издательство МГУ, 1973. 217 с.
25. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Трищинская М.А. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга (методические рекомендации). Харьков, 2008. 36 с.
26. Younus S., Rodgers G. Biomarkers associated with cardiometabolic risk in obesity. *Am. Heart Hosp. J.* 2011. Vol. 9(1). P. 28-32. doi: 10.15420/ahhj.2011.9.1.28.

Received 21.01.2022

Revised 02.02.2022

Accepted 07.02.2022 ■

Information about author

Serhii Stadnik, MD, PhD, Head of the Department of Reanimation and Intensive Care of the Cardiology Clinic of the Military Medical Clinical Center of the Western Region of Ukraine, Lviv, Ukraine; e-mail: depors76@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9987-7069>.

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.

Стадник С.М.

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

Особливості поліморфізму гена APOE в пацієнтів з аритміями залежно від вираженості когнітивних розладів

Резюме. Актуальність. Носії поліморфізму APOE4 мають підвищений ризик зниження когнітивних функцій. **Мета дослідження:** вивчити взаємозв'язок між генетичними (поліморфізм гена APOE) показниками та розвитком когнітивних розладів у пацієнтів з аритміями. **Матеріали та методи.** Провели порівняльний аналіз частоти генотипів та алелей поліморфних варіантів гена APOE в 110 пацієнтів віком від 30 до 75 років (у середньому $63,8 \pm 4,3$ року): 86 осіб із когнітивними порушеннями на фоні різних форм аритмій становили основну групу, контрольна група включала 24 хворі з аритміями без когнітивних розладів. **Результати.** Переважання $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипу встановили в 57 % пацієнтів із когнітивними розладами та в 54,2 % без когнітивних порушень ($p = 0,07$). Найменш поширеним був $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотип, частота якого при когнітивних розладах становила 5,8 %, у пацієнтів без когнітивних розладів його не знаходили ($p < 0,001$). Серед гетерозиготних генотипів

$\epsilon 3/\epsilon 4$ виявили в 19,8 % пацієнтів із когнітивними розладами та в 16,6 % — без зниження когнітивних функцій ($p = 0,06$); $\epsilon 2/\epsilon 3$ — в 11,6 і 20,8 % ($p = 0,026$) відповідно. У пацієнтів із легкими когнітивними розладами існувала тенденція до накопичення генотипів $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ і зниження генотипів $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, що не досягало рівня статистичної вірогідності порівняно з особами без когнітивних порушень ($p = 0,06$). Серед пацієнтів із помірним зниженням когнітивних функцій немає носіїв генотипів $\epsilon 2/\epsilon 2$ і $\epsilon 2/\epsilon 3$, а також збільшена частота носійства генотипів $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ ($p = 0,034$). **Висновки.** Носійство алеля $\epsilon 4$ APOE є додатковим чинником, що збільшує ризик розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з аритміями, носійство алеля $\epsilon 2$ можна вважати протективним чинником щодо розвитку когнітивних розладів.

Ключові слова: когнітивні розлади; аритмії; APOE4; генотип

Won Hyuk Chang¹, Jungsoo Lee¹, Yong-Il Shin², Myoung-Hwan Ko³, Deog Young Kim⁴,
Min Kyun Sohn⁵, Jinuk Kim⁶, Yun-Hee Kim^{1,6}

¹Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Center for Prevention and Rehabilitation, Heart Vascular and Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University College of Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Research Institute of Clinical Medicine of Jeonbuk National University, Biomedical Research Institute of Jeonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

⁴Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁵Department of Rehabilitation Medicine, School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

⁶Department of Health Sciences and Technology, Department of Medical Device Management & Research, Department of Digital Health, SAIHST, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Церебролізін у поєднанні з реабілітацією покращує відновлення моторики та запобігає дегенерації нейронної мережі у пацієнтів із ішемічним інсультом і тяжким руховим дефіцитом

Резюме. Мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити, чи сприяє Церебролізін у поєднанні з відновною терапією додатковому відновленню моторної функції у пацієнтів із інсультом і руховими порушеннями тяжкого ступеня. У цьому дослідженні проаналізовано об'єднані дані двох проспективних багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень фази IV. Пацієнти з інсультом були включені в дослідження в 7-денний термін після виникнення інсульту і були рандомізовані для отримання 21-денного курсу лікування Церебролізином або плацебо в комплексі зі стандартною відновною терапією. Оцінку показників проводили на початку, відразу після курсу лікування та через 90 днів після розвитку інсульту. Пластичність рухових структур нервової системи оцінювали за допомогою дифузійного тензорного зображення та фМРТ спокою. Загалом було проведено аналіз показників у 110 пацієнтів із інсультом (група Церебролізину — $n = 59$, група плацебо — $n = 51$). В обох групах було продемонстровано вірогідне відновлення рухових функцій з часом. Дисперсійний аналіз із повторними вимірюваннями показав вірогідну кореляцію між часом і типом втручання, що оцінювалося за допомогою шкали Фугла — Меєра ($p < 0,05$). У пацієнтів із групи Церебролізину з часом було відзначено менш виражені дегенеративні зміни в основних моторних шляхах білої речовини мозку, ніж в групі плацебо. На закінчення можна сказати, що лікування Церебролізином як доповнення до програми реабілітації є багатообіцяючим фармакологічним підходом, який варто розглянути для покращення відновлення рухових функцій у пацієнтів із ішемічним інсультом і руховими порушеннями тяжкого ступеня.

Ключові слова: інсульт; відновлення рухової функції; Церебролізін; реабілітація; рухові порушення; функціональне зображення

1. Вступ

Інсульт є основною причиною інвалідності дорослих у всьому світі, в тому числі в Кореї [1]. Хоча показники смертності від інсульту в Кореї демонструють значне зниження, кількість пацієнтів з інвалідністю внаслідок інсульту зростає [2]. Останні досягнення в діагностиці, лікуванні та реабілітації значно вплинули на клінічні та функціональні результати у пацієнтів після інсульту [3]. Але незважаючи на те, що ці досягнення забезпечують клінічні переваги, у багатьох людей, які перенесли інсульт, все ще мають місце виражені рухові порушення [4]. Нейропластичність є основним принципом відновлення рухової функції після інсульту, а стратегії підвищення нейропластичності — золотий стандарт реабілітації після інсульту [5]. Підгостра стадія інсульту, що характеризується більш високою ней-

ропластичністю, є критичним періодом для терапії, оскільки на цій стадії мозок найбільш сприйнятливий до модифікації, якої він зазнає під час проведення реабілітаційних заходів [6, 7].

Повідомляється, що деякі лікарські засоби покращують рухове відновлення після інсульту в поєднанні з реабілітаційними стратегіями, такими як тренування з метою виконання певних завдань [8]. Хоча є певні докази того, що фармакологічні препарати можуть сприяти відновленню моторики після інсульту, необхідне проведення добре контрольованих більш крупних досліджень, щоб підтвердити, що конкретні ліки можуть покращити рухове відновлення після інсульту [9]. У той час як у багатьох дослідженнях вивчали вплив стратегій реабілітації та фармакологічних підходів на відновлення моторики у пацієнтів із інсультом і помірними та тяжкими руховими порушеннями, лише кілька досліджень були зосереджені на вивченні ситуації у пацієнтів із інсультом і руховими порушеннями тяжкого ступеня [10]. Церебролізін (EVER Neuro Pharma GmbH, Австрія), нейропептидний препарат із низькомолекулярних нейропептидів (< 10 кДа) і вільних амінокислот, має нейропротекторні та нейровідновлювальні властивості, зменшуючи ексайтотоксичність, пригнічуючи утворення вільних радикалів, активуючи мікроглію і апоптоз, проявляючи нейротрофічну дію, сприяючи проростанню нейронів, покращуючи виживання клітин і стимулюючи нейрогенез [11, 12]. Метааналізи показали позитивний вплив Церебролізіну на ранній глобальний неврологічний дефіцит та сприятливий профіль безпеки при лікуванні гострого ішемічного інсульту [13, 14]. Крім того, у нашому попередньому дослідженні ми виявили вплив Церебролізіну на моторну функцію пацієнтів у підгострій стадії ішемічного інсульту [15]. Відзначалося вірогідне покращення рухової функції у підгрупі пацієнтів із початково тяжкими руховими порушеннями (шкала оцінки Фугла — Меєра (FMA) < 50); однак розмір вибірки в нашому попередньому дослідженні був недостатньо великим.

Тому ми провели дослідження з більшою кількістю учасників, щоб уточнити ефективність Церебролізіну в поєднанні з відновною терапією щодо додаткового відновлення моторики під час підгострої фази інсульту у пацієнтів із руховими порушеннями тяжкого ступеня. Крім того, ми досліджували вплив Церебролізіну на нейропластичність за допомогою функціональної нейровізуалізації [2].

2. Матеріали та методи

2.1. Дизайн дослідження

Для оцінки впливу Церебролізіну на покращення рухової функції та пластичності рухової ділянки мозку у пацієнтів із підгострим інсультом і тяжкими руховими порушеннями (FMA < 50) ми проаналізували дані двох досліджень фази IV (NCT01996761 та NCT02768571) [16]. Пацієнти 18–80 років були включені у вищезазначені дослідження протягом перших 7 діб після інсульту, якщо у них уперше виникла кортикальна та/або підкіркова одностороння ішемія мозку,

підтверджена комп'ютерною томографією або магнітно-резонансною томографією (МРТ) головного мозку, та вони перебували на стаціонарному лікуванні. Критеріями виключення були прогресуючий або нестабільний інсульт, наявне активне серйозне неврологічне захворювання або серйозне психіатричне захворювання, тяжке зловживання алкоголем або наркотиками в анамнезі протягом останніх 3 років, прогресуюче захворювання печінки, нирок, серця або легенів, термінальна стадія будь-якого захворювання із прогнозом виживання < 1 року, вагітність або лактація чи будь-який стан, при якому протипоказаний Церебролізін, включаючи алергію на нього. Критерії включення та виключення для другого дослідження (NCT02768571) були такими ж, як і для першого (NCT02768571) [15], за винятком показника оцінки рухових порушень за загальною шкалою FMA (FMA-T) на 7-й день після розвитку інсульту, який коливався від 0 до 49 [17]. У всіх пацієнтів до моменту включення їх у дослідження було отримано письмову інформовану згоду, а протоколи дослідження були затверджені інституційною ревізійною радою кожного медичного центру, де проводилися вищезазначені дослідження.

Кожне з двох клінічних досліджень було проспективним багатоцентровим рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим у паралельних групах. Скринінг був проведений протягом 7 днів після виникнення інсульту. Були задокументовані демографічні дані, історія хвороби, дані фізикального огляду та лабораторних обстежень. Включені в дослідження пацієнти були рандомізовані для отримання 21-денного курсу лікування (8–28-ма доба) Церебролізином або плацебо, які надавалися як доповнення до стандартної реабілітаційної терапії. Церебролізін призначали один раз на добу в дозі 30 мл, розведений фізіологічним розчином (загальний інфузійний розчин 100 мл), шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хв. Пацієнти контрольної групи замість Церебролізіну отримували щодня 100 мл фізіологічного розчину. Крім того, усім пацієнтам проводилися реабілітаційні заходи за стандартизованою програмою, яка складалася з двох годин фізіотерапії та однієї години трудової терапії щодня по буднях (понеділок — п'ятниця). За потреби проводилися додаткові сеанси мовленнєвої або когнітивної реабілітації. Стандартизована програма реабілітації виконувалася відповідно до клінічних рекомендацій з реабілітації після інсульту в Кореї [18]. Після базової оцінки (день 8; T0) ефективність та безпеку оцінювали відразу після лікування (день 29; T1), а також через 3 місяці (день 90; T2) після розвитку інсульту. Зміни нейропластичності рухових структур нервової системи оцінювали за допомогою дифузійно-тензорного сканування (DTI) та функціональної магнітно-резонансної томографії у стані спокою (rs-fMRI) в моменти часу T0 та T2.

2.2. Рандомізація та засліплення

Лікування було призначено відповідно до попередньо визначеного плану рандомізації. Спеціальний код рандомізації було підготовлено з використанням

програмного пакета SAS® (план процесу) у певному робочому середовищі. Використовували блок розміром 4; призначення лікування у співвідношенні 1 : 1 було стратифіковане кожним клінічним центром. Розмір блоків не був відкритим для центрів. Кожен центр отримував ліки для послідовності повних блоків, щоб в кожному центрі лікування було збалансованим. Пацієнти, медичні працівники, оцінювачі даних, оцінювачі результатів і спонсор були засліплені щодо розподілу лікування. Статист, відповідальний за рандомізацію, і особа, відповідальна за підготовку досліджуваного препарату, не були засліплені.

2.3. Оцінка функцій

Базову оцінку показників проводили в момент T0 за допомогою шкали інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS) для визначення тяжкості інсульту [19] та Корейської короткої шкали оцінки психічного стану (K-MMSE) з метою оцінки когнітивних функцій [20]. Оцінку рухових функцій проводили засліплені спостерігачі на початку (T0), відразу після лікування, тобто на 29-й день (T1), а також під час спостереження та через 3 місяці (T2) після розвитку інсульту за допомогою FMA. Ми використовували загальну шкалу FMA (FMA-T), а також окремо шкали FMA для оцінки верхніх кінцівок (FMA-UL) і нижніх кінцівок (FMA-LL).

Крім того, цілісність кортикоспінального тракту (CST) у момент T0 оцінювали шляхом вимірювання реакції ураженої моторної кори на транскраніальну магнітну стимуляцію (TMS); зокрема, вимірювали рухові викликані потенціали (MEP) першого паретичного дорсального міжкісткового (FDI) м'яза в спокої, як описано раніше [21, 22]. MEP оцінювали за допомогою одноразової магнітної стимуляції при 120% інтенсивності гМТ над іпсіураженою M1 за допомогою 70-мм котушки.

Для реєстрації та моніторингу активності контралатерального м'яза була використана система електроміографії/викликаних потенціалів Synergy (Medelec, Kingswood, Bristol, UK). Одноімпульсна TMS була використана щодо іпсіураженої M1 за допомогою стимулятора Magstim BiStim2 (Magstim, Spring Gardens, Wales, UK). Котушку тримали тангенціально щодо шкіри голови, рукоятка була спрямована назад і вбік під кутом 45° від серединної сагітальної лінії. Пацієнти були розподілені відповідно до наявності MEP на уражених FDI-м'язах на групу «відповідь MEP», яка включала всіх пацієнтів, у яких були виявлені MEP в ураженому FDI-м'язі, і групу «без відповіді MEP», до якої входили пацієнти, у яких не виявлялися будь-які MEP з амплітудою від піку до піку > 50 μ V в ураженому FDI-м'язі відповідно до трьох послідовних розрядів з максимальним виходом стимулятора. MEP був надійним інструментом для прогнозування відновлення функції руху у пацієнтів із інсультом [23, 24].

2.4. Оцінка даних нейровізуалізації

Ураження, спричинені інсультом, у кожного пацієнта були вручну намальовані засліпленим спостерігачем на дифузійно-зважених зображеннях за

допомогою FSLview 4.0.1 (частина програмного забезпечення FSL версії 5.0.9). Кожний об'єм ураження був приведений до стандартизованого простору Монреальського неврологічного інституту (MNI) з використанням матриці трансформації, отриманої з кожної нормалізації DTI. Результати були візуалізовані за допомогою MRICroGL (McCausland Center for Brain Imaging, University of South Carolina, <http://www.cabiatl.com/mricrogl>, доступ 7 березня 2020 р.). Для порівняння груп, якщо інсультні ураження були у лівій півкулі, вони були перевернуті, щоб накласти їх на праву півкулю.

Пластичність рухових структур нервової системи оцінювали на основі даних DTI та rs-fMRI. Дані візуалізації були отримані за допомогою МР-сканера 3T Philips ACHIEVA® (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Усім пацієнтам під час проведення цих досліджень було рекомендовано тримати очі закритими, не думаючи ні про що конкретно, і залишатися нерухомими під час сканування. Щодо даних DTI було отримано 46 зображень усього мозку. Набір даних містив 45 зображень з дифузійним зважуванням (значення $b = 1000$ с/мм²), нанесених уздовж 45 напрямків дифузії, і 1 зображення без дифузійного зважування. Параметри збору даних: 60 аксіальних зрізів, товщина зрізу = 2,25 мм, відсутність зазора, розмір матриці = 112×112 , час повторення = 8770 мс, час ехо-сигналу = 60 мс і поле зору = 220×220 мм. Щодо даних rs-fMRI було отримано 100 зображень всього мозку. Параметри збору даних: 35 аксіальних зрізів, товщина зрізу = 4 мм, відсутність зазора, розмір матриці = 128×128 , час повторення = 3000 мс, час ехо-сигналу = 35 мс і поле зору = 220×220 мм.

2.4.1. Аналіз даних, отриманих за допомогою дифузійно-тензорного сканування

Дані DTI кожного пацієнта були попередньо оброблені за допомогою Diffusion Toolbox FMRIB з пакета програм FSL версії 5.0.9 (FMRIB Software Library, FMRIB, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>, доступ 15 червня 2019 р.). Вихрові струми та рух голови були виправлені, а зображення мозку вирізані. Алгоритм DTIfit був використаний для підгонки тензорної моделі та для розрахунку карт фракційної анізотропії (FA) для вихрових струмів і даних, скоригованих за рухом голови. Карті FA були зареєстровані нелінійно до стандартного простору MNI (зображення стандартного простору FMRIB58_FA) за допомогою реєстраційного алгоритму методу просторової статистики на основі трактів (TBSS). У той же час уражені ділянки були замасковані. Інсультні ураження під час реєстрації не враховувалися. Викривлені карти FA були проконтрольовані візуально.

Для отримання регіон-специфічних значень FA використовували шаблон CST, отриманий із даних DTI у здорових осіб, та атлас білої речовини Університету Джона Хопкінса (JHUICBM-DTI-81) [25], наданий FSL. Були досліджені такі вертикальні, по-

здовжні, латеральні та цілісні шляхи білої речовини: кортикоспінальний тракт, верхній променевий вінець (SCR), верхній поздовжній пучок (SLF), уся півкуля (WHT) і мозолисте тіло. Мозолисте тіло складається з коліна (GCC), тіла (BCC) і валика (SCC). Кожен регіон був бінаризований і замаскований над деформованою картою FA. Значення FA для регіону було отримано шляхом усереднення значень FA в межах кожного регіону. Пропорційні значення FA (уражена/неуражена півкуля) були розраховані для CST, SCR, SLF та WHT.

Просторова статистика на основі тракту (TBSS) була розрахована за допомогою Diffusion Toolbox FMRIB з пакета програм FSL версії 5.0.9 (FMRIB Software Library, FMRIB, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>, доступ 15 червня 2019 р.). Для нелінійної регресії використовувалися різні функції (tbss_1_preproc, tbss_2_reg, tbss_3_postreg і tbss_4_prestats). Для порівняння відносних воксельних значень FA між ураженими та неураженими півкулями була використана функція tbss_sym.

2.4.2. Аналіз даних функціональної магнітно-резонансної томографії в стані спокою

Попередню обробку даних rs-fMRI проводили за допомогою пакета SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>, доступ 23 травня 2019 р.). Попередня обробка складалася з кількох кроків: синхронізація зрізу та корекція руху голови, реєстрація до структурних зображень, просторова нормалізація в шаблоні в просторі атласу MNI та просторове згладжування з використанням повної ширини 6 мм на половині максимуму гаусового ядра. Кілька джерел неприйнятних параметрів було видалено за допомогою лінійної регресії дев'яти неприйнятних параметрів, включаючи параметри руху голови та тимчасові параметри глобальних сигналів, сигналів білої речовини та шлуночків. Для видалення постійних зміщень і лінійних трендів була виконана смугова фільтрація між 0,009 і 0,08 Гц. Регресія неприйнятних параметрів та смугова фільтрація були оброблені за допомогою MATLAB (Mathworks, Natick, MA, USA).

Мережа складається з набору вузлів і ребер між парами вузлів. У цьому дослідженні регіони інтересу (ROI) були отримані з попередніх метааналізів [26]. Ми використали результати «руху в уражених верхніх кінцівках» проти результатів «у стані спокою» у пацієнтів з інсультом. Двадцять чотири ROI були визначені як сфери діаметром 10 мм навколо попередньо визначених координат MNI. Уражені воксели були замасковані. Край мережі був розрахований за допомогою кореляції Пірсона між середніми параметрами часу кожного з 24 регіонів.

Ефективність — це показник того, наскільки ефективно відбувається обмін інформацією. Міра обернено пропорційна довжині шляху. Для довідки: довжина шляху — це мінімальна кількість ре-

бер, яку необхідно пройти, щоб перейти від одного вузла до іншого. Ефективність мережі визначається так [27]:

$$E_{global} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij}^w)^{-1}}{n-1},$$

де n — кількість вузлів, а d_{ij}^w — найкоротша зважена довжина шляху між вузлом i та вузлом j .

2.5. Статистичний аналіз

Повний набір аналізів (FAS) визначався як популяція пацієнтів, які пройшли функціональну оцінку принаймні на початку (T0) і відразу після лікування (T1). Відсутні дані були підраховані методом останнього перенесеного спостереження (LOCF). Популяція безпеки включала всіх пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату. SPSS, версія 24.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) була використана для статистичного аналізу. Тест нормальності Шапіро — Вілка використовувався для визначення того, чи показали оцінювані значення нормальний розподіл; було виявлено, що всі оціночні значення мають нормальний розподіл ($p > 0,05$ за тестом нормальності Шапіро — Вілка). Основним результатом цього дослідження була модель FMA-T від T0 до T2. Щоб перевірити ефективність Церебrolізину в усі моменти часу (T0, T1 і T2), ми використали дисперсійний аналіз (ANOVA), фактором, що відображав зміни в одного пацієнта, був час, а фактором, що відображав зміни між пацієнтами (Церебrolізін проти плацебо), була група. Для аналізу вірогідних змін між часовими моментами всередині груп використовували парний t -критерій. Крім того, для аналізу зміни рухової функції між двома групами використовувався незалежний t -критерій. Для корекції множинних порівнянь була використана поправка Бонфероні. Вплив Церебrolізину або плацебо на FMA в T2 та покращення FMA від вихідного рівня аналізували за допомогою простої лінійної регресії з однією незалежною змінною за групою. Цей аналіз проводили для оцінки моделі покращення рухових функцій в T2 у кожній групі.

Для аналізу зображень використовувався аналіз за протоколом (PP), який завершив подальшу оцінку в T2. Тест нормальності Шапіро — Вілка використовувався, щоб визначити, чи отримані дані зображення з нормального розподілу; було виявлено, що всі значення мають нормальний розподіл ($p > 0,05$ за тестом нормальності Шапіро — Вілка). ANOVA з повторюваними вимірюваннями був використаний для дослідження ефектів взаємодії групи та часу, вимірювання зображення для дослідження пластичності рухової мережі в обох групах. Для аналізу значущих змін від T1 до T2 у показниках візуалізації учасників у групах був проведений парний t -тест. Значення $p < 0,05$ вважалися статистично вірогідними.

3. Результати

3.1. Учасники дослідження

Усього було обстежено 174 пацієнти з інсультом. 54 пацієнти були виключені, оскільки вони не відповідали критеріям наявності тяжких рухових порушень (30 пацієнтів) або відмовилися від участі у дослідженні (24 пацієнти). Таким чином, було рандомізовано 122 пацієнти, але 3 із них (група Церебролізіну — $n = 1$, плацебо — $n = 2$) перед введенням досліджуваного препарату відкликали свою згоду на участь у дослідженні. Із 119 пацієнтів, які отримали лікування, 9 пацієнтів вибули з дослідження, тому що в них виникли небажані явища ($n = 5$) або вони відкликали свою згоду на участь ($n = 4$). Таким чином, повний

набір даних для аналізу (FAS) надали 110 пацієнтів ($n = 59$ у групі Церебролізіну, $n = 51$ у групі плацебо), які завершили 3-тижневий курс застосування Церебролізіну або плацебо та у яких оцінювали функціональні дані принаймні на початку (T0) й одразу після лікування (T1; день 29) (рис. 1). У структурі FAS були 40 пацієнтів з першого дослідного набору даних (Церебролізін — $n = 21$, плацебо — $n = 19$) і 70 пацієнтів із другого набору даних (Церебролізін — $n = 38$, плацебо — $n = 32$).

У 10 пацієнтів із тих, у кого провели оцінку даних у T2 (день 90; $n = 102$), результати структурної МРТ і DTI не були включені до аналізу, тому що з цими особами перервався зв'язок перед виконанням контрольної МРТ ($n = 5$), через рух пацієнта під час

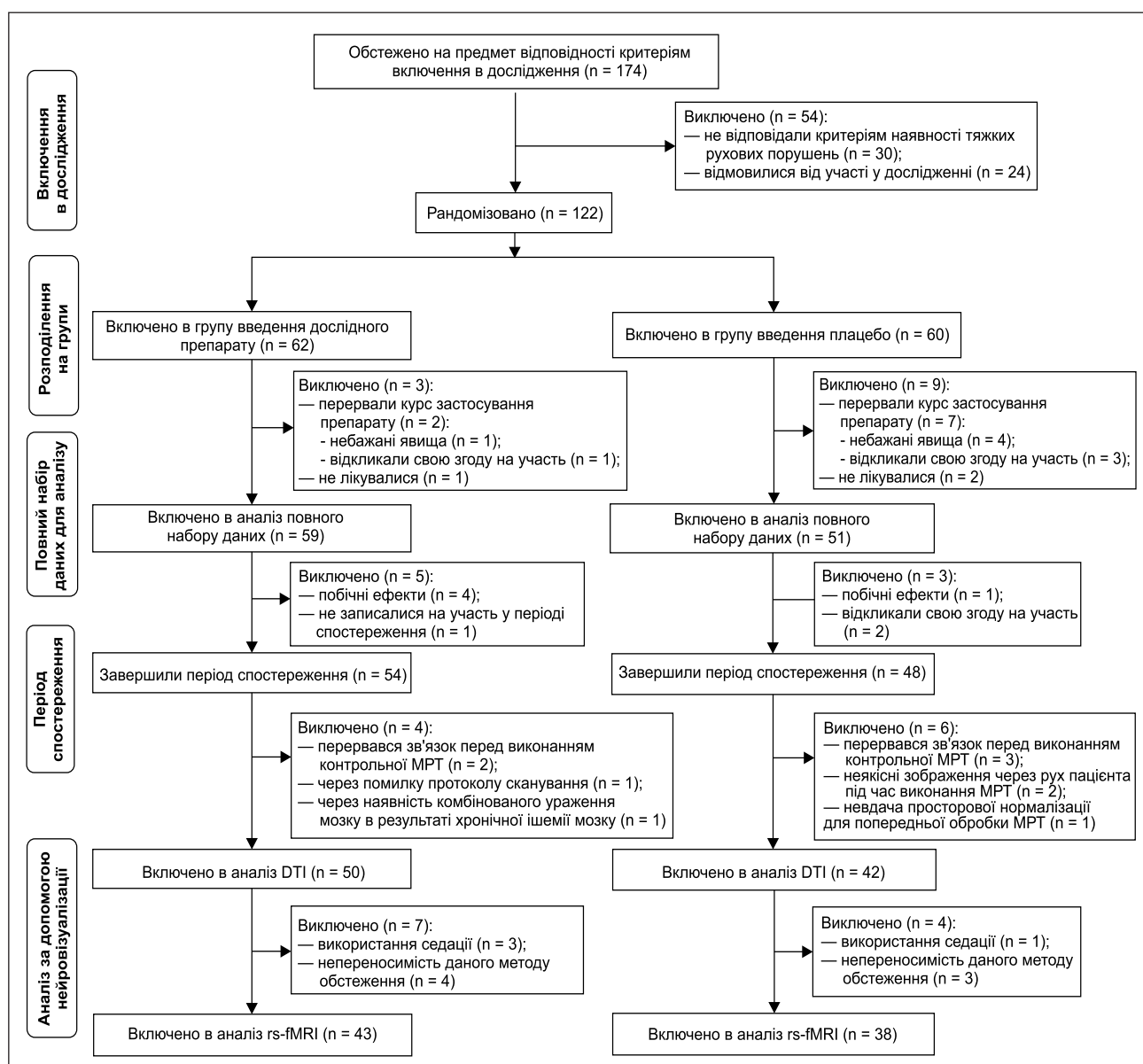


Рисунок 1. Блок-схема консорта

Примітки: FAS — повний набір аналізів; DTI — дифузійне тензорне сканування; rs-fMRI — функціональна МРТ у стані спокою.

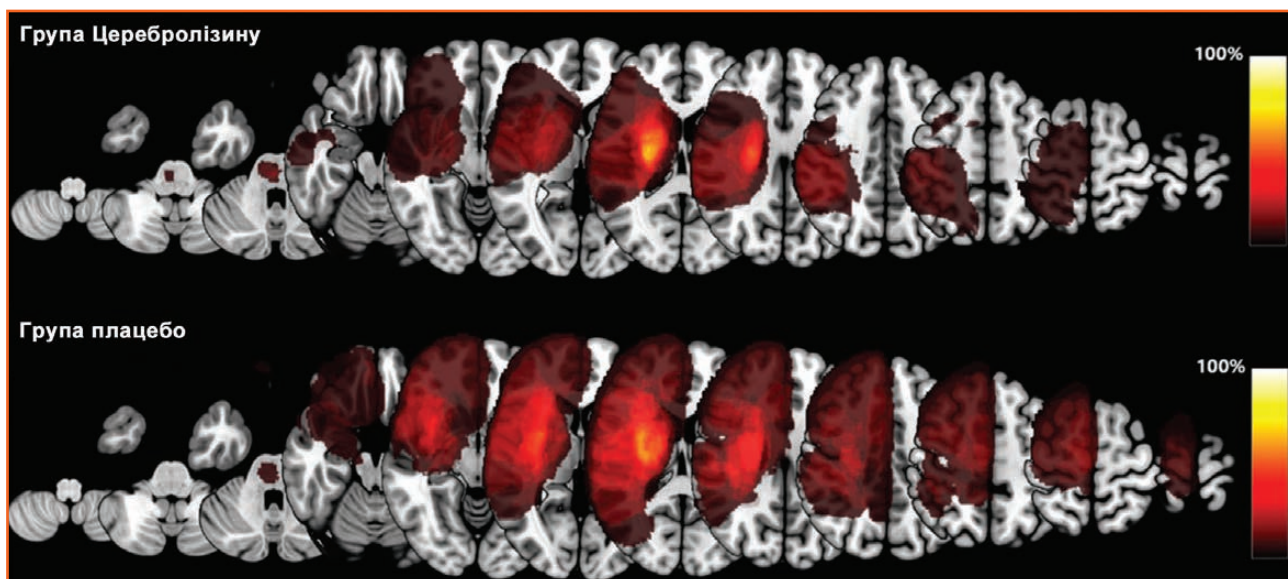


Рисунок 2. Групове порівняння карт ураження. Об'єм ураження у кожного пацієнта був приведений до стандартизованого простору Монреальського неврологічного інституту (MNI), а результати візуалізувалися за допомогою MRICroGL (McCausland Center for Brain Imaging, University of South Carolina, <http://www.cabiatl.com/mricrogl>, доступ 7 березня 2020 р.). Для порівняння груп, якщо інсультні ураження були у лівій півкулі, вони були перевернуті, щоб накласти їх на праву півкулю. Кольорова смуга вказує відсоток ділянок ураження в кожній групі

виконання МРТ були отримані неякісні зображення ($n = 2$), через помилку протоколу сканування ($n = 1$), через наявність комбінованого ураження мозку в результаті хронічної ішемії мозку ($n = 1$) та невдачу просторової нормалізації для попередньої обробки МРТ ($n = 1$). З них rs-fMRI не можна було використовувати в 11 пацієнтів через відсутність даних про непереносимість даного методу ($n = 7$) та виконання сканування з використанням седатії ($n = 4$). У підсумку, для проведення аналізу результатів були

включені дані DTI 92 осіб (Церебролізін — $n = 50$, плацебо — $n = 42$) і дані rs-fMRI 81 особи (Церебролізін — $n = 43$, плацебо — $n = 38$) (рис. 1).

У табл. 1 узагальнено характеристики 110 пацієнтів, включених до FAS. Не було суттєвих відмінностей у демографічних та клінічних характеристиках між двома групами, включаючи початкову тяжкість інсульту, вимірювану за NIHSS, рухові порушення та об'єм ураження. Картини ураження продемонстрували подібну картину в обох групах (рис. 2).

Таблиця 1. Порівняння характеристик пацієнтів на початку дослідження

Параметри	Церебролізін ($n = 59$)	Плацебо ($n = 51$)	Значення p
Стать (чоловіча : жіноча)	34 : 25	32 : 19	0,585
Вік (середній $\pm$ SD, роки)	68,6 $\pm$ 10,8	66,1 $\pm$ 12,8	0,246
Півкуля, уражена інсультом (права : ліва)	21 : 38	26 : 25	0,104
Тяжкість інсульту (середнє значення $\pm$ SD)			
NIHSS	9,0 $\pm$ 3,9	9,0 $\pm$ 4,0	0,882
MMSE	19,6 $\pm$ 9,0	18,7 $\pm$ 10,1	0,618
FMA-T	26,2 $\pm$ 13,6	21,6 $\pm$ 13,7	0,085
FMA-UL	12,8 $\pm$ 9,9	10,6 $\pm$ 8,4	0,220
FMA-LL	13,4 $\pm$ 7,4	11,0 $\pm$ 7,4	0,097
Об'єм ураження (см ³)	43,9 $\pm$ 66,7	69,9 $\pm$ 90,5	0,117
Відповідь MEP (n (%))	13 (22,0)	10 (19,6)	0,817

Примітки: NIHSS — шкала інсульту Національного інституту здоров'я; MMSE — коротка шкала оцінки психічного стану; FMA-T — загальна шкала оцінки Фугла — Меєра; FMA-UL — шкала оцінки Фугла — Меєра для верхніх кінцівок; FMA-LL — шкала оцінки Фугла — Меєра для нижніх кінцівок; MEP — рухові викликані потенціали.

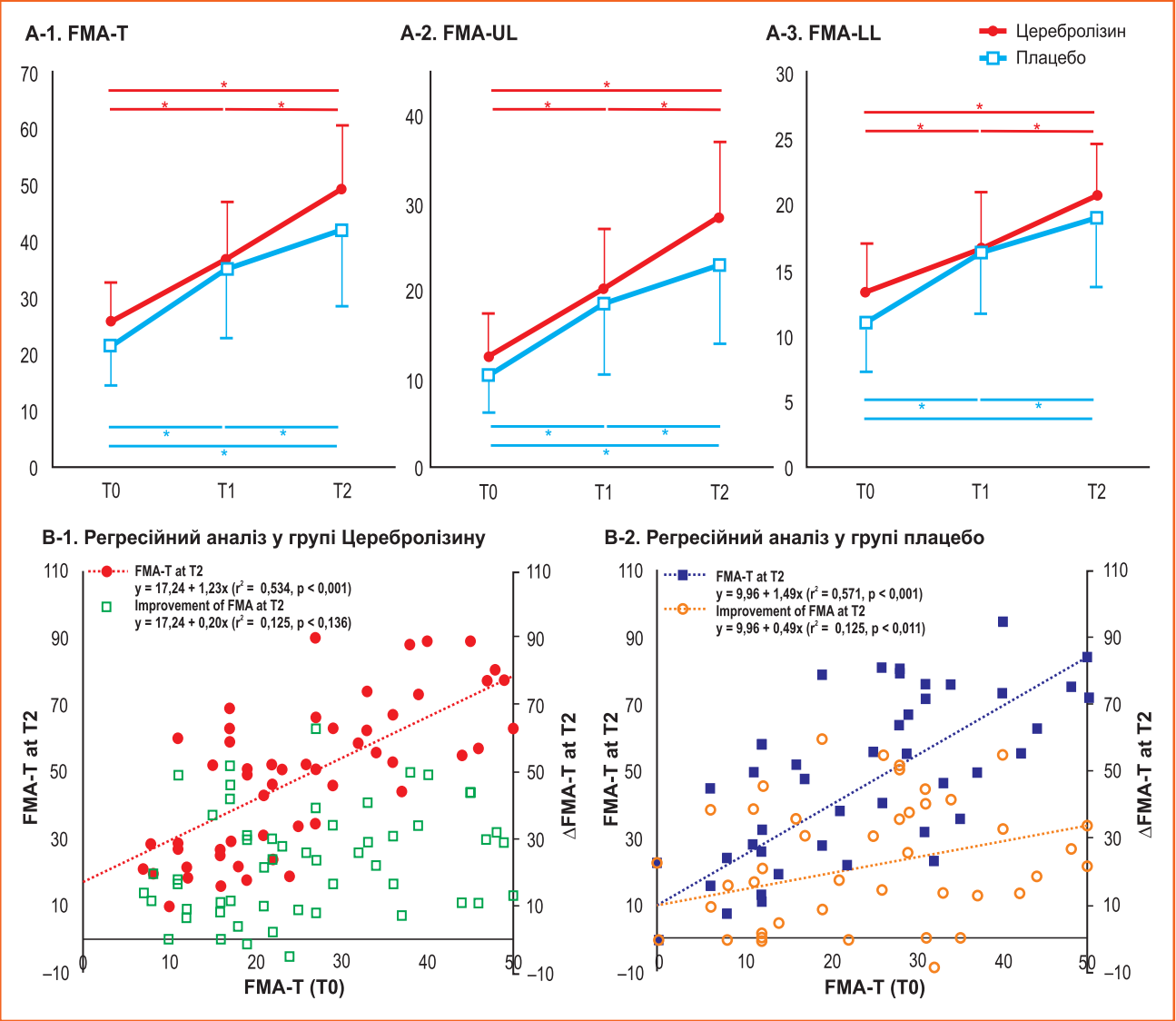


Рисунок 3. Динаміка оцінки показників за шкалою Фугла — Меєра (FMA) у групах Церебролізину та плацебо (А-1). Динаміка загального показника за FMA у часі (А-2). Динаміка у часі за FMA верхньої кінцівки (FMA-UL) (А-3). Динаміка у часі за FMA нижньої кінцівки (FMA-LL). Простий регресійний аналіз впливу базових показників FMA-T (T0) на FMA-T (T2) на 90-ту добу та покращення порівняно з початковим рівнем (T0) наведено для груп Церебролізину (Б-1) і плацебо (Б-2); * — $p < 0,05$ між часовими точками в кожній групі (ANOVA з повторними вимірюваннями)

Таблиця 2. Зміни за шкалою Фугла — Меєра в часі в групах Церебролізину та плацебо (повний набір аналізу)

Параметри	Препарат	T0–T1	T1–T2	T0–T2
Δ FMA-T	Церебролізін	$11,0 \pm 11,8$	$12,3 \pm 13,4^*$	$23,3 \pm 15,9$
	Плацебо	$13,8 \pm 15,2$	$6,7 \pm 10,5$	$20,5 \pm 18,8$
Δ FMA-UL	Церебролізін	$7,6 \pm 8,7$	$8,2 \pm 9,3^*$	$15,8 \pm 12,6$
	Плацебо	$8,2 \pm 11,0$	$4,4 \pm 8,1$	$12,5 \pm 13,3$
Δ FMA-LL	Церебролізін	$3,3 \pm 5,0$	$4,0 \pm 6,0$	$7,4 \pm 6,3$
	Плацебо	$5,6 \pm 6,0$	$2,4 \pm 4,8$	$8,0 \pm 7,2$

Примітки: значення наведені у вигляді середнього показника $\pm$ SD; FMA-T — загальна шкала оцінки Фугла — Меєра; FMA-UL — шкала оцінки Фугла — Меєра для верхніх кінцівок; FMA-LL — шкала оцінки Фугла — Меєра для нижніх кінцівок; * — $p < 0,05$ порівняно з групою плацебо.

3.2. Результати оцінки рухової функції

На рис. 3 наведена зміна рухової функції у пацієнтів кожної групи. У кожній групі спостерігалось вірогідне покращення за FMA-T ($p < 0,05$) з часом, а багаторазові вимірювання ANOVA за FMA-T ($F_{2,107} = 3,202$, $p = 0,0415$, рис. 3 (A-1)) продемонстрували вірогідну ефективність взаємодії між часом і типом втручання. Покращення показників, які відзначалися в період від T0 до T1 і від T0 до T2, не продемонструвало вірогідних відмінностей між групами, однак покращення в період від T1 до T2 було вірогідно більш вираженим у групі Церебролізину, ніж у групі плацебо ($p < 0,05$ і $d = 0,47$ за Коеном; табл. 2).

В обох групах відбувалося вірогідне покращення з часом показників за FMA-UL та FMA-LL ($p < 0,05$). Повторні вимірювання ANOVA продемонстрували ефективність взаємодії між часом і типом втручання як на верхніх (FMA-UL), так і на нижніх (FMA-LL) кінцівках ($F_{2,107} = 2,635$, $p = 0,076$, і $F_{2,107} = 2,825$, $p = 0,064$, рис. 3 (A-2, A-3)). Зміна показників за

FMA-UL від T1 до T2 була вірогідно більш вираженою в групі Церебролізину, ніж у групі плацебо ($p < 0,05$ і $d = 0,44$ за Коеном; табл. 2).

Проста лінійна регресія продемонструвала вірогідний зв'язок між балами за FMA в T0 і T2 як у групі Церебролізину ($r^2 = 0,534$, $p < 0,001$), так і в групі плацебо ($r^2 = 0,571$, $p < 0,001$) (рис. 3 (B-1)). З точки зору покращення від T0 до T2, вірогідний зв'язок з показником за FMA в T0 спостерігався лише в групі плацебо ($r^2 = 0,125$, $p = 0,011$, рис. 3 (B-2)), а не в групі Церебролізину. Ці результати свідчать про несподіване покращення рухової функції в T2 у пацієнтів, які отримували Церебролізін, порівняно з групою плацебо.

Стосовно оцінок показників як верхніх, так і нижніх кінцівок проста лінійна регресія продемонструвала вірогідний зв'язок між T0 і T2 як для Церебролізину (UL: $r^2 = 0,504$, $p < 0,001$; LL: $r^2 = 0,428$, $p < 0,001$), так і для плацебо (UL: $r^2 = 0,571$, $p < 0,001$; LL: $r^2 = 0,527$, $p < 0,001$). З точки зору покращення в період з T0 до T2, вірогідний зв'язок з FMA-UL в T0 спостерігався в групі

Таблиця 3. Зміни функціональних параметрів нейровізуалізації з часом у групах Церебролізину та плацебо

	Група Церебролізину			Група плацебо			Значення <i>p</i>
	T0	T2	<i>p</i> -Value	T0	T2	<i>p</i> -Value	
Дифузійно-тензорне сканування							
Кортикоспі- нальний тракт	0,901 ± 0,070	0,816 ± 0,095	< 0,001*	0,885 ± 0,084	0,757 ± 0,113	< 0,001*	0,0167*
Верхній променевий вінець	0,887 ± 0,103	0,833 ± 0,145	< 0,001*	0,859 ± 0,115	0,747 ± 0,175	< 0,001*	0,0185*
Верхній по- здовжній пучок	0,917 ± 0,145	0,861 ± 0,199	< 0,001*	0,908 ± 0,127	0,800 ± 0,225	< 0,001*	0,0305*
Тракт усієї півкулі	0,935 ± 0,063	0,897 ± 0,082	< 0,001*	0,925 ± 0,064	0,856 ± 0,110	< 0,001*	0,0263*
Коліно мозо- листого тіла	0,480 ± 0,046	0,465 ± 0,050	< 0,001*	0,485 ± 0,039	0,455 ± 0,056	< 0,001*	0,0091*
Тіло мозолис- того тіла	0,516 ± 0,054	0,494 ± 0,056	< 0,001*	0,523 ± 0,042	0,486 ± 0,062	< 0,001*	0,0256*
Валик мозо- листого тіла	0,629 ± 0,059	0,612 ± 0,061	< 0,001*	0,638 ± 0,044	0,611 ± 0,058	< 0,001*	0,0449*
Функціональна МРТ у стані спокою							
Іпсіуражені зв'язки	0,222 ± 0,088	0,217 ± 0,079	0,6735	0,238 ± 0,065	0,191 ± 0,078	0,0014*	0,0280*
Контрауражені зв'язки	0,295 ± 0,084	0,270 ± 0,074	0,0741	0,292 ± 0,059	0,281 ± 0,086	0,4588	0,4866
Міжпівкульні зв'язки	0,436 ± 0,151	0,448 ± 0,137	0,5095	0,403 ± 0,151	0,415 ± 0,151	0,5825	0,9731
Ефекти щодо мережі	0,313 ± 0,057	0,302 ± 0,060	0,2386	0,314 ± 0,044	0,294 ± 0,058	0,0270*	0,4600

Примітки: * — $p < 0,05$, порівняння показників у момент T0; ⁺ — $p < 0,05$, взаємодія між часом та типом втручання; T0 — початкова оцінка на 8-му добу після виникнення інсульту; T1 — оцінка через 21 добу застосування Церебролізину або плацебо; T2 — оцінка через 90 днів після виникнення інсульту; дифузійно-тензорне сканування (Церебролізін — $n = 50$, плацебо — $n = 42$), функціональна МРТ у стані спокою (Церебролізін — $n = 43$, плацебо — $n = 38$).

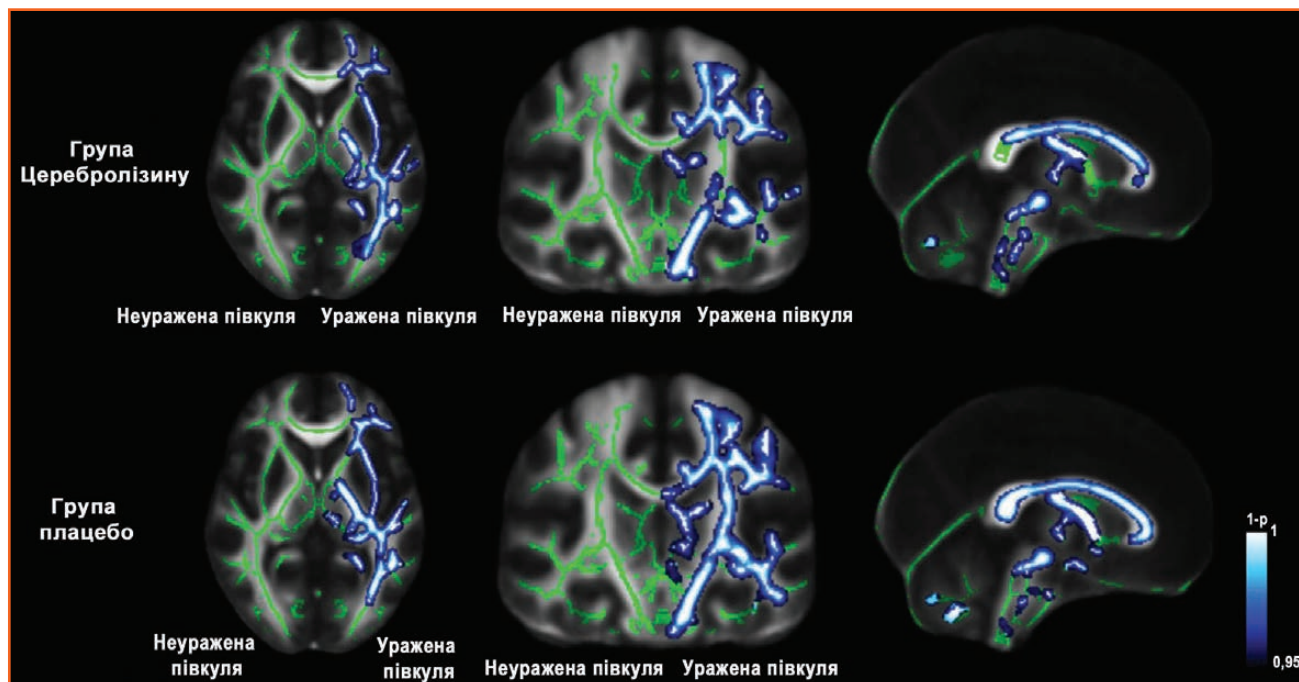


Рисунок 4. Зміни воксельних значень фракційної анізотропії від початку дослідження (T0) до 90-ї доби (T2) з використанням техніки просторової статистики на основі тракту. Результати представлені в аксіальній ($z = 3$), фронтальній ($y = -21$) та сагітальній ($x = 0$) проекції у стандартизованому просторі MNI. Зелені воксели представляють середній скелет білої речовини всіх пацієнтів. Синьо-білі воксели представляють вірогідно знижену фракційну анізотропію шляхів білої речовини в кожній групі ($p < 0,05$)

плацебо ($r^2 = 0,101$, $p = 0,023$), але не в групі Церебролізіну. Ці результати означають, що в групі Церебролізіну спостерігався відмінний результат щодо покращення рухової функції верхніх кінцівок у T2.

У дослідженні МЕР 20 (33,9 %) із 59 пацієнтів продемонстрували позитивну відповідь МЕР в T1 у групі Церебролізіну та 14 (27,5 %) з 51 пацієнта — у групі плацебо. Показники відповіді МЕР були вірогідно більшими в T2 в обох групах ($p < 0,05$) — 42,4 % (25 із 59 пацієнтів) у групі Церебролізіну та 35,3 % (18 із 52 пацієнтів) у групі плацебо. Проте не було вірогідної різниці між групами Церебролізіну і плацебо у частоті відповіді МЕР у T1 та T2.

3.3. Результати оцінки даних нейровізуалізації

У табл. 3 наведено результати аналізу даних DTI. Не було вірогідної різниці у значеннях FA в T0 між двома групами. У кожній групі в період з T0 до T2 спостерігалося вірогідне зниження пропорційних значень FA CST, SCR, SLF та WHT ($p < 0,05$). Однак ANOVA з повторними вимірюваннями продемонстрував вірогідну взаємодію між часом і типом втручання, що вимірюється пропорційними значеннями FA для CST, SCR, SLF і WHT ($p < 0,05$). Ці значення були більшою мірою знижені в групі плацебо порівняно з групою Церебролізіну. Значення FA мозолистого тіла демонстрували однакові тенденції зі змінами основних вертикальних і поздовжніх шляхів білої речовини в кожній групі. Значення FA вірогідно зменшилися в кожній групі в період з T0 до T2 ($p < 0,05$). Однак ANOVA з повторними вимі-

рюваннями продемонстрував вірогідну взаємодію між часом і типом втручання, що оцінювалося за значеннями FA для GCC, BCC та SCC ($p < 0,05$). Ці значення FA були знижені більшою мірою в групі плацебо порівняно з групою Церебролізіну.

На рис. 4 наведені результати TBSS для осової, фронтальної та сагітальної проекції у кожній групі. Зміни воксельних значень FA від T0 до T2 продемонстрували різні закономірності між групами Церебролізіну та плацебо. У групі Церебролізіну ділянки білої речовини, де спостерігалося вірогідне зниження FA, були меншими, ніж у групі плацебо ($p < 0,05$). Зокрема, відмінності були помітні у внутрішній капсулі в осовій проекції, CST у фронтальній проекції та в мозолистому тілі в сагітальній проекції. Ці результати TBSS узгоджувалися з аналізами FA на основі DTI.

Аналіз даних rs-fMRI не встановив вірогідної різниці в досліджуваних зв'язках в T0 між двома групами. У групі Церебролізіну не було вірогідних змін від T0 до T2 в іпсіуражених, контрауражених або міжпівкульних зв'язках та ефектах; однак у період від T0 до T2 у групі плацебо спостерігалося вірогідне зниження в іпсіуражених зв'язках та ефектах ($p < 0,05$) порівняно з початковим рівнем. Крім того, ANOVA з повторними вимірюваннями показав значну взаємодію між часом і типом втручання, що вимірюється в іпсіуражених зв'язках ($p < 0,05$, табл. 3). Ці результати свідчать про те, що рухові структури ураженої півкулі були краще збережені в групі Церебролізіну, ніж у групі плацебо.

3.4. Оцінка безпеки

З усіх пацієнтів, яким проводилося лікування досліджуваним препаратом ($n = 119$), загалом 92,4 % отримали 21 інфузію (Церебролізін — 96,7 %, плацебо — 87,9 %). Хоча 5 пацієнтів у групі Церебролізіну (8,1 %) і 5 у групі плацебо (8,3 %) мали побічні ефекти, жоден з них не був пов'язаний з досліджуваним препаратом. Під час періоду застосування досліджуваного лікування з групи Церебролізіну вибув 1 пацієнт через прогресування інсульту та з групи плацебо вибули 4 пацієнти через геморагічну трансформацію інфаркту мозку (1), рухову слабкість (1), прогресування інсульту (1) та рецидив інсульту (1). Усі 5 пацієнтів одужали протягом періоду дослідження. У період спостереження 4 пацієнти з групи Церебролізіну вибули через рецидив інсульту (1), ректальний крововилив (1) та пневмонію (2). Двоє з цих пацієнтів одужали протягом періоду дослідження, у 1 пацієнта з рецидивом інсульту спостерігалося загострення неврологічних симптомів, а 1 пацієнт із аспіраційною пневмонією помер. Один пацієнт з групи плацебо вибув із спостереження через рецидив інсульту, який регресував протягом періоду дослідження. Життєві та лабораторні показники у пацієнтів в двох групах були подібними, і не спостерігалося їх клінічно вірогідних змін під час дослідження.

4. Обговорення

Це дослідження показало, що поєднання традиційної реабілітаційної терапії з використанням Церебролізіну протягом 3 тижнів надає додаткові переваги в плані відновлення моторики у пацієнтів з тяжкими руховими порушеннями порівняно з проведенням лише традиційної відновлювальної терапії.

Можливим ефектом, завдяки якому Церебролізін сприяє відновленню моторики, може бути збереження рухових структур нервової системи у пацієнтів з інсультom. Задля сприяння відновленню рухової функції уражених кінцівок були використані нові терапевтичні стратегії, включаючи неінвазивну стимуляцію мозку та роботизовану терапію як додаткові методи лікування, що доповнюють звичайні стратегії реабілітації, такі як тренування виконання конкретного завдання, електроміографічний біологічний зворотний зв'язок, функціональна електрична стимуляція та рухова терапія, викликана обмеженням; однак відновлення функції руху у деяких осіб, які перенесли інсульт, все ще не є задовільним [28]. Крім того, не було чітких доказів того, що нові терапевтичні стратегії, яким приділялася увага у великих багатоцентрових дослідженнях, мають переваги над загальноприйнятою реабілітацією після інсульту [29]. З метою підвищення відновлення рухової функції після інсульту розробляються нові терапевтичні стратегії, спрямовані на сприяння нейропластичності [30]. Також було проведено багато досліджень ефективності фармакотерапії, оскільки препарати, які призначаються пацієнтам з інсультom, можуть впливати на нейропластичність [10]. На сьогодні у пацієнтів з інсультom широко використовуються селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (СИЗС) завдяки їх здатності

сприяти нейропластичності та підвищувати рухове відновлення [31]. Вважається, що СИЗС надають ці ефекти шляхом модуляції гальмівних шляхів, тим самим посилюючи реорганізацію та відновлюючи збуджувально-гальмівний контроль. У пацієнтів з інсультom ці гальмівно-модуючі ефекти можуть відігравати ключову роль у пластичності нейронних ланцюгів, індукованій навчанням [31].

У кількох дослідженнях агоністів дофаміну повідомлялося, що вони сприяють відновленню моторики після інсульту [10]. Потенційними механізмами опосередкованого дофаміном поліпшення рухового відновлення є посилення збудження при умовному навчанні та посилення глутамінергічної передачі, що модулює синаптичну ефективність [32]. Тим не менш, у пацієнтів з інсультom і тяжкими руховими порушеннями клінічні ефекти фармакотерапії є обмеженими, оскільки поточні стратегії моторної реабілітації зосереджені на реорганізації збережених рухових структур нервової системи після інсульту [33]. У пацієнтів з інсультom і тяжкими руховими порушеннями рухові структури є відносно більш ураженими та меншою мірою збереженими, ніж в осіб з легкими руховими порушеннями. Для сприяння руховому відновленню необхідні нові лікарські засоби з нейропротекторною та нейротрофічною дією. Церебролізін (EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach am Attersee, Austria, розчин для інфузій, 30 мл) є унікальним нейропептидним препаратом із низькомолекулярних нейропептидів (< 10 кДа) і вільних амінокислот, що має нейропротекторні та нейровідновні властивості [11, 12]. Повідомлялося, що Церебролізін посилює нейропротекторну дію, захищаючи від ексайтотоксичності та окисного стресу, а також модулюючи запальну відповідь [34]. Крім того, Церебролізін може посилювати нейрогенез і нейровідновлення через активність нейротрофічного фактора і сигнальних шляхів [35]. Метааналіз дев'яти рандомізованих досліджень показав, що Церебролізін продемонстрував сприятливий вплив як на неврологічний дефіцит, так і на функціональні результати, навіть якщо його застосування було розпочато протягом 3 днів після виникнення інсульту [13]. У нещодавно надрукованій оглядовій статті продемонстровано, що Церебролізін може відігравати важливу роль у лікуванні багатьох неврологічних захворювань, таких як інсульт, нейродегенеративні порушення та черепно-мозкова травма, хоча для уточнення ефектів Церебролізіну необхідні більш надійні клінічні дані [35]. На основі досліджень на тваринах і людях було висунуто гіпотезу, що фаза підгострого інсульту є періодом підвищеної пластичності, у якому відбувається нервова реорганізація, що свідчить про існування критичного періоду для відновлення моторики [36]. У зв'язку з цим застосування Церебролізіну в поєднанні з реабілітацією під час підгострої фази може бути ефективним для сприяння руховому відновленню у пацієнтів з інсультom і тяжкими руховими порушеннями.

У цьому дослідженні спостерігалася вірогідна різниця в моделях відновлення моторики між групами Цере-

бромлізину та плацебо. Після 21-денного курсу лікування покращення рухової функції спостерігалось переважно у верхніх, а не в нижніх кінцівках. Незважаючи на те, що під час 21-денного курсу лікування ступінь рухового відновлення в обох групах була схожою, у групі Церебралізину з моменту завершення 21-денного лікування до 3 місяців після виникнення інсульту спостерігалось вірогідно більш виражене рухове відновлення, ніж у групі плацебо. Ці пізні ефекти Церебралізину можуть бути пов'язані з характеристиками учасників, які на початковому етапі мали виражені рухові порушення. На відміну від пацієнтів з інсультом і легкими руховими порушеннями, у пацієнтів з інсультом і тяжкими руховими порушеннями відновлення рухової функції продовжується від 30 до 90 днів [37]. Крім того, функціональне відновлення стосується покращення сенсорної та моторної функції нервової системи у пацієнтів з інсультом, і у подальшому може відбуватися відновлення, що ґрунтується на перерозподілі між пов'язаними кортикальними ділянками з метою формування нових структурних та функціональних ланцюгів [38]. Після закінчення гострого періоду інсульту в головному мозку пацієнтів протягом кількох тижнів відбуваються спонтанні репарації [33]. У даному дослідженні Церебралізін застосовували протягом цього періоду як найважливішого терапевтичного часового вікна для функціонального відновлення [39]. Найбільш вираженим предиктором результату відновлення рухової функції через 3 місяці у пацієнтів з інсультом є стан рухової функції в гострій фазі. Крім того, відомо, що рухове відновлення корелює з руховою функцією в гострій фазі [40, 41]. Результати простого регресійного аналізу показали, що в групі Церебралізину поліпшення рухової функції, виміряне за допомогою FMA-T і FMA-UL, не залежало від тяжкості ураження цієї функції на початку інсульту. Відповідно у пацієнтів з інсультом і тяжкими руховими порушеннями спостерігалось більш виражене покращення відновлення рухової функції в групі Церебралізину, ніж у групі плацебо.

Пластичність рухових структур нервової системи досліджували з використанням функціональної нейровізуалізації за допомогою DTI та rs-fMRI для визначення впливу Церебралізину на нейропластичність. Аналіз DTI продемонстрував вірогідну взаємодію між типом втручання та часом щодо цілісності більшості вертикальних, поздовжніх та латеральних трактів білої речовини. Більшість трактів білої речовини продемонстрували краще збереження цілісності в групі використання Церебралізину, ніж у групі плацебо, що вимірювалось змінами значень FA. Крім того, результати TBSS на основі аналізу DTI продемонстрували менш виражене порушення цілісності білої речовини в групі Церебралізину, ніж у групі плацебо. Карти FA з DTI часто використовуються для дослідження ступеня пошкодження білої речовини та відновлення цілісності білої речовини після інсульту, оскільки ці карти є дуже чутливими до мікроструктурних змін [42, 43]. Значення FA пошкодженого тракту зменшується від гострої до хронічної стадії інсульту внаслідок валерої дегенера-

ції [44, 45]. За допомогою TBSS, методики, яка поєднує переваги як воксельного, так і трактографічного аналізу [46], продемонстровано, що Церебралізін захищає шляхи білої речовини під час фази підгострого інсульту. Аналіз rs-fMRI показав вірогідну взаємодію між типом втручання та часом в іпсіуразеному функціональному зв'язку, з її збереженням до 90-ї доби лише в групі Церебралізину. Ці результати свідчать про те, що відновлення рухової функції відбувалося за рахунок збереження рухової мережі, яка була більш вираженою в групі Церебралізину, ніж у групі плацебо.

Це дослідження має деякі обмеження. По-перше, у п'яти лікарнях, які брали участь у цьому дослідженні, не було стандартизованої програми навчання для всіх фізіотерапевтів та ерготерапевтів. Щоб мінімізувати цю упередженість, у кожному закладі було проведено збалансований розподіл груп, і всі установи забезпечили проведення стандартної програми реабілітації відповідно до клінічних рекомендацій, які використовуються в Кореї. Крім того, протягом періоду дослідження не вимірювався фактичний обсяг реабілітаційних заходів у кожного учасника. Оскільки не було різниці в частоті побічних ефектів між двома групами, можна сказати, що загальний стан пацієнтів обох груп був схожим. Однак ця недостатньо чітка інформація є одним із обмежень даного дослідження.

У нещодавно проведеному метааналізі [47] повідомлялося, що застосування флуоксетину не продемонструвало вірогідного впливу на відновлення моторики у пацієнтів з інсультом, хоча деякі дослідження показали, що флуоксетин може суттєво підвищити рухове відновлення у верхніх і нижніх кінцівках у пацієнтів з інсультом. Недавнє дослідження на мишачій фототромботичній моделі показало, що комбінація флуоксетину з фізичною реабілітацією була ефективною для відновлення моторики у мишей після інсульту [48]. Тому будуть корисними майбутні дослідження, у яких флуоксетин буде поєднуватися з різними видами та обсягами реабілітаційної терапії для відновлення моторики у пацієнтів з інсультом. Загалом склалося надто позитивне враження від застосування фармакотерапії в реабілітації після інсульту; однак немає остаточної підтримки її використання в рутинній клінічній практиці. При призначенні Церебралізину пацієнтам з інсультом слід враховувати деякі фактори, такі як тяжкість рухових порушень [15] та поєднання його використання з реабілітацією [49].

5. Висновки

Ми продемонстрували, що Церебралізін позитивно впливає на пластичність рухових структур нервової системи та на відновлення моторики у пацієнтів із руховими порушеннями тяжкого ступеня внаслідок інсульту. Лікування Церебралізином у підгострій фазі інсульту може мати важливе значення для післяінсультної реабілітації, оскільки традиційні стратегії реабілітації мають обмежену здатність сприяти відновленню рухової функції у пацієнтів із тяжкими моторними розладами внаслідок інсульту [28]. Прийом Церебралізину протя-

гом 3 тижнів у поєднанні з відновлювальною терапією у підгострій фазі інсульту був безпечним і добре переносився. Результати нашого дослідження свідчать про те, що Церебролізін слід розглядати як доповнення до традиційної терапії для покращення рухового відновлення у пацієнтів із ішемічним інсультом і тяжкими руховими порушеннями.

Список літератури

1. Mukherjee D., Pati C.G. *Epidemiology and the Global Burden of Stroke*. *World Neurosurg.* 2011. 76. S85-S90.
2. Chang W.H., Sohn M.K., Lee J., Kim D.Y., Lee S.-G., Shin Y.-I., Oh G.-J., Lee Y.-S., Joo M.C., Han E.Y., et al. Predictors of functional level and quality of life at 6 months after a first-ever stroke: The KOSCO study. *J. Neurol.* 2016. 263. 1166-1177.
3. Fortinsky R.H., Granger C.V., Seltzer G.B. *The Use of Functional Assessment in Understanding Home Care Needs*. *Med. Care.* 1981. 19. 489-497.
4. Braddom R.L. *Physical Medicine and Rehabilitation*. 3rd ed. Elsevier Saunders: Edinburgh, Scotland, 2007.
5. Tallabs F.A., Hammond-Tooke G.D. Theta Priming of 1-Hz rTMS in Healthy Volunteers: Effects on motor inhibition. *J. Clin. Neurophysiol.* 2013. 30. 79-85.
6. Counsell C., Dennis M., McDowall M., Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: Development and validation of new prognostic models. *Stroke.* 2002. 33. 1041-1047.
7. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies. *Ann. Neurol.* 2008. 63. 549-560.
8. Liepert J. Update on pharmacotherapy for stroke and traumatic brain injury recovery during rehabilitation. *Curr. Opin. Neurol.* 2016. 29. 700-705.
9. Winstein C.J., Stein J., Arena R., Bates B., Cherney L.R., Cramer S.C., DeRuyter F., Eng J.J., Fisher B., Harvey R.L., et al. *Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke.* 2016. 47. e98-e169.
10. Viale L., Catoira N.P., Di Girolamo G., Gonzalez C.D. Pharmacotherapy and motor recovery after stroke. *Expert Rev. Neurother.* 2017. 18. 65-82.
11. Akai F., Hiruma S., Sato T., Iwamoto N., Fujimoto M., Ioku M., Hashimoto S. Neurotrophic factor-like effect of PPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. *Histol. Histopathol.* 1992. 7. 213-221.
12. Wronski R., Kronawetter S., Hutter-Paier B., Crailsheim K., Windisch M. A brain derived peptide preparation reduces the translation dependent loss of a cytoskeletal protein in primary cultured chicken neurons. *Adv. Dement. Res.* 2000. 59. 263-272.
13. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J., Heiss W.-D., Gusev E., Homberg V., Rahlfs V.W., Bajenaru O., Popescu B.O., Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol. Sci.* 2018. 39. 629-640.
14. Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. 4. CD007026.
15. Chang W.H., Park C.-H., Kim D.Y., Shin Y.-I., Ko M.-H., Lee A., Jang S.Y., Kim Y.-H. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol.* 2016. 16. 1-11.
16. Fugl-Meyer A.R. Post-stroke hemiplegia assessment of physical properties. *Scand. J. Rehabil. Med. Suppl.* 1980. 7. 85-93.
17. Fugl-Meyer A.R., Jaasko L., Leyman I., Olsson S., Stegling S. The post-stroke hemiplegic patient. I. A method for evaluation of physical performance. *Scand. J. Rehabil. Med.* 1975. 7. 13-31.
18. Kim Y.-H., Han T.R., Jung H.Y., Chun M.H., Lee J., Kim D.Y., Paik N.-J., Park S.-W., Kim M.-W., Pyun S.-B., et al. *Clinical Practice Guideline for Stroke Rehabilitation in Korea*. *Brain Neurorehabilit.* 2009. 2. 1-38.
19. Oh M.S., Yu K.-H., Lee J.-H., Jung S., Ko I.-S., Shin J.-H., Cho S.-J., Choi H.-C., Kim H.H., Lee B.-C. Validity and Reliability of a Korean Version of the National Institutes of Health Stroke Scale. *J. Clin. Neurol.* 2012. 8. 177-183.
20. Kang Y., Na D.L., Hahn S. A validity study on the Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) in dementia patients. *J. Korean Neurol. Assoc.* 1997. 15. 300-308.
21. Groppa S., Oliviero A., Eisen A., Quartarone A., Cohen L., Mall V., Kaelin-Lang A., Mima T., Rossi S., Thickbroom G., et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin. Neurophysiol.* 2012. 123. 858-882.
22. Kim Y.-H., Chang W.H., Bang O.Y., Kim S.T., Park Y.H., Lee P.K.W. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J. Rehabil. Med.* 2010. 42. 758-764.
23. Bembenek J.P., Kurczyk K., Karlinski M., Czlonkowska A. The prognostic value of motor-evoked potentials in motor recovery and functional outcome after stroke — A systematic review of the literature. *Diet Exerc. Cogn. Funct. Neurol. Dis.* 2012. 27. 79-84.
24. Chang W.H., Park E., Lee J., Lee A., Kim Y.-H. Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor Genotype and Upper Extremity Motor Outcome after Stroke. *Stroke.* 2017. 48. 1457-1462.
25. Mori S., Oishi K., Jiang H., Jiang L., Li X., Akhter K., Hua K., Faria A.V., Mahmood A., Woods R., et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage.* 2008. 40. 570-582.
26. Rehme A.K., Eickhoff S.B., Rottschy C., Fink G.R., Grefkes C. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *Neuroimage.* 2012. 59. 2771-2782.
27. Latora V., Marchiori M. Efficient Behavior of Small-World Networks. *Phys. Rev. Lett.* 2001. 87. 198701.
28. Langhorne P., Bernhardt J., Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet.* 2011. 377. 1693-1702.
29. Stinear C.M., Lang C.E., Zeiler S., Byblow W.D. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol.* 2020. 19. 348-360.
30. Di Filippo M., Tozzi A., Costa C., Belcastro V., Tantucci M., Picconi B., Calabresi P. Plasticity and repair in the post-ischemic brain. *Neuropharmacology.* 2008. 55. 353-362.
31. Pinto C.B., Velez F.G.S., Lopes F., Piza P.V.D.T., DiPietro L., Wang Q.M., Mazwi N.L., Camargo E.C., Black-Schaffer R., Fregni F. SSRI and Motor Recovery in Stroke: Reestablishment of Inhibitory Neural Network Tonus. *Front. Neurosci.* 2017. 11. 637.
32. Ford G.A., Bhakta B.B., Cozens A., Hartley S., Holloway I., Meads D., Pearn J., Ruddock S., Sackley C.M., Saloniki E.-C., et al. Safety and efficacy of co-careldopa as an add-on therapy to occupational and physical therapy in patients after stroke (DARS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2019. 18. 530-538.
33. Cramer S.C. *Drugs to Enhance Motor Recovery After Stroke*. *Stroke.* 2015. 46. 2998-3005.

34. Kang D.H., Choi B.Y., Lee S.H., Kho A.R., Jeong J.H., Hong D.K., Kang B.S., Park M.K., Song H.K., Choi H.C., et al. Effects of Cerebrolysin on Hippocampal Neuronal Death After Pilocarpine-Induced Seizure. *Front. Neurosci.* 2020. 14. 568813.
35. Fiani B., Covarrubias C., Wong A., Doan T., Reardon T., Nikolaidis D., Sarno E. Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: Review of the literature and outcomes. *Neurol. Sci.* 2021. 42. 1345-1353.
36. Stroemer R.P., Kent T.A., Hulsebosch C.E. Enhanced Neocortical Neural Sprouting, Synaptogenesis, and Behavioral Recovery Withd-Amphetamine Therapy after Neocortical Infarction in Rats. *Stroke.* 1998. 29. 2381-2395.
37. Duncan P., Goldstein L.B., Matchar D., Divine G.W., Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke.* 1992. 23. 1084-1089.
38. Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: From synapse to behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. 10. 861-872.
39. Adams H.P., Jr., Nudo R.J. Management of patients with stroke: Is it time to expand treatment options? *Ann. Neurol.* 2013. 74. 4-10.
40. Byblow W.D., Stinear C.M., Barber P.A., Petoe M.A., Ackerley S.J. Proportional recovery after stroke depends on corticospinal integrity. *Ann. Neurol.* 2015. 78. 848-859.
41. Smith M.-C., Byblow W.D., Barber P.A., Stinear C.M. Proportional Recovery from Lower Limb Motor Impairment after Stroke. *Stroke.* 2017. 48. 1400-1403.
42. Alexander A.L., Lee J.E., Lazar M., Field A.S. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007. 4. 316-329.
43. Feldman H.M., Yeatman J.D., Lee E.S., Barde L.H., Gaman-Bean S. Diffusion tensor imaging: A review for pediatric re-researchers and clinicians. *J. Dev. Behav. Pediatrics.* 2010. 31. 346.
44. Werring D.J., Toosy A.T., Clark C.A., Parker G., Barker G., Miller D.H., Thompson A.J. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000. 69. 269-272.
45. Thomalla G., Glauche V., Weiller C., Rother J. Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005. 76. 266-268.
46. Smith S.M., Jenkinson M., Johansen-Berg H., Rueckert D., Nichols T.E., Mackay C., Watkins K.E., Ciccarelli O., Cader M.Z., Matthews P.M., et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage.* 2006. 31. 1487-1505.
47. Mead G.E., Legg L., Tilney R., Hsieh C.F., Wu S., Lundstrom E., Rudberg A.S., Kutlubaev M., Dennis M.S., Soleimani B., et al. Fluoxetine for stroke recovery: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Stroke.* 2020. 15. 365-376.
48. Karamyan V.T., Alamri F.F., Al Shoyaib A., Syeera N., Paul A., Jayaraman S., Karamyan S.T., Arumugam T.V. Delayed atomoxetine or fluoxetine treatment coupled with limited voluntary running promotes motor recovery in mice after ischemic stroke. *Neural. Regen. Res.* 2021. 16. 1244-1251.
49. Kim J.S., Kim B.J. Why Are CASTA and CARS Results Different? Analysis of CASTA Data from Korea and Hong Kong. *J. Stroke.* 2016. 18. 233-235.

Оригінал статті надрукований в

J. Pers. Med. 2021. 11. 545.

<https://doi.org/10.3390/jpm11060545> ■

Won Hyuk Chang¹, Jungsoo Lee¹, Yong-Il Shin², Myoung-Hwan Ko³, Deog Young Kim⁴, Min Kyun Sohn⁵, Jinuk Kim⁶, Yun-Hee Kim^{1,6}

¹Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Center for Prevention and Rehabilitation, Heart Vascular and Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University College of Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Research Institute of Clinical Medicine of Jeonbuk National University, Biomedical Research Institute of Jeonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

⁴Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁵Department of Rehabilitation Medicine, School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

⁶Department of Health Sciences and Technology, Department of Medical Device Management & Research, Department of Digital Health, SAIHST, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Cerebrolysin combined with rehabilitation enhances motor recovery and prevents neural network degeneration in ischemic stroke patients with severe motor deficits

Abstract. The objective of this study was to evaluate whether Cerebrolysin combined with rehabilitation therapy supports additional motor recovery in stroke patients with severe motor impairment. This study analyzed the combined data from the two phase IV prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Stroke patients were included within seven days after stroke onset and were randomized to receive a 21-day treatment course of either Cerebrolysin or placebo with standardized rehabilitation therapy. Assessments were performed at baseline, immediately after the treatment course, and 90 days after stroke onset. The plasticity of the motor system was assessed by diffusion tensor imaging and resting state fMRI. In total, 110 stroke patients were included for the full analysis set

(Cerebrolysin $n = 59$, placebo $n = 51$). Both groups showed significant motor recovery over time. Repeated-measures analysis of variance showed a significant interaction between time and type of intervention as measured by the Fugl-Meyer Assessment ($p < 0.05$). The Cerebrolysin group demonstrated less degenerative changes in the major motor-related white matter tracts over time than the placebo group. In conclusion, Cerebrolysin treatment as an add-on to a rehabilitation program is a promising pharmacologic approach that is worth considering in order to enhance motor recovery in ischemic stroke patients with severe motor impairment.

Keywords: stroke; motor recovery; Cerebrolysin; rehabilitation; motor impairment; functional imaging

UDC 616-006.484

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.2.2022.937>

Dipak Chaulagain, V. Smolanka, A. Smolanka, T. Havryliv

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

Role of extent of resection for the surgical outcome in low-grade oligoastrocytoma: a case study

Abstract. *Oligoastrocytoma (OA) is a part of the glial cell continuum, which also includes astrocytes and oligodendrocytes. As defined by the World Health Organization, this type of tumor is considered low-grade (grade II). Oligodendroglioma and oligoastrocytoma are both diffusely infiltrating, slow-growing gliomas having oligodendroglial or astrocytic cell architecture. Essentially, the surgical outcome in OA depends on the amount of tumor removed during surgery, its location, the patient's age, and the extent to which postoperative radiation and/or chemotherapy were used. The concept of the amount of tumor excision and its impact on the surgical outcome in OA patients is considered. The subject of this study is a 30-year-old man who had a history of seizures and was diagnosed with OA. He underwent OA excision at the Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology in Uzhhorod, Ukraine. Using intraoperative neuromonitoring, surgeons were able to do a 63.5% excision of the tumor followed by chemotherapy. As a result, the patient became seizure-free in the follow-up period. The case study highlights the critical nature of surgical resection and subsequent chemotherapy in the treatment of low-grade oligoastrocytoma. In certain individuals, a gross or subtotal surgical approach may significantly decrease tumor volume, hence favoring future treatment. As a result, such a combination should be regarded as a means of delaying radiation and improving the quality of life. Additional research is necessary to identify patients who respond well to treatment.*

Keywords: *oligoastrocytoma; astrocytoma; glioma; extent of resection*

Introduction

Oligoastrocytoma (OA), an infiltrating glioma with oligodendroglial and astrocytic features, has been traditionally defined as an oligodendroglial and astrocytic tumor [1]. OA diagnosis should be avoided based on the fourth edition of the World Health Organization classification of tumours of the central nervous system since molecular testing may distinguish between the two types of glioma [2]. OA was categorized as a separate entity within diffuse gliomas. Glioblastoma multiforme was classified in the literature as “a diffusely infiltrating tumor consisting of two separate tumor cell types that have certain characteristics with those of oligodendrogliomas or tumors with diffuse angiogenesis” [3]. Research has shown that almost all OAs are autolo-

gous tumors that may be categorized as either astrocytomas (the most common OA) or oligodendrogliomas (the second most common type) [4–7].

Given that assessing overall survival may be challenging because the majority of patients have prolonged survival duration, the primary target of any treatment should be to preserve the patient's neurological functioning and quality of life. Several studies have shown that surgical excision of low-grade glioma (LGG) has a considerable effect on the tumor's natural history [8–11]. Unfortunately, a significant percentage of LGGs are located in highly expressive brain areas, making effective removal impossible. Additionally, in case of a diffusive pattern of growth, surgery offers relatively little oncologically useful resection area. After a biopsy has been conducted in this

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Dipak Chaulagain, неврологічне відділення, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, 88018, Україна; e-mail: neurodipak@gmail.com, контактний тел.: +38 (050) 561 90 18

For correspondence: Dipak Chaulagain, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Kapushanska st., 24, Uzhhorod, 88018, Ukraine; e-mail: neurodipak@gmail.com, phone +38 (050) 561 90 18

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

group of individuals, radiation or chemotherapy may be used to help them recover.

We provide a case of a patient who had partial resection of an oligoastrocytoma using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and intraoperative neuromonitoring to ensure maximal resection while preserving the motor and speech centers.

Case report

It has been a year since a 30-year-old male with no neurological condition began experiencing a partial seizure affecting the left arm and lower leg. On T1-weighted magnetic resonance images, large left fronto-parieto-temporal tumors were discovered in the Broca's and Wernicke's areas. The location of the Broca's and Wernicke's areas was determined using functional magnetic resonance imaging. The fMRI technique was used to better understand the position of the right hand's motor center in relation to its anatomical location in the left hemisphere (Fig. 1).

The patient was advised to have a craniotomy as a part of our surgical resection strategy. Craniotomy was performed

with the support of intraoperative neuromonitoring in order to accomplish maximal resection with minimal harm to the eloquent region. When comparing pre- and post-surgical volumes, a total of 63.5 % of the tumor was removed. According to volumetric analysis using T1 MRI performed before surgery and 72 hours after it, post-operative tumor volume was 92.51 cm³ and pre-operative — 253.73 cm³ (Fig. 2).

Histological examination revealed that the MGMT promoter was unmethylated, which matched the preceding findings with a somewhat higher labeling index for Ki-67 of 4 %. Three months after the patient's discharge from the hospital where he was recommended chemotherapy, a follow-up examination found that the tumor had stabilized but the frequency of seizures had decreased just one time in that period and there were no signs of hemiparesis.

Discussion

Oligoastrocytoma is a subtype of glial cell continuum that also includes astrocytic and oligodendrocytic cells. The World Health Organization classifies these cancers as low-

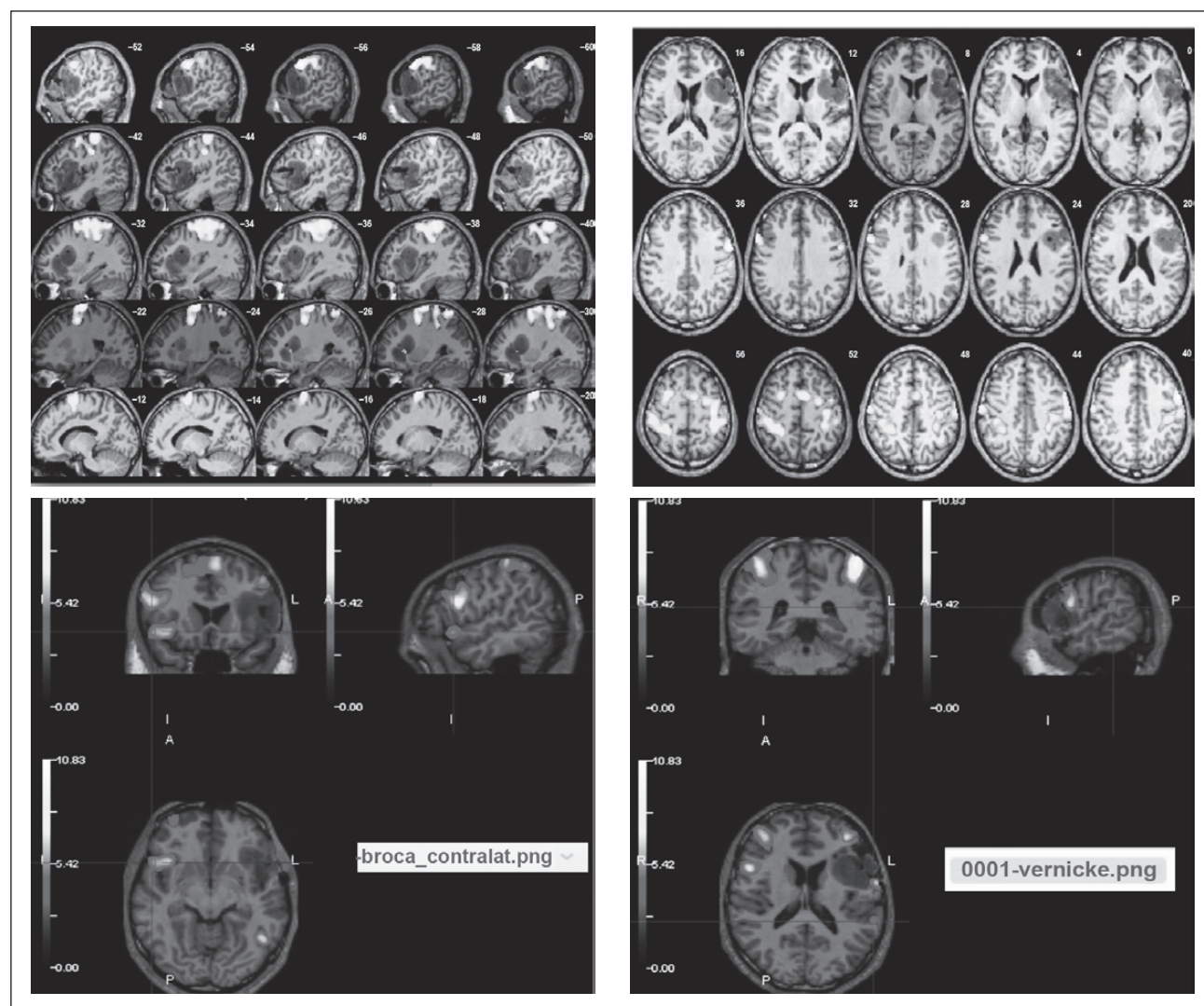


Figure 1. Functional MRI of the brain shows anatomical location of motor area, Broca's area and Wernicke's area in relation to tumor

grade or anaplastic. Increased cell density, pleomorphic, nuclear atypia and higher mitotic activity are all hallmarks of an anaplastic oligoastrocytoma. Diagnosis does not need the presence of microvascular proliferation and necrosis [12].

Young patients (mean diagnosis age 35–45 years) often have partial or generalized seizures as a symptom of these malignancies [13]. Although less common, individuals may present with headaches or have no symptoms at all [14]. Most oligoastrocytomas are found in the frontal or temporal lobes, according to Beckmann and Prayson [15]. If an intracranial mass is suspected, patients often undergo non-enhanced computed tomography (CT) of the head as the first step in diagnostic evaluation. Oligoastrocytomas are commonly seen on CT images as intraaxial low-attenuation regions without concomitant edema. Unlike similar high-grade lesions, these tumors are less likely to have a significant influence on the population as a whole because of their slow growth. T1-weighted images show a hypointense lesion, whereas T2-weighted images show a hyperintense lesion. Contrast material enhancement may be seen in around half of the oligoastrocytoma patients examined by Shaw et al. [17].

Low-grade oligoastrocytoma survival has not improved much despite advances in diagnosis and the appearance of more intensive treatment regimens. For patients with low-

grade glioma, a recent research demonstrated a statistically significant association between resection and overall survival (both total and absence of cancer development) [11]. Surgical intervention remains the initial step, with the objective of total resection [18]. A postoperative MRI must be performed to ensure that the surgical resection was as complete as feasible. Surgical excision is ineffective for infiltrative tumors in critical locations, even if such criteria are applied to large lesions in non-eloquent areas. Since these tumors are often treated with radiotherapy, radiation-induced damage must still be taken into consideration when determining treatment choices [19]. Even while no agreement has been achieved on the regular use of chemotherapy in the treatment of LGG, especially astrocytomas, its effectiveness in terms of clinical and radiographic response has been proven either as an initial treatment [20–23] or post-surgical and radiation treatment [24, 25]. A successful response is defined as volumetric shrinking or stability over time, while full neuroradiological remission is very rare. To understand why chemotherapy response varies amongst histologically similar cancers, it is necessary to understand how genetic aberrations accumulate throughout progression from low- to high-grade malignancies [26].

The tumor had been partly resected in our patient, according to postoperative MRI results. It was not possible to

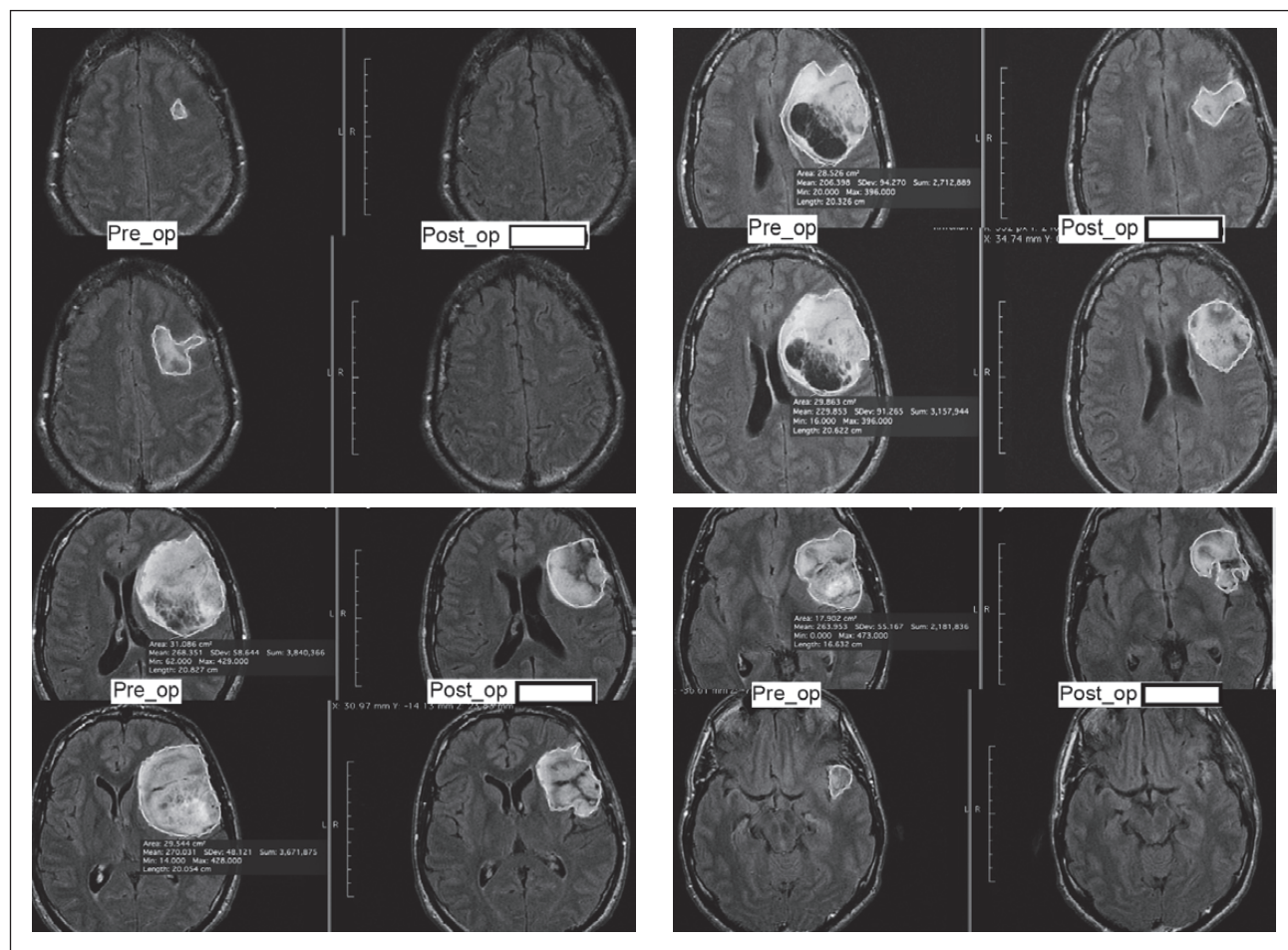


Figure 2. T1-weighted MRI of the brain shows volumetric analysis of pre- and post-operative volume of the tumor

remove the entire tumor during surgery, but it did reduce the size and effect of the tumor, as well as the frequency of the patient's seizures. If you want to know how a treatment affects overall survival, you'll need long-term monitoring.

Conclusions

To treat low-grade oligoastrocytoma, surgical resection and subsequent chemotherapy are critical. In certain patients, a whole or partial resection may considerably reduce tumor volume, allowing for future therapy. As a consequence, this combination may delay radiation and improve quality of life. More studies are needed to identify people who respond well to treatment.

References

- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007. 114. 97-109.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016. 131. 803-820.
- Von Deimling A., Reifenberger G., Kros J.M. et al. Oligoastrocytoma. In: Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., eds. *WHO classification of tumors of the central nervous system*. Lyon: IARC Press; 2007. 63-66.
- Jiao Y., Killela P.J., Reitman Z.J. et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget.* 2012. 3. 709-22.
- Sahm F., Reuss D., Koelsche C. et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol.* 2014. 128. 551-9.
- Wiestler B., Capper D., Sill M. et al. Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol.* 2014. 128. 561-71.
- Hewer E., Vajtai I., Dettmer M.S. et al. Combined ATRX/IDH1 immunohistochemistry predicts genotype of oligoastrocytomas. *Histopathology.* 2016. 68. 272-8.
- Berger M.S., Deliganis A.V., Dobbins J.D., Keles G.E. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low-grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer.* 1994. 74. 1748-1791.
- Duffau H., Lopes M., Arthuis F., Bitar A., Sichez J.P., Van Effenterre R., Capelle L. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-1996) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005. 76. 845-851.
- Keles G.E., Lamborn K.R., Berger M.S. Low grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J. Neurosurg.* 2001. 95. 735-745.
- Smith J.S., Chang E.F., Lamborn K.R., Chang S.M., Prados M.D., Cha S., Tihan T., Vandenberg S., McDermott M.W., Berger M.S. Role of extent of resection in the long-term outcome of low grade hemispheric gliomas. *J. Clin. Oncol.* 2008. 26. 1338-1345.
- Reifenberger G., Kros J.M., Burger P.C., Louis D.N., Collins V.P. Oligoastrocytoma. In: Kleihues P., Cavenee W.K., eds. *Tumours of the nervous system*. Lyon, France: IARC Press; 2000. 65-67.
- Behin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A.F., Delattre J.Y. Primary brain tumours in adults. *Lancet.* 2003. 361. 323-331.
- Olson J.D., Riedel E., DeAngelis L.M. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology.* 2000. 54. 1442-1448.
- Beckmann M.J., Prayson R.A. A clinicopathologic study of 30 cases of oligoastrocytoma including p53 immunohistochemistry. *Pathology.* 1997. 29. 159-164.
- Ricci P.E., Dungan D.H. Imaging of low- and intermediate-grade gliomas. *Semin. Radiat. Oncol.* 2001. 11. 103-112.
- Shaw E.G., Scheithauer B.W., O'Fallon J.R., Davis D.H. Mixed oligoastrocytomas: a survival and prognostic factor analysis. *Neurosurgery.* 1994. 34. 577-582.
- Chaulagain D., Smolanka V.I., Smolanka A.V., Havryliv T.S. The impact of extent of resection in surgical outcome of pilomyxoid astrocytoma: a case study. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2021. 27(4). 43-48.
- Klein M., Heimans J.J., Aaronson N.K., van der Ploeg H.H.M., Grit J., Muller M., Postma T.J., Mooij J.J., Boerman R.H., Beute G.N., Ossenkoppele G.J., van Imhoff G.W., Dekker A.W., Jolles J., Slotman B.J., Struikmans H., Taphoorn M.J. Effect of radiotherapy and other treatment related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet.* 2002. 360(9343). 1361-1368.
- Chaulagain D., Smolanka V., Smolanka A. Intracranial tumors: overview, histological types, symptoms and treatment plans. *Int. J. Health Sci. Res.* 2021. 11(10). 133-144.
- Brada M., Viviers L., Abson C., Hines F., Britton J., Ashley S., Sardell S., Traish D., Gonsalves A., Wilkins P., Westbury C. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann. Oncol.* 2003. 14. 1715-1721.
- Buckner J.C., Gesme D. Jr, O'Fallon J.R., Hammack J.E., Stafford S., Brown P.D., Hawkins R., Scheithauer B.W., Erickson B.J., Levitt R., Shaw E.G., Jenkins R. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J. Clin. Oncol.* 2003. 21. 251-255.
- Mason W.P., Krol G.S., DeAngelis L.M. Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology.* 1996. 46. 203-207.
- Soffietti R., Ruda R., Bradac G.B., Schiffer D. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery.* 1998. 43. 1066-1073.
- Pace A., Vidiri A., Galie E., Carosi M., Telera S., Cianciulli A.M., Canalini P., Giannarelli D., Jandolo B., Carapella C.M. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann. Oncol.* 2003. 14. 1722-1726.
- Wessels P.H., Weber W.E., Raven G., Ramaekers F.C., Hopman A.H., Twijnstra A. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol.* 2003. 2. 395-403.

Received 05.01.2022

Revised 09.01.2022

Accepted 15.01.2022 ■

Information about authors

Dipak Chaulagain, MD, PhD, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: neurodipak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6428-8371>

Volodymyr Smolanka, MD, PhD, Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: vsmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7296-8297>

Andriy Smolanka, MD, PhD, Associate Professor, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: asmolanka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6582-9472>

Taras Havryliv, PhD, Neurosurgery Department, Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: thavryliv@gmail.com

Conflicts of interests. 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 the manuscript.

Funding. No funding sources.

Ethical approval. Not required.

Authors' contribution: Dipak Chaulagain — concept, design, literature search, data analysis, editing the manuscript; V. Smolanka — concept, design, review of the manuscript; A. Smolanka — concept, design, editing the manuscript; T. Havryliv — concept, design, data analysis.

Діпак Чаулагайн, Смоланка В., Смоланка А., Гаврилів Т.

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

Роль обсягу резекції щодо хірургічного результату при низькодиференційованій олігоастроцитомі: клінічний випадок

Резюме. Олігоастроцитома (ОА) є частиною континууму гліальних клітин, що також включає астроцити та олігодендроцити. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, цей тип пухлини вважається низькодиференційованим (II ступінь). Олігодендрогліома і олігоастроцитома є дифузно інфільтруючими, повільно зростаючими гліомами, що мають олігодендрогліальну або астроцитарну клітинну архітектуру. Фактично хірургічний результат при ОА залежить від обсягу пухлини, видаленого під час операції, її розташування, віку пацієнта і ступеня застосування післяопераційного опромінення та/або хіміотерапії. Розглянуте поняття обсягу висічення пухлини та його вплив на хірургічний результат у пацієнтів з ОА. Об'єктом дослідження є 30-річний чоловік, який мав судомні напади в анамнезі та в якого була діагностована ОА. Видалення ОА проведене в Обласному клінічному центрі

нейрохірургії та неврології (м. Ужгород, Україна). Використовуючи інтраопераційний нейромоніторинг, хірурги змогли провести 63,5% видалення пухлини з подальшою хіміотерапією. В результаті пацієнт у період спостереження не мав судом. Цей випадок висвітлює критичну природу хірургічної резекції і подальшої хіміотерапії при лікуванні низькодиференційованої олігоастроцитомі. У деяких осіб тотальний або субтотальний хірургічний підхід може значно зменшити об'єм пухлини, що сприятиме подальшому лікуванню. У результаті таке поєднання слід розглядати як засіб відстрочення радіотерапії та покращення якості життя. Необхідні додаткові дослідження для виявлення пацієнтів, які добре реагують на лікування.

Ключові слова: олігоастроцитома; астроцитома; гліома; обсяг резекції

УДК 617.559:616.74-007.17-039.42-053.2. «477»

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.2.2022.938>

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Сілаєва Л.Ю., Ткачук Л.І., Берегела О.В., Філозоф М.В.

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Автосомно-рецесивна кінцівково-поясна м'язова дистрофія типу 2А: огляд літератури та клінічні спостереження

Резюме. У статті наведено два клінічні випадки пацієнтів з автосомно-рецесивною кінцівково-поясною м'язовою дистрофією типу 2А (LGMD2A). Дана форма м'язової дистрофії проявляється поступовою появою проксимальної м'язової слабкості у кінцівках та атрофічними змінами м'язів плечей, верхніх кінцівок і стегон. Обидві пацієнтки мали підвищений рівень креатинфосфокінази (КФК) та мутації c5050delA в гені CAPN3. Тип 2А — найпоширеніша форма кінцівково-поясної м'язової дистрофії, що становить близько 30 % усіх випадків. LGMD2A викликається мутаціями гена, що кодує білок кальпаїн 3, і характеризується селективною атрофією та слабкістю м'язів проксимальних відділів кінцівок та м'язів верхнього і нижнього поясу. Вік появи м'язової слабкості надзвичайно мінливий: найчастіше від 8 до 15 років, хоча може коливатися в межах від 2 до 50 років. Запідозрити діагноз можна за результатами клінічного огляду та біопсії м'язів. Аналіз крові на рівень креатинкінази в сироватці крові зазвичай показує його підвищення, що свідчить про дистрофічний процес у м'язах. Діагноз повинен бути підтверджений шляхом виявлення мутації гена кальпаїну 3, що проводиться у зразку дезоксирибонуклеїнової кислоти в аналізі крові. На сьогодні не існує спеціальних методів лікування кінцівково-поясної м'язової дистрофії, проте ретельний менеджмент симптомів захворювання може поліпшити якість життя людини.

Ключові слова: кінцівково-поясна м'язова дистрофія; ген CAPN3; прийом Говерса; проксимальна м'язова слабкість

Вступ

Кінцівково-поясна м'язова дистрофія (LGMD) — це неоднорідна група генетично обумовлених нервово-м'язових захворювань, що характеризуються прогресуючою слабкістю і атрофіями м'язів тазового та плечового поясів, а також значно варіабельним перебігом захворювання [1]. Найчастіше при даних формах м'язових дистрофій уражуються м'язи плечей, верхніх кінцівок, тазового пояса та стегон [2, 3].

Найбільш ранні описи пацієнтів з прогресуючою слабкістю м'язів кінцівково-поясної групи належать відомим німецьким лікарям Ернсту Віктору фон Лей-

дену (1876) та Паулю Юліусу Мебіусу (1879). Вони вперше описали дорослих пацієнтів з слабкістю і атрофіями м'язів стегон та тазового пояса.

У 1884 р. німецький невролог Вільгельм Хайнріх Ерб у роботі «Ueber die «Juvenile Form» der progressiven Muskelatrophie und ihre Beziehungen zur sogenannten Pseudohypertrophie der Muskeln» вперше описав ювенільну форму проксимальної м'язової слабкості. У 1891 р. В. Ерб сформував концепцію м'язових дистрофій як розладів, що викликаються первинною дегенерацією м'язів, та запропонував термін «dystrophia muscularis progressiva». У східно-

європейській науковій школі дослідження кінціково-поясної м'язової дистрофії пов'язано з ім'ям видатного російського невролога Володимира Карловича Рота (1848–1916), відомого, серед іншого, такими роботами, як «Патогенез мышечных атрофий» и «О патогенезе прогрессивной мышечной атрофии» (в «Трудах IV съезда Общества русских врачей», 1891). Таким чином, у західній науковій літературі кінціково-м'язова дистрофія відома під назвою «м'язова дистрофія Ерба», а у східній — «м'язова дистрофія Ерба — Рота».

На сьогодні описано 24 автосомно-рецесивні форми (LGMD2) та 8 автосомно-домінантних (LGMD1) форм [3]. Найбільше страждають м'язи проксимальних відділів кінцівок, особливо м'язи плечей, передпліччя та тазової ділянки [4].

Симптоми зазвичай починаються протягом перших 20 років життя, мають прогресуючий перебіг, що призводить до втрати здатності ходити між 10 і 20 роками після появи перших проявів [5].

М'язова слабкість і втомлюваність у м'язах плечового пояса можуть спричинити зміни постави та зовнішнього вигляду плечей, спини та рук. Слабкість м'язів плечового пояса призводить до розвитку симптому, відомого як «крилоподібні лопатки» [3–5].

У пацієнтів з LGMD також можуть спостерігатися деформації хребта, включаючи лордоз та сколіоз. У деяких пацієнтів виникають контрактури, які можуть обмежувати рухи у стегнових, колінних, гомілкових та ліктьових суглобах. Псевдогіпертрофії литкових м'язів також можуть зустрічатися у деяких пацієнтів з LGMD [6, 7].

На початку захворювання пацієнти можуть мати незвичну ходу, таку як розкачування або ходьба на носках, можуть виникнути труднощі з бігом. Типовим симптомом у дітей є застосування прийому Говерса при вставанні з підлоги [3, 8].

Діагностичні критерії кінціково-м'язових дистрофій включають підвищену активність креатинфосфокінази в сироватці крові, зміни на електроміограмі, що вказують на наявність міопатії, дані біопсії м'язів, що виявляють міопатичні або дистрофічні зміни та відсутність або зменшення продукції білка, специфічного для конкретної форми LGMD, за даними вестерн-блоттингу [4].

У деяких пацієнтів з LGMD може розвиватися кардоміопатія. Також можуть виникати різної тяжкості проблеми з диханням, від легких до тяжких, що пов'язано з прогресуючою слабкістю дихальних м'язів. Інтелект у пацієнтів з LGMD, як правило, не страждає, однак затримка розвитку і розумова відсталість були зареєстровані у рідкісних випадках [10, 12, 13].

Тривалість життя у пацієнтів зазвичай знаходиться в межах норми, оскільки серце та дихальні м'язи лишаються неуразеними. На пізніх стадіях можуть виникати розлади дихання, але у типових випадках менш тяжкі, ніж при інших м'язових дистрофіях. До симптомів порушення дихання під час сну можна

віднести неспокійний поверхневий сон, кошмари, втому або головний біль після пробудження вранці, відсутність апетиту та сонливість протягом дня [3, 10–12].

Поширеність LGMD оцінюється від 1 на 14 500 до 1 на 123 000 осіб [7]. LGMD2A є однією з найбільш частих форм. У європейських країнах поширеність оцінюється як 1 випадок на 100 000 осіб. Поширеність LGMD та окремих форм даної патології в Україні невідомі, тому що не було проведено епідеміологічних досліджень [10].

На сьогодні не існує специфічних методів лікування LGMD2A, однак ретельне спостереження пацієнта та менеджмент симптомів цього захворювання може значно покращити якість життя. Ведення активного способу життя важливо для всіх пацієнтів, які страждають на цю м'язову дистрофію. Немає чітких рекомендацій щодо виду чи інтенсивності фізичної активності, дозволеної пацієнтам, проте рекомендується будь-які вправи виконувати в межах можливостей і комфорту пацієнта. Сильна втома, біль та судоми у м'язах під час або після занять можуть вказувати на перевтому, у цьому випадку необхідно зменшити інтенсивність навантажень. Плавання є оптимальним видом фізичних навантажень, оскільки сприяє активності всіх груп м'язів без перенапруження [14–16].

Як ілюстрацію ми наводимо два клінічні випадки пацієнток з підтвердженим діагнозом кінціково-поясної м'язової дистрофії типу 2A.

Випадок 1

Дівчинка М., 5 років, уперше була обстежена у зв'язку з поступово прогресуючою м'язовою слабкістю у нижніх кінцівках, труднощами з підніманням сходами, вставанням з підлоги та порушеннями ходи. Ці симптоми, зі слів батьків, спостерігалися з 4-річного віку. Також поступово виникли труднощі з утриманням важких предметів в руках та рук над головою (рис. 1–3).

Дівчинка народилася від неспорідненого шлюбу. У родині спадковий захворювання не відмічалися. Народжена від 2-ї неускладненої вагітності та термінових фізіологічних неускладнених пологів. Маса тіла при народженні становила 4600 г, оцінка за шкалою Апгар — 8/9 балів. Дівчинка є другою дитиною у родині та має здорового старшого брата і двох молодших братів. Рухові навички в ранньому дитинстві формувалися нормально, сиділа з 7,5 міс., самостійна хода з 12 міс. До 4 років на диспансерному обліку у невролога не перебувала. У віці 5 років під час обстеження після перенесеної респіраторної інфекції випадково виявлено підвищення рівня трансаміназ. Після цього дитина обстежена гепатологом, виключено автоімунні та вірусні гепатити. З метою уточнення діагнозу дитину було направлено до неврологічного відділення ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ».

Неврологічне обстеження показало виражену симетричну слабкість кінцівок (оцінка м'язової сили 0/5 у дельтоподібних м'язах, 1/5 у біцепсах та



Рисунок 1. 5-річна дівчинка з кінцівково-поясною м'язовою дистрофією типу 2А. Атрофії обох плечей з втратою м'язової маси дельтоподібних м'язів. Лордоз

трицепсах, 3/5 у розгиначах зап'ястя, 4/5 у згиначах зап'ястя, 0/5 у психоазах, 1/5 у привідних та відвідних м'язах стегон, 2/5 у квадрицепсах, задніх стегнових та великогомілкових м'язах та 4/5 у згиначах стоп), а також виражену м'язову атрофію у проксимальних відділах верхніх та нижніх кінцівок. М'язовий тонус кінцівок був знижений переважно в проксимальних відділах нижніх кінцівок та менш виражено у проксимальних відділах верхніх кінцівок. Також у дитини відмічалися псевдогіпертрофії литок, крилоподібні лопатки та симптом Говерса. Очні, лицеві, бульбарні та шийні м'язи були інтактними. Усі глибокі сухожильні рефлексі були відсутні. На момент огляду не виявлено фасцикуляцій, ознак ураження верхніх рухових нейронів або контрактур суглобів. Чутливість (поверхнева, больова, вібраційна та пропріо-чутливість) також була не порушеною.

Інтелектуальний та мовленнєвий розвиток дитини відповідав віку. Рівень КФК у сироватці крові був підвищеним (5500–6000 Од/л). Відмічалось підвищення рівня АЛТ та АСТ до 2 норм. Інші показники біохімії крові, загальних аналізів крові та сечі були в нормі. Форсована життєва ємність легень становила 72 % у сидячому положенні. Даних щодо патології під час ЕКГ, ехокардіографії (ЕхоКГ) та рентгенографії грудної клітки не виявлено. Соматичний статус дитини був без істотних відхилень.

Проведено обстеження батьків та рідних братів пацієнтки, у всіх родичів виявлено нормальний рівень КФК та відсутність симптомів м'язової слабкості у кінцівках або порушень ходи.



Рисунок 2. Псевдогіпертрофія литок. Лордоз



Рисунок 3. Крилоподібні лопатки

Беручи до уваги наявність у дитини прогресуючої м'язової слабкості та атрофій, переважно у проксимальних відділах верхніх та нижніх кінцівок, підвищення рівня КФК, була запідозрена наявність прогресуючої м'язової дистрофії. Для уточнення форми захворювання батькам дитини було запропоновано проведення генетичного дослідження.

Аналіз послідовностей та тестування на делеції/дуплікації 159 генів, пов'язаних із захворюваннями скелетних м'язів, виявив делецію екзону 8 (у гетерозиготному стані) та мутацію c5050delA (p.Thr184Argfs*36) (у гетерозиготному стані) у гені CAPN3. Дані мутації гена CAPN3 є патогенними та асоціюються з автосомно-рецесивною кінцівко-

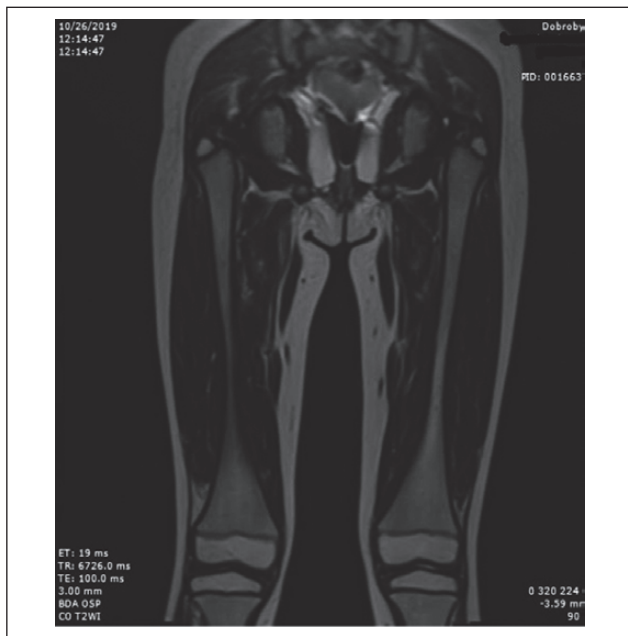


Рисунок 4. МРТ проксимальних відділів нижніх кінцівок (5-річна дівчинка з LGMD2A): симетричні атрофічні зміни у великих привідних м'язах стегон



Рисунок 5. 9-річна дівчинка з кінцівково-поясною м'язовою дистрофією типу 2A. Крилоподібні лопатки. Псевдогіпертрофія литок

во-поясною м'язовою дистрофією 2A (LGMD2A) (MedGen UID: 358391).

Було проведено МРТ м'язих тканин проксимальних відділів нижніх кінцівок, яке показало ознаки симетричних атрофічних змін великого привідного м'яза, довгого і короткого привідного м'язів, півсухожильного м'яза стегна як проявів прогресуючої м'язової дистрофії (рис. 4).

Випадок 2

Дівчинка Г., 9 років, уперше госпіталізована до педіатричного відділення ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ» у 8 років зі скаргами на втомлюваність, зниження апетиту, відчуття дискомфорту та слабкості у нижніх кінцівках.

З анамнезу відомо, що дитина росла та розвивалася згідно з віком, вакцинована згідно з календарем, операцій, травм, тяжких інфекційних захворювань в анамнезі немає. Скарги з'явилися за 2 місяця до госпіталізації, коли у дівчинки відмічалася кількаразове блювання. Була госпіталізована до стаціонару приватної клініки, де виявлено підвищення рівня трансаміназ. Консультована інфекціоністом, виключено вірусні гепатити В та С, виявлені IgG до гепатиту А. Після виписки дитина отримала курс протигельмінтної терапії, після якої повторно виявлено підвищення рівня трансаміназ та підвищення рівня креатинфосфокінази у сироватці крові (5801 Од/л). Дитина направлена на дообстеження до педіатричного відділення ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМНУ». На момент госпіталізації стан дитини був середньої тяжкості у зв'язку із симптомами м'язової слабкості та втомлюваності.

Під час огляду дівчинка активна, суб'єктивно відмічає слабкість у м'язах нижніх кінцівок, переважно у стегнах. Скаржитися на відчуття тяжкості і втоми у нижніх кінцівках при ходінні. Контакт доступний, на огляд реагує спокійно. Когнітивний та мовленнєвий розвиток дитини відповідає віку. Астенічної тілобудови. Наявна сколіотична постава, крилоподібні лопатки (рис. 5). Зіниці округлої форми, симетричні. Фотореакція жива, співдружна. Ністагм відсутній. Мімічна іннервація симетрична. Ковтання, фонація не порушені. Черевні рефлекси живі, симетричні. М'язовий тонус знижений у плечовому поясі та нижніх кінцівках. Помірно виражена симетрична слабкість кінцівок (оцінка м'язової сили 2/5 у дельтоподібних м'язах, 2/5 у біцепсах та трицепсах, 3/5 у розгиначах зап'ястя, 4/5 у згиначах зап'ястя, 3/5 у псоасах, 2/5 у привідних та відвідних м'язах стегон, 3/5 у квадрицепсах, задніх стегнових та великогомілкових м'язах та 4/5 у згиначах стоп), а також виражена м'язова атрофія у проксимальних відділах верхніх та нижніх кінцівок. Хода не порушена. Сухожильні рефлекси знижені, переважно у нижніх кінцівках, D = S. Координаторні проби виконує правильно. Патологічні рефлекси відсутні. Розлади чутливості відсутні. Порушень функцій тазових органів немає. Відмічаються труднощі при вставанні після присідання навпочіпки, симптом Говерса. Відмічаються труднощі з підніманням сходами.

У відділенні проведено комплексне обстеження. Загальноклінічні аналізи крові та сечі без відхилень. Біохімічне дослідження крові виявило підвищення рівня трансаміназ (АЛТ — 274 Од/л, АСТ — 289 Од/л), загальної креатинфосфокінази (4662 Од/л), знижен-

ня рівня вітаміну D₃ (25-гідроксикальциферол — 54,3 ммоль/л).

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: ознаки дифузних змін паренхіми печінки.

Еластографія печінки: жорсткість печінки F0 за METAVIR.

Ехокардіографія: порожнини серця не збільшені. Структура і функція клапанів не порушені. Скоротливість міокарда добра. Вільної рідини в обох плевральних порожнинах немає.

МРТ серця з контрастуванням: ознак структурних змін серця не виявлено. Вільної рідини в порожнині перикарда не виявлено.

Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини із заочеревинним простором та малого таза: ознаки помірно вираженої гепатомегалії. Даних щодо вогнищевої та об'ємної патології під час дослідження не виявлено.

Електроміографія м'язів: ознак первинно-м'язового, мотонейронального ураження не виявлено.

Дитина консультована ревматологом: переконливих даних щодо наявності ревматичних захворювань під час обстеження не виявлено.

Зважаючи на клінічні прояви міопатичного синдрому, підвищення рівня трансаміназ та креатинфосфокінази, дитина була консультована неврологом. Попередній діагноз: прогресуюча м'язова дистрофія.

За результатами діагностичного тестування у лабораторії «INVITAE» виконали аналіз секвенування та тестування на делеції/дуплікації 153 генів (панель кардіоміопатії та скелетно-м'язових захворювань). Результат дослідження позитивний, виявлено два патогенних варіанти в CAPN3, CAPN3 асоційований з автосомно-рецесивною та домінантною кінцівково-поясною м'язовою дистрофією.

З урахуванням даних анамнезу, клінічного обстеження та результатів генетичного тестування було встановлено діагноз кінцівково-поясної м'язової дистрофії, тип 2A, для підтвердження якої пацієнтку було направлено до медико-генетичного центру НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України.

Дитина консультована в медико-генетичному центрі, де підтверджено попередній діагноз, встановлений неврологом: кінцівково-поясна м'язова дистрофія, тип 2A. Дифузне захворювання печінки.

Висновки

Прогресуючі м'язові дистрофії — одна з важливих проблем в дитячій неврології. Важливо своєчасно розпізнавати прояви м'язової дистрофії у дітей, особливо враховуючи те, що діти з даною патологією нерідко потрапляють до педіатрів у зв'язку з підвищенням рівня печінкових ферментів. Характерною ознакою для всіх м'язових дистрофій є двостороння симетричність ураження скелетної мускулатури, м'язова атрофія та слабкість, що ведуть до порушення моторних і статичних функцій. Особливе місце серед прогресуючих м'язових дистрофій посідає група кінцівково-поясних м'язових дистрофій.

Пацієнти з дистрофією Ерба — Рота потребують комплексного клініко-інструментального підходу із

залученням суміжних спеціалістів. Зважаючи на неврологічну симптоматику, лабораторні та інструментальні дослідження, можна виділити діагностичні критерії даного захворювання, що включають підвищену активність креатинфосфокінази та трансаміназ у сироватці крові, зміни на електроміограмі, що вказують на наявність міопатії, дані біопсії м'язів, що виявляють міопатичні або дистрофічні зміни, та відсутність або зменшення продукції білка, специфічного для конкретної форми кінцівково-поясної м'язової дистрофії за даними вестерн-блоттингу, а також атрофічні зміни за даними МРТ м'язів. На підставі генетичного дослідження можна підтвердити діагноз шляхом виявлення мутацій генів, характерних для кінцівково-поясних м'язових дистрофій, методом секвенування наступної генерації (дослідження панелі генів або повноекзомне секвенування). На сьогодні не існує спеціальних методів лікування кінцівково-поясної м'язової дистрофії, проте ретельний менеджмент симптомів може суттєво поліпшити якість життя дитини та уповільнити прогресування захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Cotta A., Carvalho E., da-Cunha-Júnior A., Paim J., Navarro M., Valicek J. et al. Common recessive limb girdle muscular dystrophies differential diagnosis: why and how? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2014. 72(9). 721-734. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140110>.
2. Albuquerque M. Limb-girdle muscular dystrophy in Brazilian children: clinical, histological and molecular characterization. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2014. 72(6). 481-481. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282x20140037>.
3. Angelini C., Nardetto L., Borsato C., Padoan R., Fanin M., Nascimbeni A. et al. The clinical course of calpainopathy (LGMD2A) and dysferlinopathy (LGMD2B). *Neurological Research*. 2010. 32(1). 41-46. doi: <https://doi.org/10.1179/174313209X380847>.
4. Broglio L., Tentorio M., Cotelli M., Mancuso M., Vielmi V., Gregorelli V. et al. Limb-Girdle Muscular Dystrophy-Associated Protein Diseases. *The Neurologist*. 2010. 16(6). 340-352. doi: <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181d35b39>.
5. Dincer P. A cross section of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies in 38 families. *Journal of Medical Genetics*. 2000. 37(5). 361-367. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.37.5.361>.
6. Grimm D., Hanisch F., Liu X., Müller-Reible C., Zierz S., Deschauer M. Frequency of calpain-3 c.550delA mutation in limb girdle muscular dystrophy type 2 and isolated hyperCKemia in German patients. *Aktuelle Neurologie*. 2006. 33(S 1). doi: <https://doi.org/10.1055/s-2006-95302211>.
7. Haberlová J. Evaluation and Treatment of Myopathies. *European Journal of Human Genetics*. 2015. 23(10). 1433-1433. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.127>.
8. Kaplan J., Hamroun D. The 2015 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscular Disorders*. 2014. 24(12). 1123-1153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.11.001>.

9. Khadilkar S. Limb girdle muscular dystrophies in India. *Neurology India*. 2015. 63(4). 495. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.161989>.
10. Liu W., Pajusalu S., Lake N., Zhou G., Ioannidis N., Mital P. et al. Estimating prevalence for limb-girdle muscular dystrophy based on public sequencing databases. *Genetics in Medicine*. 2019. 21(11). 2512-2520. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0544-8>.
11. Oliveira Santos M., Ninitas P., Conceição I. Severe limb-girdle muscular dystrophy 2A in two young siblings from Guinea-Bissau associated with a novel null homozygous mutation in CAPN3 gene. *Neuromuscular Disorders*. 2018. 28(12). 1003-1005. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.09.009>.
12. Pegoraro E., Hoffman E.P. Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview. 2000 Jun 8 [Updated 2012 Aug 30]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1408/>
13. Stöllberger C., Finsterer J. Cardiopulmonary involvement in limb girdle muscular dystrophy 2A. *Muscle & Nerve*. 2017. 56(4). E38-E38. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.25369>.
14. Wang C., Liang W., Minami N., Nishino I., Jong Y. Limb-girdle Muscular Dystrophy Type 2A with Mutation in CAPN3: The First Report in Taiwan. *Pediatrics & Neonatology*. 2015. 56(1). 62-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.018>.
15. Genetics Home Reference. Limb-girdle muscular dystrophy. US National Library of Medicine. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/limb-girdle-muscular-dystrophy>. 2014 Dec; Accessed: Aug 8, 2019.
16. Piluso G., Politano L., Aurino S., Fanin M., Ricci E., Ventriglia V.M. et al. Extensive scanning of the calpain-3 gene broadens the spectrum of LGMD2A phenotypes. *J. Med. Genet*. 2005. 42. 686-693.

Отримано/Received 18.01.2022

Рецензовано/Revised 31.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2022 ■

Information about authors

Lyudmyla G. Kyrylova, MD, Head of the Department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

Oleksandr O. Miroshnykov, PhD, scientific secretary of SI "Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; contact phone: +390638980224; <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

Oleksandr O. Yuzva, researcher in the Department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>

Lesia Y. Silaeva, Head of the Department of psychoneurology for children up to 3 y.o. with perinatal lesions of nervous system, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Lyudmila I. Tkachuk, PhD, Senior Researcher at the Department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Olga V. Beregela, pediatric neurologist in department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3040-698X>

Maryna V. Filozop, pediatric neurologist at the Department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8889-6849>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

L.G. Kyrylova, O.O. Miroshnykov, O.O. Yuzva, L.Yu. Silaeva, L.I. Tkachuk, O.V. Beregela, M.V. Filozop
SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type 2A: a literature review and clinical cases

Abstract. The article presents two clinical cases of two girls with autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type 2A (LGMD2A) with different ages of onset of symptoms and no family history, which was manifested in the gradual appearance of proximal muscle weakness in all four limbs and thinning shoulders, upper limbs, and thighs. Both patients had elevated creatine phosphokinase levels and a c5050delA mutation in the CAPN3 gene. Type 2A is the most common form of limb-girdle dystrophy, accounting for about 30 % of all cases. LGMD2A is caused by mutations in the gene encoding the protein calpain 3 and is characterized by selective atrophy and weakness of the muscles of the proximal extremities and muscles of the upper

and lower girdle. The age of onset of muscle weakness varies greatly: from 8 to 15 years, although it can range from 2 to 50 years. The diagnosis can be suspected by clinical examination or muscle biopsy. Blood tests for serum creatine kinase may also show elevated levels, which indicate muscle problems. The diagnosis should be confirmed by detecting a mutation in the calpain 3 gene, which is performed in a sample of deoxyribonucleic acid from a blood test. To date, there is no specific treatment for limb-girdle dystrophy, but the careful treatment of the symptoms can improve a person's quality of life.

Keywords: limb-girdle dystrophy; CAPN3 gene; Gower's maneuver; proximal muscle weakness

УДК 616.8-039.42-053.2-056.7-07-036-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.2.2022.939>Бочерова Т.І.¹, Кубарев О.В.², Унтілова Ю.О.², Головашич Ю.О.², Букша Є.В.²¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна²Дитяча міська лікарня № 3, м. Одеса, Україна

Роль генетичного секвенування у практиці дитячого невролога для діагностики рідкісних неврологічних захворювань, визначення прогнозу та таргетної терапії

Резюме. Епілесія може бути наслідком первинних генетичних аномалій або вторинною щодо чітко визначених структурних або метаболічних розладів, деякі з яких також мають генетичні причини. У клінічному випадку 1 дитині проведено генетичне секвенування (панель лейкодистрофій) та виявлено мутацію у гені *GALC* у гомозиготній формі, розташованому на 14-й хромосомі, що пов'язана з хворобою Краббе, яка успадковується за автосомно-рецесивним типом. На момент публікації статті дитині М. 1 рік 6 міс., маса тіла 5800 г, захворювання неухильно прогресує. Амавроз, псевдобульбарні порушення (ви- годюється через зонд). Спастичний тетрапарез. Часто хворіє на вірусно-бактеріальні інфекції, пневмонії. Клінічний випадок 2: дитина М., дівчинка віком 7 міс., надійшла в неврологічне відділення зі скаргами на частковий двобічний птоз, стридорозне дихання, втрату фізичних навичок. Проведено генетичне секве- нування, виявлено мутацію в гені *SCO₂* у гомозиготній формі. Цей ген пов'язаний з автосомно-рецесивною кардіоміоенцефалопатією, спричиненою дефіцитом мітохондріального комплексу IV. Це автосомно-реце- сивне тяжке мітохондріальне захворювання, при якому порушується енергетичний обмін у всіх життєво важливих органах (серце, легені, мозок). Ефективного методу лікування цього захворювання нині немає. Стан дитини прогресивно погіршувався. На жаль, у віці 9 місяців дитина померла від кардіореспіраторної недостатності. Клінічний випадок 3: хлопчик віком 1 рік 5 міс. надійшов до неврологічного стаціонару зі скаргами на часті серійні напади судом у вигляді синхронних, симетричних, раптових посмикувань верхнього плечового пояса (руки зігнуті в ліктьових суглобах, при кожному посмикуванні ступінчасто піднімаються вгору). Хлопчику було проведено генетичне обстеження: виявлено мутацію гена *CACNA1H* с.1912G>A (р.Gly638Ser), гетерозиготну форму. На основі даних генетичного обстеження проведена за- міна вальпроату на топірамат. Після зміни терапії відзначались різко позитивні зміни у стані пацієнта та результатах ЕЕГ-дослідження.

Ключові слова: епілесія; генетичне дослідження; клінічний випадок; секвенування; топірамат

Вступ

Зараз у світі все більш успішно застосовують генні методи дослідження, особливо генетичне секвенуван- ня. Разом із цим значно розширились наші знання про генетичні зміни, які відбуваються в усьому геномі людини, що дозволило швидко та ефективно виявля- ти гени, пов'язані з багатьма захворюваннями. У даній

статті ми розберемо кілька клінічних випадків, у яких ключову роль відіграло генетичне секвенування в діа- гностиці рідкісних неврологічних захворювань, та роз- глянемо подальшу тактику ведення таких пацієнтів.

Епілесія може бути наслідком первинних генетич- них аномалій або вторинною щодо чітко визначених структурних або метаболічних розладів, деякі з яких та-

кож мають генетичні причини. Вважається, що більше половини випадків епілепсії мають генетичну основу [1]. Застосування геномних технологій має величезний вплив на відкриття генетичної етіології епілепсії та відіграє ключову роль у діагностиці та раціональному лікуванні епілепсії.

Однак епілепсії, пов'язані з генетичними аномаліями, демонструють велику гетерогенність. Мутації в деяких генах можуть вибірково викликати епілепсію або синдроми, основними симптомами яких є судоми [2], тоді як інші гени можуть бути пов'язані з грубими вадами розвитку мозку та епілепсією [3, 4]. Разом із цим судоми також можуть виникати при інших генетичних захворюваннях, що впливають на центральну нервову систему [5, 6]. Тому складно вирішити, який ген або групу генів слід охарактеризувати в конкретній цільовій популяції пацієнтів, перш ніж розробити ефективну стратегію генетичного тестування.

У даній статті ми розберемо кілька клінічних випадків, у яких ключову роль відіграло генетичне секвенування в діагностиці рідкісних неврологічних захворювань, та встановимо подальшу тактику ведення таких пацієнтів.

Випадок 1

Дівчинка М. надійшла до неврологічного відділення 3-ї міської дитячої лікарні м. Одеси у віці 5 місяців зі скаргами на відмову від їжі (у першій половині доби ефективного смоктання немає, ближче до вечірнього часу дитина могла з'їсти до 150 мл грудного молока), а також часті відрижки фонтаном, які відзначалися з народження, втрату маси тіла (МТ), млявість, частий плач та занепокоєння, особливо при дотиках та гучних звуках, відкочування у фізичному розвитку (стала гірше тримати голову).

З анамнезу життя відомо, що дитина від 2-ї вагітності, 2-х пологів у терміні 39 тижнів (перша дитина — дівчинка, 4 роки, здорова), МТ при народженні 2860 г, довжина тіла 49 см, оцінка за шкалою Апгар 8–9 балів.

Анамнез захворювання: мати пов'язує дебют захворювання з початком вакцинації (ротарікс, гексаксим), тому що в першу добу після цього відзначалися 4 епізоди блювання фонтаном із подальшою поступовою відмовою від їжі. Динаміка МТ дитини подана в табл. 1.

Таблиця 1. Помісячна зміна маси тіла дитини М. (випадок 1)

Місяць життя	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Зміна маси тіла, грами	+900	+700	+400	+240	–150

Таблиця 2. МРТ головного мозку та ЕЕГ-відеомоніторинг дитини М. (випадок 1)

МРТ головного мозку	ЕЕГ-відеомоніторинг
Розширення сильвієвої щілини до 4 мм у передньому відділі. МР-ознак об'ємних змін головного мозку не виявлено. Для виключення вогнищевих патологічних змін головного мозку рекомендований контроль у динаміці після завершення основного етапу мієлінізації	Реєструються фізіологічні патерни, вогнищевої патологічної активності не виявлено. У дитини спостерігався епізод заведення очей, що посилюється при смоктанні, що не супроводжується виникненням епілептиформної активності

При оцінці неврологічного статусу встановлено, що дитина млява. Фіксація погляду нестійка. Під час вигодовування відзначаються періодичні дискоординовані рухи очних яблук (підкочування, девіація вбік). Тургор знижений. Виражена гіперестезія. Фоначія не порушена. М'язовий тонус дистонічний із переважанням гіпертонусу в нижніх кінцівках. Сила знижена. Під час тракції за руки групується погано. Сухожильні рефлекс з рук та ніг торпідні, симетричні. Клоноїду немає. Рефлекси періоду новонародженості (повзання, автоматичної ходи, Моро) викликаються, погашені, не згасають. При спробі вертикалізації установка нижніх кінцівок із перехрестом, опора еквіносна.

Дитина була консультована лікарем-гастроентерологом, який установив діагноз: «порушення харчової поведінки, диспепсія». При подальшому неодноразовому дослідженні шлунково-кишкового тракту патології не виявлено.

Разом із цим під час знаходження пацієнтки у стаціонарі була проведена низка досліджень, які не виявили змін, а саме: дослідження на TORCH-інфекції, визначення функції щитоподібної залози (ТТГ, Т3, Т4), дослідження електролітів крові, гіпо- та гіпервітамінози, амінокислотний скринінг. Проте відзначалось незначне підвищення лактату крові — 2,4 ммоль/л.

У віці 5 місяців пацієнтці були проведені дослідження: МРТ головного мозку та ЕЕГ-відеомоніторинг. Результати подані в табл. 2.

За час перебування в стаціонарі дитина отримувала метаболічну терапію, вигодовувалась зондом — 60 %, самостійно — 40 %, збільшення у масі тіла за 10 днів 100 г. Після виписки стан дитини в динаміці не покращувався: втрата навичок (перестала фіксувати погляд, утримувати голову, посміхатися), вигодовувалась через зонд, продовжувала рясно зригувати.

У семимісячному віці дитині було зроблено повторне МРТ-дослідження головного мозку з наступним висновком: на тлі дифузних помірно виражених атрофічних змін паренхіми півкуль головного мозку простежуються великі ділянки гіпо/демієлінізації в ділянці базальних ядер, у перивентрикулярних відділах із поширенням по білій речовині напівовальних центрів до субкортикальних відділів потиличних, тім'яних, дещо менше — скроневих і лобових, «тигроїдного» рисунка. Візуалізується виражене уповіль-

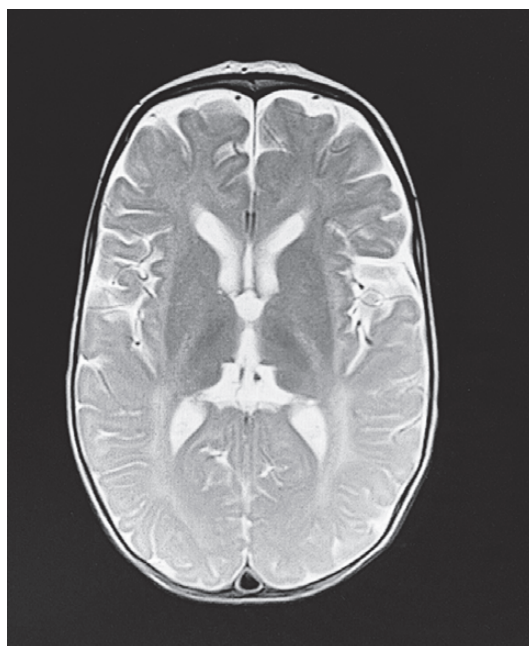
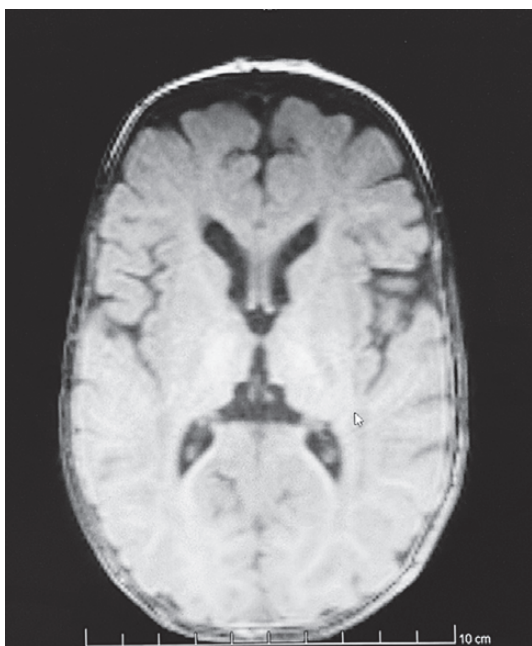


Рисунок 1. МР-картина повторного дослідження дитини М. (випадок 1)

нення дифузії у проєкції кортикоспінальних трактів обох півкуль головного мозку. Крім того, на тлі зменшення в обсязі паренхіми мозочка визначаються симетричні хмароподібні ділянки демієлінізації на рівні середніх ніжок мозочка, біля зубчастих ядер. Потовщення хіазми та проксимальних сегментів зорових нервів. Явища замісної вентрикулодилатації. МР-картина може відповідати нейродегенеративному процесу (МР-картина суспектна синдрому Scabbe та MLD) (рис. 1).

Дитині проведене генетичне секвенування (панель лейкодистрофій) та виявлено мутацію в гені *GALC* у гомозиготній формі, розташованому на 14-й хромосомі, що пов'язана з хворобою Краббе, яка успадковується за автосомно-рецесивним типом. В основі захворювання лежить зниження активності ферменту галактозилцерамід- β -галактозидази, який у нормі розщеплює галактоцереброзид на церамід та галактозу. Відбувається накопичення негідролізованих субстратів у бімолекулярному шарі мієлінового волокна як центральної, так і периферичної нервової системи, викликаючи загибель олігодендроцитів, розпад мієлінового волокна та утворення характерних включень — глобоїдних клітин.

На момент публікації статті дитині М. 1 рік 6 міс., МТ — 5800 г, захворювання неухильно прогресує. Амавроз, псевдобульбарні порушення (виговдується через зонд). Спастичний тетрапарез. Часто хворіє на вірусно-бактеріальні інфекції, пневмонії.

Хотілось б нагадати колегам, що специфічної терапії при хворобі Краббе немає та прогноз несприятливий. Основним методом лікування є аlogenна трансплантація кісткового мозку (або пуповинної

крові), яку рекомендовано проводити до розвитку помітних неврологічних порушень на ранніх етапах захворювання, оскільки трансплантація не може вплинути на пошкодження ЦНС, що вже виникли, проте може зупинити або уповільнити їх подальше прогресування.

Внутрішньоутробно хворобу Краббе можна діагностувати за допомогою пренатального скринінгу — біопсії ворсин хоріону або амніоцентезу для визначення активності ферменту галактоцереброзидази.

Випадок 2

Дитина М., дівчинка віком 7 міс., надійшла у неврологічне відділення зі скаргами на частковий двобічний птоз, стридорозне дихання, втрату фізичних навичок.

Анамнез життя: дитина від 3-ї вагітності, 2-х пологів (1-ша вагітність — мимовільний аборт на ранніх термінах; друга вагітність — здорова дівчинка, 4 роки), у терміні 39 тижнів, із МТ 3300 г. Перинатальний анамнез не обтяжений. За словами матері, до 4 місяців розвивалася згідно з віком, стридор — із народження.

Анамнез хвороби: мати відзначає повільний регрес у психоемоційному та фізичному розвитку протягом останніх 2 місяців, після того, як дитина перенесла ГРВІ.

При надходженні до стаціонару неврологічний статус: стан дитини тяжкий за рахунок загальноомозкової та вогнищевої симптоматики. Млява, адинамічна, сонлива. Очні щілини рівні, частковий двобічний птоз. Фотореакції живі, симетричні. Погляд фіксує нестійко. М'язовий тонус та сила знижені. Голову не тримає, не перевертається, іграшку до рук не бере. Сухожильні рефлексиві, симетричні. Менінгеальних знаків немає.

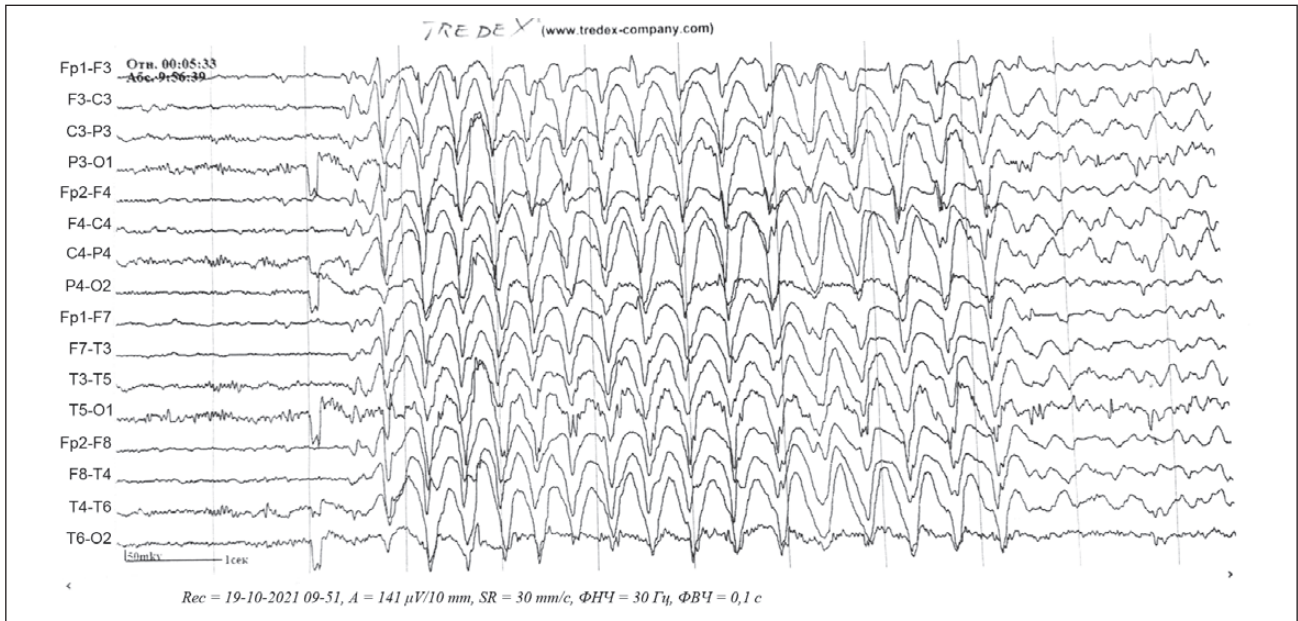


Рисунок 2. ЕЕГ-дослідження дитини при госпіталізації (випадок 3)

При проведенні МРТ-дослідження головного мозку встановлено: ознак об'ємних змін головного мозку не виявлено. Розширення підпаутинних лікворних просторів. Симетричні зміни МР-сигналу від базальних гангліїв (медіальна біла куля) та чорної субстанції ніжок мозку.

Під час перебування на стаціонарному лікуванні дитина отримувала дегідратаційну та метаболічну терапію, після чого дівчинка стала активнішою — краще почала тримати голову, з'явився захват іграшки кистю, зменшився птоз. Дитину виписано додому з позитивною динамікою через 2 тижні.

Через 1 місяць мати звернулася повторно у зв'язку з наростаючим порушенням функції зовнішнього дихання (посилення стридору, що супроводжується вираженим втягуванням допоміжної мускулатури, ціанозом носогубного трикутника і падінням сатурації до 88 % під час плачу), гастроінтестинальними порушеннями і затримкою психомоторного розвитку (частковий птоз, груба дифузна м'язова гіпотонія, відсутність зорового контакту).

Повторно проведено МРТ мозку — зберігаються зміни МР-сигналу від базальних гангліїв та середнього мозку, порівняно з попереднім станом — тенденція до регресу.

Проведене генетичне секвенування, виявлена мутація в гені SCO_2 у гомозиготній формі. Цей ген пов'язаний з автосомно-рецесивною кардіоміоенцефалопатією, спричиненою дефіцитом мітохондріального комплексу IV. Це автосомно-рецесивне тяжке мітохондріальне захворювання, при якому порушується енергетичний обмін у всіх життєво важливих органах (серце, легені, мозок).

Ефективного методу лікування цього захворювання нині немає. Стан дитини прогресивно погіршувався. На жаль, у віці 9 місяців дитина померла від кардіореспіраторної недостатності.

Випадок 3

Хлопчик віком 1 рік 5 міс. надійшов до неврологічного стаціонару зі скаргами на часті серійні напади судом у вигляді синхронних, симетричних, раптових посмикувань верхнього плечового пояса (руки зігнуті в ліктьових суглобах, при кожному посмикуванні — ступінчасто піднімаються вгору).

Анамнез захворювання: уперше напади з'явилися у віці 1 рік 1 міс. із частотою до 3 серій на день (3–4 напади у серії). Поява нападів часто провокувалася емоційним збудженням дитини (переляк, хвилювання, плач). За 2 тижні до початку — друга ревакцинація АКДС.

Частота нападів поступово зростала, збільшувалася кількість нападів у серії (до 15–20). Ці стани трактувалися як емоційні реакції. Дитину не було обстежено, терапію не отримувала. У 1 рік 3 міс. дитина перенесла ентеровірусну інфекцію (вірус Коксакі), на тлі чого напади стали мати статусний характер. Дитина стала збудженою, дратівливою. Наголошувалося на втраті ефективної комунікації через збіднення емоційного фону.

При надходженні до стаціонару дитину було обстежено. На рис. 2 подано ЕЕГ-дослідження при госпіталізації.

З ЕЕГ-дослідження видно, що генералізовані спалахи комплексів поліп'як-хвиля 2,5–3 Гц, амплітуда 240–385 мкВ, з акцентом у лобовій ділянці, тривалістю 7–8 секунд.

Разом із цим було проведено МРТ головного мозку з наступним висновком: МР-ознак об'ємних та патологічних вогнищевих змін головного мозку не виявлено. Ретроцеребелярна арахноїдальна кіста.

Під час перебування дитини в стаціонарі 3-ї місячної дитячої лікарні м. Одеси було встановлено діагноз: ідіопатична генералізована епілепсія з міоклонічними

абсансами. Згідно з протоколом лікування при міоклонічних нападах призначена перша лінія протисудомних препаратів: леветирацетам, вальпроат натрію, топірамат.

Першочергово був уведений препарат вальпроєвої кислоти (з поступовим збільшенням дози до 20 мг/кг/добу). На тлі прийому вальпроату частота нападів не змінилася, відзначалась виражена побічна дія на психоемоційну сферу дитини (млявість, апатія). Поступово введено леветирацетам (30 мг/кг/добу). Кількість нападів зменшилась, серії стали коротшими.

Через 3–4 дні прийому леветирацетаму частота нападів знову зросла (постійні протягом доби, у серії до 20 нападів). Збільшено дозування до 40 мг/кг/добу. Частота нападів суттєво не змінилася. Був доданий клоназепам (0,1 мг/кг/добу). Відзначалась позитивна динаміка: протягом 5 днів напади залишалися тільки при засинанні та при психоемоційному збудженні (до 5–7 у серії).

З указаними вище рекомендаціями, а саме прийом вальпроату, леветирацетаму, клоназепаму, дитина була виписана додому.

Через 10 днів після виписки дитина захворіла на коронавірусну інфекцію (COVID-19), частота нападів знову зросла до 200 на добу. Напади постійні, до 20–25 у серії. Дитина млява, складно доступна контакту. Госпіталізована до стаціонару.

Хлопчику було проведено генетичне обстеження: виявлено мутацію гена *CACNA1H* с.1912G>A (р.Gly638Ser), гетерозиготну форму.

Нагадаємо, що ген *CACNA1H* (англ. Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 H) розташований на хромосомі 16 та кодує білок, який функціонально відноситься до низькопорогових кальцієвих каналів. Він утворює пору в клітинній мембрані, за допомогою якої транспортує іони кальцію в клітину електрохімічним градієнтом. У нейронах кальцієві канали регулюють збудливість клі-

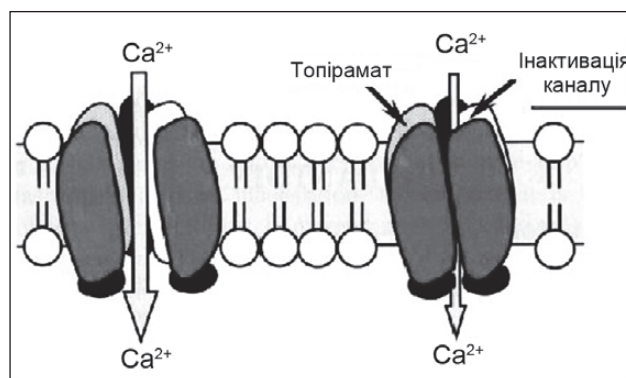


Рисунок 3. Механізм дії топірамату: інактивація кальцієвого каналу шляхом закриття пори в клітинній мембрані, через яку транспортуються іони кальцію (випадок 3)

тинної мембрани. Ця мутація асоційована з автосомно-домінантною генералізованою епілепсією.

Грунтуючись на результатах генетичного дослідження, була проведена заміна вальпроату на топірамат, враховуючи його дію на кальцієві канали (рис. 3).

На момент публікації статті дитині 1 рік 8 міс., зберігаються поодинокі напади у вигляді коротких серій до 3–5 легких посмикувань при засинанні 1–2 рази на тиждень. Дитина активна, емоційна, контактна. Приймає леветирацетам 40 мг/кг/добу, топірамат 5 мг/кг/добу. На ЕЕГ також відзначається позитивна динаміка: реєструється поліморфна активність, схильність до депресії ритму, амплітуда 8–25 мкВ, зональні відмінності відсутні (рис. 4).

Висновки

За результатами наших спостережень з яскравими клінічними проявами ми можемо зробити такі висновки:

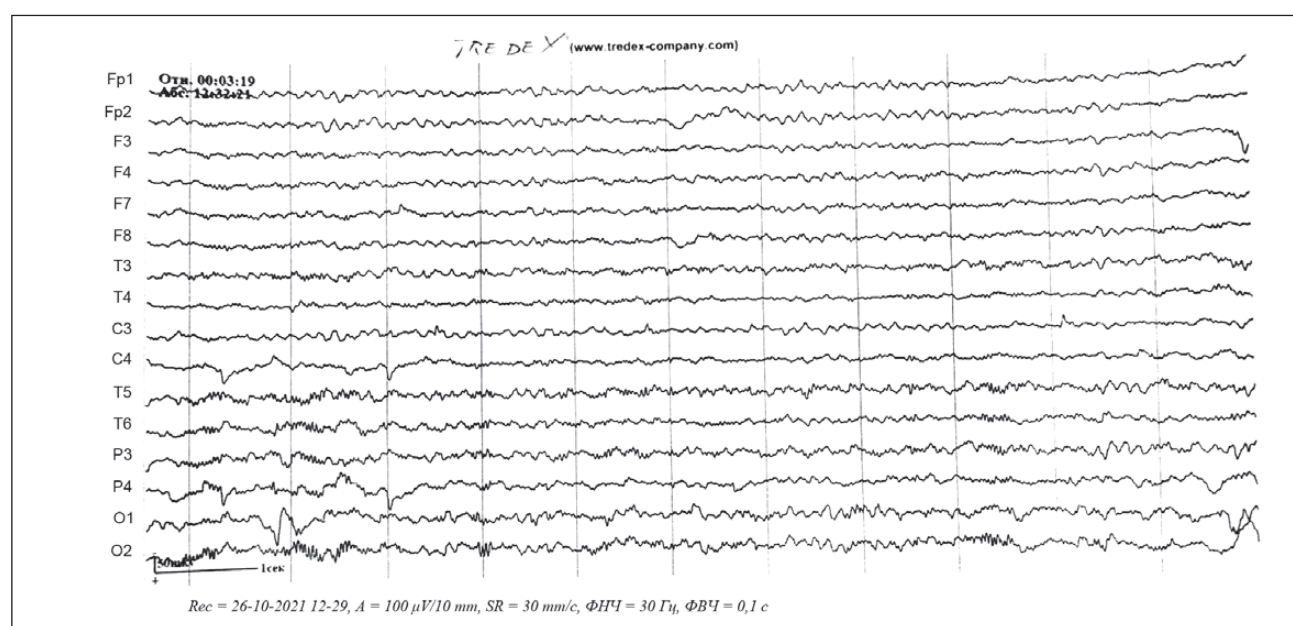


Рисунок 4. ЕЕГ-дослідження дитини в динаміці (випадок 3)

- 1) метод генетичного обстеження є одним із провідних у диференціальній діагностиці епілепсії;
- 2) за допомогою генетичного секвенування ми маємо змогу встановити етіологію захворювання;
- 3) разом із вищевказаними перевагами ми можемо надавати ефективну таргетну допомогу нашим маленьким пацієнтам;
- 4) ці дані є новим підґрунтям для подальших досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Pal D.K., Pong A.W., Chung W.K. Genetic evaluation and counseling for epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* 2010. Vol. 6. № 8. P. 445-453. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.92.
2. Meng H. et al. The SCN1A mutation database: updating information and analysis of the relationships among genotype, functional alteration, and phenotype. *Hum. Mutat.* 2015. Vol. 36. № 6. P. 573-580. DOI: 10.1002/humu.22782.
3. Nellist M. et al. Missense mutations to the TSC1 gene cause tuberous sclerosis complex. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009. Vol. 17. № 3. P. 319-328. DOI: 10.1038/ejhg.2008.170.

4. Jansen C. et al. Unusually mild tuberous sclerosis phenotype is associated with TSC2 R905Q mutation. *Ann. Neurol.* 2006. Vol. 60. № 5. P. 528-539. DOI: 10.1002/ana.21037.
5. Gronskov K., Brondum-Nielsen K., Dedic A., Hjalgrim H. A nonsense mutation in FMRI causing fragile X syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011. Vol. 19. № 4. P. 489-491. DOI: 10.1038/ejhg.2010.223.
6. Foncke E.M. et al. Hereditary myoclonus-dystonia associated with epilepsy. *Neurology.* 2003. Vol. 60. № 12. P. 1988-1990. DOI: 10.1212/01.wnl.0000066020.99191.76.
7. Scheffer I.E. et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia.* 2017. Vol. 58. № 4. P. 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
8. Heyne H.O. et al. De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy. *Nat. Genet.* 2018. Vol. 50. № 7. P. 1048-1053. DOI: 10.1038/s41588-018-0143-7.
9. Myers C.T. et al. Parental mosaicism in "de novo" epileptic encephalopathies. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 17. P. 1646-1648. DOI: 10.1056/NEJMc1714579.
10. Marsan E., Baulac S. Review: mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway, focal cortical dysplasia and epilepsy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2018. Vol. 44. № 1. P. 6-17. DOI: 10.1111/nan.12463.

Отримано/Received 14.01.2022

Рецензовано/Revised 31.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2022 ■

Information about authors

T.I. Bocherova, MD, Assistant Professor, Department of Neurology and Neurosurgery of Odessa National Medical University, Medical Director of the municipal non-profit enterprise "Children's City Clinical Hospital 3" of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine; e-mail: tatyana.bocherova@icloud.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-7474-4414>
 O.V. Kubariev, Pediatric neurologist of the municipal non-profit enterprise "Children's City Clinical Hospital 3" of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine; e-mail: kubarev0507@gmail.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-8635-0743>
 Y.O. Untilova, Pediatric neurologist of the municipal non-profit enterprise "Children's City Clinical Hospital 3" of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine; e-mail: untjul50@gmail.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-5202-7449>
 Y.O. Holovashych, Pediatric neurologist of the municipal non-profit enterprise "Children's City Clinical Hospital 3" of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine; e-mail: jsadovochka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7516-4630>
 Y.V. Buksha, Pediatric neurologist of the municipal non-profit enterprise "Children's City Clinical Hospital 3" of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine; e-mail: buksha.yv@gmail.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-9339-0404>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

T.I. Bocherova¹, O.V. Kubariev², Yu.O. Untilova², Yu.O. Holovashych², Ye.V. Buksha²

¹Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

²Children's City Clinical Hospital 3, Odessa, Ukraine

The role of genetic sequencing in the practice of pediatric neurologist for the diagnosis of rare neurological diseases, prognosis and targeted therapy

Abstract. Epilepsy can be the result of primary genetic abnormalities or secondary to well-defined structural or metabolic disorders, some of which also have genetic causes. Case 1 presents a genetic sequencing (leukodystrophy panel) in a child and a mutation in the GALC gene of homozygous type located on chromosome 14, which is associated with Krabbe disease inherited by autosomal recessive type. At the time of publication of the article, the child M. was aged one year and six months, body mass 5800 g; the disease is steadily progressing. The child presented with amaurosis, pseudobulbar disorders (fed through a tube), spastic tetraparesis. The child often got sick with viral and bacterial infections, pneumonia. Case 2 presented child M., a girl aged 7 months. She was admitted to the Neurology Department with complaints of partial bilateral ptosis, stridor breathing, loss of physical skills. Genetic sequencing was performed, a mutation in the SCO₂ gene in homozygous form was detected. This gene is associated with autosomal recessive cardiomyoencephalopathy caused by mitochon-

drial complex IV deficiency. This is an autosomal recessive severe mitochondrial disease, which disrupts energy metabolism in all vital organs (heart, lungs, brain). There is currently no effective treatment for this disease. The child's condition was progressively deteriorating. Unfortunately, at the age of 9 months, the child succumbed to cardiorespiratory insufficiency. Case 3 presented a boy aged one year and five months. He was admitted to the Neurological Hospital with complaints of frequent serial seizures in the form of synchronous, symmetrical, lightning twitches of the upper shoulder girdle (arms bent at the elbows, with each twitch — step by step up). The genetic testing revealed a mutation in the CACNA1H gene c.1912G>A (p.Gly638Ser), a heterozygous form. Valproate was replaced by topiramate based on genetic testing. After the change of therapy, the child showed sharply positive changes in the condition and the results of the EEG study.

Keywords: epilepsy; genetic research; clinical case; sequencing; topiramate

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (голове меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва устано-

ви, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою**

(ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаватися до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загально-

го обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно випливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносом і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується українською та англійською мовами після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою програми Advego plagiat або інших сервісів. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або через форму надсилання рукопису

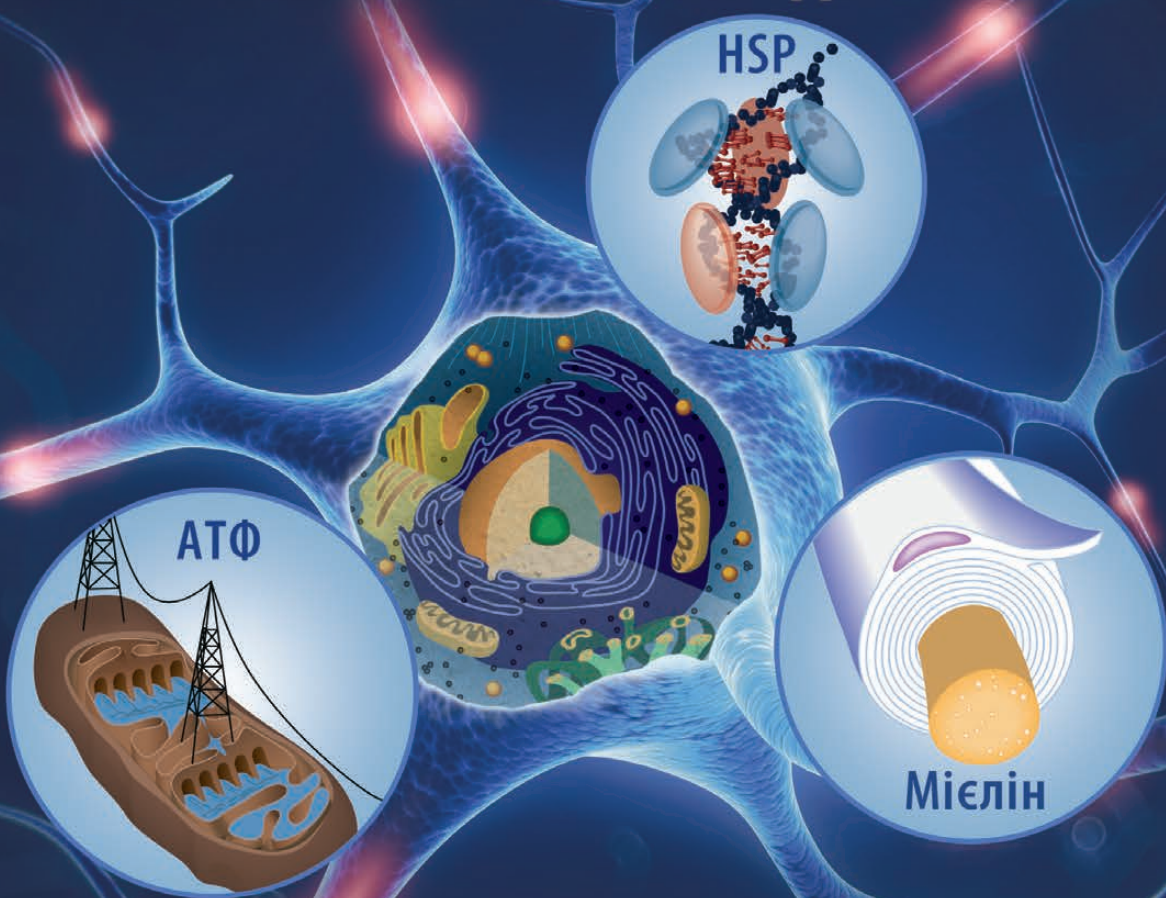
на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua>

(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурина: активних нейропептидів, отриманих з мозку змріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропічні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозковий руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропічна, гіполіпідемічна, гелаторотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширенню діапазону адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушеннями функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромі Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгіях, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сіпільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Додаткові повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA751601/01 від 17.01.2018

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33



www.vivereclinic.com



м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б

