

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ

ТОМ 22 / БРОЙ 3
ДЕКЕМВРИ, 2021

VOLUME 22 / NUMBER 3
DECEMBER, 2021

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ И ЕПИЛЕПСИЯ (I ЧАСТ) <i>И. Александрова, В. Божидарова</i>	86
НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ И ЕПИЛЕПСИЯ (II ЧАСТ) <i>И. Александрова, В. Божидарова</i>	92
ЛАБОРАТОРНИ ПРОГНОСТИЧНИ БЕЛЕЗИ ЗА КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПОНТАННА ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЯ <i>И. Антова, Н. Топалов, Д. Тасков, И. Миланов</i>	97
ЕПИЛЕПСИЯ ПО ВРЕМЕ НА COVID-19 <i>А. Шопова, Р. Кузманова</i>	100

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСКЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ И ИНТРАКРАНИАЛНИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИ СТЕНОЗИ <i>М. Кръстева, Е. Василева</i>	106
ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЪР ИСКЕМИЧЕН ИНСУЛТ В „СВЕТА АННА“ СОФИЯ – РЕЗУЛТАТИ ОТ МЕЖДУНАРОДНИЯ РЕГИСТЪР НА ЕВРОПЕЙСКАТА ОРГАНИЗАЦИЯ ПО ИНСУЛТИ RESQ <i>Д. Калпачка, Т. Сакеларова, Р. Калпачки</i>	110
РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОГНИТИВНИЯ СТАТУС ПРИ БОЛНИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА ЧРЕЗ BICAMS: КЪМ ВАЛИДИРАНЕ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ, ЧАСТ I <i>М. Клисурски, В. Денева, Т. Кундурджиев</i>	113

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С MORBUS HIRAYAMA – ПРЕДСТАВЯНЕ, ДИАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИАЛНО-ДИАГНОСТИЧНИ АСПЕКТИ <i>Т. Ангелов, Т. Чамова, Д. Златарева, Н. Филева, И. Барбов, И. Търнев</i>	120
--	-----

ИНФОРМАЦИИ

IN MEMORIAM Проф. д-р Екатерина Титанова 1958-2022	126
XXI НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ, С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ 2-5 юни 2022 г., конгресен център на х-л „Интернационал“, к. к. „Златни пясъци“	127

CONTENT

REVIEWS

SODIUM CHANNELOPATHIES AND EPILEPSY (PART 1) <i>I. Aleksandrova, V. Bojinova</i>	86
SODIUM CHANNELOPATHIES AND EPILEPSY (PART 2) <i>I. Aleksandrova, V. Bojinova</i>	92
LABORATORY PREDICTORS OF CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE <i>I. Antova, N. Topalov, D. Taskov, I. Milanov</i>	97
EPILEPSY IN TIME OF COVID-19 <i>A. Shopova, R. Kuzmanov</i>	100

ORIGINAL PAPERS

THERAPEUTIC APPROACH TO PATIENTS WITH ACUTE ISCHAEMIC STROKE AND INTRACRANIAL ATHEROSCLEROTIC STENOSES <i>M. Krasteva, E. Vassileva</i>	106
INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE – TO TREAT MORE AND BETTER! <i>D. Kalpachka, T. Sakelarova, R. Kalpachki</i>	110
RESULTS OF BICAMS STUDY OF COGNITIVE STATUS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: TOWARDS VALIDATION OF THE BULGARIAN VERSION, PART I <i>M. Klissurski, V. Deneva, T. Kundurzhiev</i>	113

CASE REPORT

CASE REPORT OF A PATIENT WITH MORBUS HIRAYAMA – PRESENTATION, DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC ASPECTS <i>T. Angelov, T. Chamova, D. Zlatareva, N. Fileva, I. Barbov, I. Tournev</i>	120
--	-----

INFORMATION

IN MEMORIAM Prof. Dr. Ekaterina Titianova 1958-2022	126
XXI NATIONAL CONGRESS OF NEUROLOGY June 2-5, 2022, Golden sands	127

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

EDITORS

Аксел Сива	Истанбул, Турция	Aksel Siva	Istanbul, Turkey
Владимир Костич	Белград, Сърбия	Vladimir Kostic	Belgrade, Serbia
Дафин Мурешану	Клуж-Напока, Румъния	Dafin Muresanu	Cluj-Napoca, Romania
Дирк Дреслер	Хановер, Германия	Dirk Dressler	Hannover, Germany
Джорджо Сандрини	Павия, Италия	Giorgio Sandrini	Pavia, Italy
Клаудио Басети	Берн, Швейцария	Claudio Bassetti	Bern, Switzerland
Рей Чадури	Лондон, Великобритания	Ray Chaudhuri	London, Great Britain
Фабио Антоначи	Павия, Италия	Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Фабрицио Стоки	Рим, Италия	Fabrizio Stocchi	Rome, Italy
Ара Капрелян	Варна	Ara Kaprelyan	Varna
Венета Божинова	София	Veneta Bozhinova	Sofia
Димитър Масларов	София	Dimitar Maslarov	Sofia
Евгения Василева	София	Evgenia Vasileva	Sofia
Ивайло Търнев	София	Ivailo Tournev	Sofia
Иван Петров	София	Ivan Petrov	Sofia
Иван Стайков	София	Ivan Staykov	Sofia
Иво Райчев	София	Ivo Raichev	Sofia
Лъчезар Трайков	София	Lachezar Traikov	Sofia
Любомир Хараланов	София	Lubomir Haralanov	Sofia
Мая Дановска	Плевен	Maya Danovska	Pleven
Милена Миланова	София	Milena Milanova	Sofia
Николай Топалов	София	Nikolay Topalov	Sofia
Огнян Колев	София	Ognyan Kolev	Sofia
Параскева Стаменова	София	Paraskeva Stamenova	Sofia
Пенка Атанасова	Пловдив	Penka Atanasova	Plovdiv
Пенчо Колев	София	Pencho Kolev	Sofia
Пламен Божинов	Плевен	Plamen Bozhinov	Pleven
Румяна Кузманова	София	Rumyana Kuzmanova	Sofia
Силвия Чернинкова	София	Sylvia Cherninkova	Sofia
Соня Иванова	София	Sonia Ivanova	Sofia
Юлия Петрова	София	Julia Petrova	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
Иван Миланов

EDITOR-IN-CHIEF:
Ivan Milanov

СЕКРЕТАР:
Десислава Богданова

SECRETARY:
Desislava Bogdanova

ЦЕЛИ И ОБХВАТ

Списание Българска Неврология е официалното списание на Българското дружество по неврология. Публикува обзорни и оригинални статии, кратки научни съобщения, клинични случаи и писма до редактора в областта на неврологията. Съдържанието обхваща целия клиничен спектър от заболявания на нервната система, с техните невропатологични, патофизиологични, диагностични и терапевтични, както и научно-изследователски аспекти.

Основни области на интерес на Българска Неврология включват мозъчно-съдови заболявания, травматични мозъчни увреждания, детска неврология, двигателни нарушения, множествена склероза, деменция, периферни мускулни и нервни разстройства, наследствени заболявания, епилепсия и т.н. Списанието има мултидисциплинарен подход и дава научна информация в различни медицински области – педиатрия, генетика, психиатрия и психология, неврохирургия, съдова хирургия, образна диагностика, електрофизиология и др.

Редакционната колегия включва известни български и световни учени в областта на неврологията и осигурява публикации с най-високо качество. За печат се приемат само непубликувани материали.

Изпращайте материалите на адрес:

Главен редактор на Българска Неврология
Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП „Св. Наум”
ул. „Д-р Любен Русев” № 1
София 1113
e-mail: neurologybg@gmail.com

AIMS AND SCOPE

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It publishes reviews, original articles, short communications, case reports, letters to the editor in neurology and related areas. The journal covers the all clinical spectrum of the nervous system diseases, their neuropathological, pathophysiological, diagnostic, neurophysiological, neuroimaging, neurogenetic, therapeutic, as well as research basis.

Core areas of interest Bulgarian Neurology include stroke, traumatic brain injury, child neurology, movement disorders, multiple sclerosis, dementia, peripheral muscle and nerve disorders, epilepsy, etc. The journal has multidisciplinary approach and gives scientific information in a variety of medical fields – pediatrics, psychiatry and psychology, neurosurgery, genetics, vascular surgery, electrophysiology, etc.

The editor board is international and provides the high quality of the publications. Only unpublished materials are accepted.

Please send the materials to the following address:

Editor-in-chief of Bulgarian Neurology
Acad. Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc
University Hospital „St. Naum”
1, Luben Rusev str.,
Sofia 1113, Bulgaria
e-mail: neurologybg@gmail.com

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология е официален орган на Българското дружество по неврология и се издава 3 пъти годишно. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място. Предоставените материали и описанията в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти. При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

- Списанието публикува и статии, написани изцяло на английски език.
- Ръкописите трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр, на лист със стандартен размер – А4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Трябва да бъдат и записани на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.

- Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редколегията.

- Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 10 стандартни страници и с до 40 книгописни източника.

- Оригинални статии – до 8 страници, включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).

- Кратки научни съобщения и клинични случаи до 4 страници и книгопис (до 10 източника).

- Информации и рецензии на книги. Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития.

- Страници на читателя. Поместват се писма до редактора, в които се коментират публикувани материали, кратки описания на случаи и дискусии по актуални проблеми.

- Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и местоработата, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон, факс и e-mail. Институцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места.

- Резюмето е на български и английски език, общо до 40 реда, отпечатани на отделна страница. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.

- Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят на отделен лист, номерирани, с кратко заглавие, като в текста се отбелязва мястото им. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстовете под фигурите се представят на отделен лист. Публикуват се само ясни черно-бели снимки. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора. Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.

- Книгописът трябва да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилията и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях – на латиница. Латиницата да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията – както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

- Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index medicus), година на издаване, том, номер на книгата, страница (от-до). Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

- Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местоиздаване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

- Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местоиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

- Латиницата е задължителна. Ако оригиналната публикация в книгописа е на кирилица, тя трябва да бъде транслитерирана на латиница, непосредствено след оригиналното изписване. Транслитерацията на латиница се извършва съгласно Закона за транслитерацията, обнародван на 9 март 2009 г. Примери:

Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

INSTRUCTION FOR AUTHORS

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It is published 3 times per year. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. The authors have to confirm this by signing a declaration. All co-authors have to sign the final version of the accepted for publication material. All materials and published examinations should correspond to the ethical standards. Articles undergo peer review.

- The journal also publishes articles written entirely in English.

- Papers must be written in English. Please submit your printed manuscript and illustrations (standard A4 pages), accompanied by electronic version (text in Windows Microsoft Word 97/2000XP and figures in an appropriate Windows program) written on CD or USB.

- Editorials, consisting of up to 3 pages, when approved by the Editorial Board.

- Review articles up to 10 standard typewritten pages (30 lines, 60 characters per line) and up to 40 reference sources.

- Original papers – up to 8 standard pages, including tables, figures and references. References may contain up to 20 sources. The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

- Short communications and case reports up to 4 pages and up to 10 references.

- Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems. The limit is 1 page, not including the title page, abstract, tables, figures and up to 10 references.

- Book reviews and information. It includes information for new books, congresses and conferences, new drugs, future events in neurology.

Authors are kindly asked to prepare the manuscripts in the following way:

- The title page should carry the full title, the short running title, the authors with their initials, academic degrees, institutional affiliations, address for correspondence, with telephone, fax and e-mail. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index.

- An abstract in Bulgarian and English languages up to 40 lines on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords in alphabetic order.

- The tables should be numbered consecutively throughout, presented on separate sheets with a short title.

- The illustrations (figures, diagrams, formulas) should be ready for reproduction. Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper.

- Pictures Please, submit only well-contrasted black and white high-quality pictures. Colour illustrations will be accepted if the author pays the extra costs.

- References should be presented in alphabetic order on a separate sheet with all authors' names and full title of papers. In the text the authors should be indicated by the number from the reference list.

The reference should be presented as follows:

- Journal paper: (1) author(s), (2) title, (3) journal name (as abbreviated in Index Medicus). (4) year of publication, (5) volume, (6) journal number, (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

- Book: (1) author(s), (2) title, (3) city of publication, (4) publisher, (5) year of publication, (6) total number of pages. Example: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

- References to books: (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds. London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Offprints may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.

- Latin script is obligatory. If the original publication is in Cyrillic script, it should be transliterated immediately after the original. Transliteration into Latin script is done according to the respective rules of languages written in Cyrillic. Examples:

Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

Българското Дружество по Неврология издава списание Българска Неврология три пъти годишно. В него се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията. Приемат се само непубликувани материали. В списанието се помества актуална информация, рецензии на статии и книги.

Етични принципи на Българска Неврология

Българска Неврология избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в Неврологията. Рецензирането и целият процес по публикуване са изчерпателни, обективни и честни. Репутацията на списанието се дължи на доверието на читателите, авторите, учените, рецензентите, редакторите, обекта на изследване, спонсорите и администраторите на националната здравна политика.

Дизайн на научната работа и Етика

Научните изследвания трябва да се провеждат при високи стандарти за контрол както на качеството, така и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на дадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

Авторство

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния ѝ вариант; но то може да варира в известна степен. Кой ще са авторите и в каква последователност, трябва да бъде определено от участниците в научния труд сравнително рано, за да се избегнат диспути и недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия.

Конфликт на интереси и представяне

Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са създадени, за да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат представени.

Примери за потенциални конфликти, които трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани приложения/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

Основни грешки при публикуване

Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че публикуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

Рецензиране

Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на Българска Неврология, за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на дадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избрани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Ethical principles of Bulgarian Neurology

Bulgarian Neurology selects, through peer review, the highest quality science. We consider the entire peer review and publication process to be thorough, objective, and fair. Journal's reputation depends on the trust of readers, authors, researchers, reviewers, editors, patients, research subjects, funding agencies, and administrators of public health policy.

See also Instructions for authors.

Study Design and Ethics

Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitutes scientific misconduct.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

Authorship

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings, which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed. Examples of potential conflicts of interest, which should be disclosed, include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interests should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Peer Review

Peer reviewers are experts chosen by editors of Bulgarian Neurology to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

Редакторски решения

Решенията за одобряване на даден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността и с обсега и съдържанието на списанието. Ако впоследствие се установи, че в публикувана статия има грешки и/или недостатъци, редакторът поема отговорността да коригира докладите.

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Българска Неврология се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

Рекламирање

Рекламодателите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Българска Неврология са всички реклами да идентифицират ясно рекламодателя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирањето, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Българска Неврология.

Реагиране при евентуално нарушение

Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който преразглежда обстоятелствата и се консултира със зам.-редакторите по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор - с външен експерт. Главният редактор и зам.-редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато разследването бъде завършено.

Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of editors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Originality, Prior Publication, and Media Relations

Bulgarian Neurology seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audiences, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Bulgarian Neurology requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

Responses to possible misconduct

All allegations of misconduct will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct.

When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРИ

НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ И ЕПИЛЕПСИЯ (I ЧАСТ)

И. Александрова, В. Божинова86

НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ И ЕПИЛЕПСИЯ (II ЧАСТ)

И. Александрова, В. Божинова92

ЛАБОРАТОРНИ ПРОГНОСТИЧНИ БЕЛЕЗИ ЗА
КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПОНТАННА
ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЯ

И. Антова, Н. Топалов, Д. Тасков, И. Миланов.....97

ЕПИЛЕПСИЯ ПО ВРЕМЕ НА COVID-19

А. Шопова, Р. Кузманова100

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С
ИСКХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ И ИНТРАКРАНИАЛНИ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИ СТЕНОЗИ

М. Кръстева, Е. Василева106

ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЪР ИСКХЕМИЧЕН ИНСУЛТ В „СВЕТА
АННА” СОФИЯ – РЕЗУЛТАТИ ОТ МЕЖДУНАРОДНИЯ
РЕГИСТЪР НА ЕВРОПЕЙСКАТА ОРГАНИЗАЦИЯ ПО
ИНСУЛТИ RESQ

Д. Калпачка, Т. Сакеларова, Р. Калпачки110

РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОГНИТИВНИЯ
СТАТУС ПРИ БОЛНИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
ЧРЕЗ BICAMS: КЪМ ВАЛИДИРАНЕ НА БЪЛГАРСКАТА
ВЕРСИЯ, ЧАСТ I

М. Клисурски, В. Денева, Т. Кундурджиев113

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С MORBUS
HIRAYAMA – ПРЕДСТАВЯНЕ, ДИАГНОЗА И
ДИФЕРЕНЦИАЛНО-ДИАГНОСТИЧНИ АСПЕКТИ

*Т. Ангелов, Т. Чамова, Д. Златарева, Н. Филева,
И. Барбов, И. Търнев*120

ИНФОРМАЦИИ

IN MEMORIAM

Проф. д-р Екатерина Титянова 1958-2022126

XXI НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ,
С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ

*2-5 юни 2022 г., конгресен център на х-л „Интернационал”,
к. к. „Златни пясъци”*127

REVIEWS

SODIUM CHANNELOPATHIES AND EPILEPSY (PART 1)

I. Aleksandrova, V. Bojinova86

SODIUM CHANNELOPATHIES AND EPILEPSY (PART 2)

I. Aleksandrova, V. Bojinova92

LABORATORY PREDICTORS OF CLINICAL OUTCOME IN
PATIENTS WITH SPONTANEOUS INTRACEREBRAL
HEMORRHAGE

I. Antova, N. Topalov, D. Taskov, I. Milanov.....97

EPILEPSY IN TIME OF COVID-19

A. Shopova, R. Kuzmanov100

ORIGINAL PAPERS

THERAPEUTIC APPROACH TO PATIENTS WITH
ACUTE ISCHAEMIC STROKE AND INTRACRANIAL
ATHEROSCLEROTIC STENOSES

M. Krasteva, E. Vassileva106

INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN
ACUTE ISCHEMIC STROKE –
TO TREAT MORE AND
BETTER!

D. Kalpachka, T. Sakelarova, R. Kalpachki110

RESULTS OF BICAMS STUDY OF COGNITIVE
STATUS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS:
TOWARDS VALIDATION OF THE BULGARIAN
VERSION, PART I

M. Klissurski, V. Deneva, T. Kundurzhiev113

CASE REPORT

CASE REPORT OF A PATIENT WITH MORBUS
HIRAYAMA – PRESENTATION, DIAGNOSIS AND
DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC ASPECTS

*T. Angelov, T. Chamova, D. Zlatareva, N. Fileva,
I. Barbov, I. Tournev*120

INFORMATION

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Ekaterina Titianova 1958-2022.....126

XXI NATIONAL CONGRESS OF
NEUROLOGY

*June 2-5, 2022,
Golden sands*127

НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ И ЕПИЛЕПСИЯ (I ЧАСТ)

И. Александрова^{1,2}, В. Божинова¹

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

² Катедра по неврология, МУ-София

SODIUM CHANNELOPATHIES AND EPILEPSY (PART 1)

I. Aleksandrova^{1,2}, V. Bojinova¹

¹ Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“

² Department of Neurology, Medical University-Sofia

ABSTRACT

Pathological variants in the genes encoding the alpha subunits of sodium channels cause a wide variety of epileptic syndromes - from benign epilepsies to severe developmental and epileptic encephalopathies. The role of sodium channels in epilepsy is explained by their involvement in membrane excitability, in the initiation and propagation of action potential. Mutations in *SCN1A* gene are the most common. Their clinical manifestation consists mainly of epileptic syndromes with different severity, but also of non-epileptic diseases such as hemiplegic migraine and autism spectrum disorders. Dravet's syndrome is a prototype of developmental and epileptic encephalopathies and in 80% of the cases a mutation in *SCN1A* is confirmed. The disease is characterized by therapeutically resistant seizures, cognitive regression and behavioral changes.

KEY WORDS: sodium canalopathy, SCN1A, Dravet syndrome, GEFS +

РЕЗЮМЕ

Патологичните варианти в гените, кодиращи алфа субединиците на натриевите канали, причиняват широк спектър от епилептични синдроми, вариращ от доброкачествени епилепсии до тежки епилептични енцефалопатии. Ролята на натриевите канали за възникване на епилепсия се обяснява с участието им в мембранната възбудимост, инициацията и пропагацията на акционния потенциал. Най-чести са мутациите в ген *SCN1A*, като клиничната изјава включва както епилептични синдроми с различна тежест, така и неепилептични заболявания като хемиплегична мигрена и заболявания от спектъра на аутизма. Синдромът на Dravet е прототип на епилептичните енцефалопатии, като патологични варианти в ген *SCN1A* се доказват в 80% от случаите. Заболяването се характеризира с терапевтично резистентни пристъпи, когнитивен регрес и поведенчески промени.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: натриеви каналопатии, SCN1A, синдром на Dravet, GEFS+

ВЪВЕДЕНИЕ

Мутации в гени, кодиращи йонни канали (натриеви, калиеви, калциеви и хлоридни), и рецептори в централната нервна система (рецептори за ацетилхолин и ГАБА) водят до изявата на широк спектър от епилептични синдроми (11). Ролята на натриевите канали за възникване на епилепсия се обяснява с участието им в мембранната възбудимост, инициацията и пропагацията на акционния потенциал. Четири от натриевите канали преобладават в централната нервна система (Na_v1.1, Na_v1.2, Na_v1.3 и Na_v1.6), четири – в периферната нервна система (Na_v1.6, Na_v1.7, Na_v1.8, Na_v1.9), Na_v1.4 се експресира предимно в скелетната мускулатура, а Na_v1.5 – в сърдечната и ембрионалната скелетна мускулатура (11). Изоформите на натриевите канали в централната нервна система имат различна експресия през различните етапи на живота – Na_v1.1 се доказват след раждането, като се увеличават с възрастта, Na_v1.2 са доловими още през ембрионалното развитие и достигат максимални нива при възрастните индивиди, Na_v1.3 се определят като ембрионална изоформа, тъй като максимални нива на експресия са налице скоро след раждането и впоследствие намаляват, Nav1.6 се експресират в късния ембрионален и ранния постнатален период, но персистират и при възрастни.

1) SCN1A

Ген *SCN1A* кодира алфа субединицата на Na_v1.1 йонни канали, а мутациите в него са свързани предимно с изява на епилептични синдроми с различна тежест, но са възможни и неепилептични заболявания, като хемиплегична мигрена и заболявания от спектъра на аутизма (23, 32).

Синдром на Dravet при SCN1A мутации

Синдромът на Dravet е прототип на епилептичните енцефалопатии със средна възраст на начало на епилептичните пристъпи около 6 месеца (с горна граница 15 месеца) (40). Първите пристъпи са фебрилни гърчове. Те могат да бъдат хемиклонични или генерализирани тонично-клонични (ГТКП), като в половината от случаите прогресират до епилептичен статус (8, 22, 32, 39). Характерно за хемиклоничните пристъпи е, че обикновено между отделните пристъпи се наблюдава вариация в латерализацията на гърчовата симптоматика, което също може да насочи към диагнозата (40). Въпреки че синдромът на Dravet е с начало през първата година от живота, за пациентите не са характерни епилептични спазми. Магнитно-резонансната томография (МРТ) първоначално е нормална, а ЕЕГ в повечето случаи не показва епилептиформни промени (8, 32). Впоследствие, между 1- и 5-годишна възраст, се изявяват и друг тип пристъпи – абсанси, миоклонични пристъпи,

неконвулсивен епилептичен статус, фокални пристъпи с нарушено съзнание (8, 39). Ранната изява на няколко типа пристъпи, особено на миоклонични, се определя като негативен прогностичен фактор (40). За разлика от първата година от живота пристъпите са по-чести, но с по-малка продължителност. С течение на времето намалява значението на фебрилитета за провокиране на пристъпите, като те по-често се изявяват по време на сън (8). В ЕЕГ се регистрира генерализирана пароксизмална активност от комплекси острие/бавна вълна и множествени острия, бавна вълна, чест е фотопароксизмалният отговор (32). Развитието обикновено е нормално през първата година от живота, като впоследствие се наблюдава регрес с изява на интелектуален дефицит, вариращ от тежък – при около половината пациенти до умерен – при по-голяма част от останалите (7, 8, 22, 39, 40). Редки са случаите с леки обучителни нарушения или с нормален интелект. Много от децата са с поведенчески проблеми и аутистични елементи в поведението. Двигателното развитие може да е забавено с прохождение след 16-18-месечна възраст. Двигателните и когнитивните проблеми в повечето случаи са налице още преди 8-годишна възраст (7). De Lange и съавт. установяват, че 80% от пациентите на възраст между 4 и 8 години имат нарушения в походката, като такива са налице и при деца под 2-годишна възраст, а отчитайки всички възрастови групи, двигателни нарушения са описани при 54% от случаите (7). След фазата на влошаване следва фаза на стабилизация, като обикновено в началния ѝ период (преди 10-годишна възраст) намалява пристъпната честота и пристъпите са с по-малка продължителност (8, 32, 39). При повечето пациенти около юношеска възраст остават нощните ГТКП, които са кратки, но чести и могат да настъпват в клъстери. Когнитивните и поведенческите проблеми са много изразени, като продължава влошаването на неепилептичните коморбидности (когнитивен регрес, атаксия и леко изразена спастичност, която заедно с атаксията води до промяна в походката) (7). Други нарушения са дисавтономия, сърдечни заболявания, нарушения на растежа. МРТ може да покаже церебрална или церебеларна атрофия и хипокампадна склероза, а в ЕЕГ се регистрира забавен основен ритъм с мултифокална и/или генерализирана пароксизмална активност (32).

При около 80% от пациентите се доказва патогенен вариант в ген *SCN1A*, като генотипният вариант няма прогностично значение, включително и в терапевтичен план (22, 40). Мутациите възникват обикновено *de novo*, но в около 10% от случаите се унаследяват от родители с различна степен на мозаицизъм (3, 32). Други гени, които се доказват при около 20% от случаите на синдром на Dravet, са *PCDH19*, *GABRG2*, *CHD2*, *HCN1*, *STXBP1*, *GABRA1* и *SCN1B* (32, 38). При 35-50% от пациентите със синдром на Dravet е налице фамилен история за епилепсия (32).

Характерна за синдрома на Dravet е терапевтична резистентност на епилептичните пристъпи, като целта на лечението е намаляване на пристъпната честота и предпазване от епилептични статуси (39, 40). Основен момент е избягване на провокиращи фактори, като семействата трябва да са инструк-

тирани да дават своевременно антипиретици, дори и при минимално повишаване на температурата, да ограничат до минимум излагането на високи температури (например топли бани), да избягват ситуации на преумора, свръхвъзбуда и фотостимулация (40). Блокери на натриевите канали като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин могат да влошат пристъпите (40). При проследяване на 28 деца приложението на карбамазепин е довело до зачестяване на пристъпите в 61% от случаите (39). Описани са и случаи на изява на обратима хореоатетоза при прием на фенитоин (40). Въпреки че ламотрижин се използва при фокални и генерализирани тонично-клонични пристъпи, приложението му в случаите на синдром на Dravet може да доведе до увеличаване на пристъпната честота (13). При лечение на 21 деца с ламотрижин е отчетено влошаване при 80% от пациентите с над 50% нарастване на пристъпната честота при 40% от случаите (13). При пациенти със синдром на Dravet, лекувани с вигабатрин, е описано влошаване в над 60% от случаите, включително в когнитивното развитие, поради което медикаментът не се препоръчва за употреба (39, 40). Не се препоръчват за употребата и медикаментите руфинамид и фенобарбитал (40).

Обикновено с използване на медикаменти от първа линия на лечение при синдром на Dravet (валпроат и бензодиазепини) се постига лек до умерен ефект върху пристъпната честота (39, 40). При проследяване на 108 пациенти, лекувани с валпроат, е отчетена редукция с над 50% на пристъпната честота при 22,4% от случаите, а ремисия на пристъпите е постигната при 0,9% от децата (16). Dressler и съавт. установяват редукция в пристъпната честота с над 50% при монотерапия с валпроат при 48,4% от пациентите след 3-месечен период на наблюдение (9). При ретроспективно изследване на ефекта на клобазам Inoue и съавт. отчитат редукция в пристъпната честота с над 50% в 27,6% от случаите (16).

Като втора линия медикаменти за лечение на синдром на Dravet се използват леветирацетам, топирамат, етосуксимид, зонизамид (39, 40). Ефектът на топирамат като допълваща терапия е оценен в няколко малки проспективни и ретроспективни изследвания, като редукция на пристъпната честота с над 50% е постигната при 35-78% от децата (9, 40). В изследване на Striano и съавт. са проследени 28 деца, лекувани с леветирацетам за период от 3 месеца, като е отчетено намаляване на честотата на ГТКП с над 50% при 64% от децата и на абсансите – при 44% от тях (36). Прилагането на кетогенна диета по данни на клинични наблюдения има положителен ефект върху пристъпната честота при около 2/3 от случаите (9, 18, 20, 26, 43). В проучване на Chiron и съавт. приложението на стирипентол като допълваща терапия е показало ефект върху намаляване на пристъпната честота при 71% от лекуваните деца спрямо 5% от плацебо групата, като при 42% от случаите е отчетено намаляване на честотата на епилептичните статуси с над 50% (6). Установена е тенденция за запазване на ефекта на стирипентол в течение на времето (17, 24). Inoue и съавт. след 12 месеца на приложение на стирипентол наблюдават запазване на ефекта на намаляване на пристъпната честота при 54% от децата (17). В друго изслед-

ване върху 41 пациенти със средна възраст на започване на терапията 5-6 години и среден период на наблюдение 37 месеца продължаващ положителен ефект върху ГТКП, фокалните пристъпи и епилептичните статуси е отчетен при 71% от случаите (24). Друг медикамент с положителен ефект при пациенти със синдром на Dravet е фенфлурамин – намаление на пристъпната честота с над 50% е отчетено при 70 и 41% от пациентите лекувани съответно с 0,8 и 0,2 mg/kg/дневно фенфлурамин спрямо 7% в плацебо групата (27).

Епилепсия с миоклонично-атонични пристъпи при SCN1A мутации

Епилепсията с миоклонично-атонични пристъпи е генетична генерализирана епилепсия с начало между 7-месечна и 6-годишна възраст, характеризираща се с различни типове пристъпи – дроп атаки (вследствие на миоклонични, атонични, миоклонично-атонични пристъпи), абсанси, ГТКП, по-редки са тоничните пристъпи, основно при по-тежко засегнатите пациенти (8, 25, 32). Често се наблюдава и неконвулсивен епилептичен статус. ЕЕГ показва 2-4 Hz генерализирана пароксизмална активност от комплекси острие/бавна вълна и множествени острия/бавна вълна, а в парietалните отвеждания често се регистрира 4-7 Hz тета ритъм. Прогнозата варира, като някои деца са с нормален интелект и с добър контрол на пристъпите, а при други се наблюдава регрес до тежка умствена изостаналост. Патогенни варианти в *SCN1A* се наблюдават при около 10% от пациентите с миоклонично астатична епилепсия (3), при други са доказани патогенни варианти в ген *SCN2A*.

Мигриращи фокални пристъпи в кърмаческа възраст при SCN1A мутации

Характерно за децата с мигриращи фокални пристъпи е изязвата на фокални пристъпи в първите месеци от живота, които мигрират клинично и електрографски от едната хемисфера към другата, включително и в самата хемисфера (32). Пристъпите са чести, а децата са с дълбока степен на умствена изостаналост. В над половината от случаите се доказва мутация в *KCNT1*, а при останалите се наблюдава генетична хетерогенност. Описани са над 20 гена, сред които и *SCN1A*, като мутациите възникват *de novo*, въпреки че рецесивно унаследяване е наблюдавано при единични случаи.

Епилептични енцефалопатии с ранно начало при SCN1A мутации

През 2017 год. Sadleir и съавт. описват 8 пациенти с ранна епилептична енцефалопатия с *de novo* вариант в екзон 5 на ген *SCN1A* (1). Характерно за нея е тежко клинично протичане с пристъпи, започващи през първите 3 месеца от живота (1, 28). Първите пристъпи са хемиклонични и генерализирани тонично-клонични, чести са и епилептичните спазми, които не са характерни за синдром на Dravet (28, 32, 35). Възможни са миоклонични пристъпи и конвулсивни епилептични статуси. Изоставането в развитието става видимо още към 4-месечна възраст като между 2-месечна и 20-месечна възраст се изязвява често хиперкинетичен синдром с хорей, дистония и орофациални миоклонии (1, 28, 32, 35). Първоначално ЕЕГ може да е нормална, но скоро след началото на пристъпите в ЕЕГ се

регистрират генерализирана и мултифокална пароксизмална активност. Отчита се тежък двигателен и когнитивен дефицит (1, 28, 32). От патогенетична гледна точка синдромът на Dravet се дължи на *loss-of-function* мутации в *SCN1A*, докато ранната епилептична енцефалопатия е резултат на *gain-of-function* мутации в *SCN1A* (1, 2). По това ранната епилептична енцефалопатия с *SCN1A* мутация прилича на ранните инфантилни енцефалопатии при *SCN2A* и *SCN8A* патологични варианти, за които също са характерни тежък когнитивен дефицит и двигателни нарушения.

GEFS+ синдром при SCN1A мутации

Генетичната епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+) се определя като фамилен епилептичен синдром, при който клиничната проява при засегнатите членове в семейството включва различни видове епилептични пристъпи. Фебрилните гърчове са най-честите пристъпи, следвани от фебрилните гърчове плюс, а значително по-редки са абсансите, миоклоничните, атоничните и фокалните епилептични пристъпи (4, 19, 21, 25). Като фебрилни гърчове плюс се определят фебрилните тонично-клонични пристъпи, които настъпват преди 3-месечна възраст, продължават след 6-годишна възраст или се изязвяват едновременно с афебрилни ГТКП (25). Афебрилни ГТКП могат да се наблюдават до 6-годишна възраст заедно с фебрилните гърчове, както и непосредствено или години след спиране на фебрилните гърчове. Най-често при фебрилните гърчове плюс пристъпите персистират след 6-годишна възраст с или без фебрилна провокация, като спират до юношеството, въпреки че много рядко са възможни и единични ГТКП при възрастни пациенти. Описани са и случаи само на фокални епилепсии, генетични генерализирани епилепсии, както и изязва на афебрилни ГТКП без фебрилни гърчове/фебрилни гърчове плюс. В изследване на Zhang и съавт. 16 деца от семейства с GEFS+ са с фокална епилепсия без предшестващи фебрилни гърчове, 6 от тях са с темпорално-дялова епилепсия без наличие на хипокампадна склероза (44). В други семейства с GEFS+ при 21 деца са налице фокални пристъпи с предшестващи фебрилни гърчове, като 13 от тях са с темпорално-дялова епилепсия и 8 са с хипокампадна склероза. Двадесет и две от децата са с генетична генерализирана епилепсия (детска абсансна, ювенилна абсансна, ювенилна миоклонична епилепсия) (22). В повечето случаи се наблюдава доброкачествено протичане, а пациентите са с нормално невро-психично и двигателно развитие. GEFS+ спектърът обаче включва и синдром на Dravet, и епилепсия с миоклонично-атонични гърчове (21, 25, 34).

За пръв път Scheffer и съавт. описват няколко семейства с „генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс“, като впоследствие наименованието е сменено на „генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс“ поради възможност за изязва и на фокални пристъпи (30, 44). GEFS+ се унаследява автозомно доминантно с вариабилна пенетрантност, а в по-малките семейства или при спорадичните случаи унаследяването може да е полигенно или в резултат на *de novo* мутация (4). Описани са и две GEFS+ семейства с вероятно автозомно рецесивно унаследяване (3). Генетичните изследвания показват,

че основни са мутациите в ген *SCN1A* (предимно missense мутации) (3,4). *SCN1A* се доказва при около 20% от семействата с GEFS+. Децата с *SCN1A* мутация и фебрилни гърчове/фебрилни гърчове плюс са с по-ранна средна възраст на изява на фебрилните гърчове (11-12 месечна възраст) в сравнение с тази на общата популация (18 месеца). *SCN1B* е първият описан ген при семейства с GEFS+, като към настоящия момент мутации в гена се доказват при около 8% от случаите (10). Сравняването на клиничното протичане при пациентите с фебрилни гърчове/фебрилни гърчове плюс с *SCN1A* и *SCN1B* мутация показва, че пациентите *SCN1B* мутация са с по-късна изява на фебрилни гърчове. Фокалните пристъпи в GEFS+ семейства с *SCN1B* мутация най-често са с характеристиката на темпорални (31). Мутации в *GABRG2* са описани при 9% от GEFS+ семействата, като по-чести в тези случаи са генетичните генерализирани епилепсии (например детска абсансна епилепсия). Други възможни гени в семейства с GEFS+ са *STX1B*, *GABRD*, *FGF13*, *SCN2A*, *SCN2B* и други (4, 21).

2) SCN2A

SCN2A кодира алфа субединицата на $\text{Na}_v1.2$ натриеви канали, които се експресират в началния сегмент на аксоните на миелинизирани нервни влакна и в прищъпванията на Ranvier и поради това играят основна роля в невронната възбудимост, иницирирането и пропагацията на акционния потенциал (12, 15). Първоначално мутации в *SCN2A* са описани при доброкачествени фамилни неонатални-инфантилни гърчове (BFNIS), но впоследствие спектърът на клинична изява се разширява, като включва епилептични енцефалопатии и случаи с умствена изостаналост и аутистични белези с или без епилептични пристъпи (12, 28).

Доброкачествени фамилни неонатални-инфантилни гърчове при SCN2A мутации

Епилептичните пристъпи се изявяват в първите 23 месеца от живота, като в над 50% от случаите дебютът им е в първия месец след раждането (28, 33). Основните типове пристъпи са фокалните клонични и тонични гърчове и ГТКП (41). Честотата на пристъпите варира от няколко за целия период на епилепсията, неналагащи прилагане на антиконвулсантно лечение до клъстери от неколнократни дневно гърчове. Обикновено интерикталната ЕЕГ е без епилептиформени промени, с нормална основна активност, по-рядко се регистрират фокални или мултифокални острия (33, 41). Ремисия на пристъпите настъпва до 2-годишна възраст, рядко е възможна изява на епилепсия с електричен статус по време на сън в по-късна възраст, като са описани случаи на деца с единични пристъпи до юношеска възраст (41). Обикновено се постига добър контрол на пристъпите с използване на антиепилептични медикаменти, възможна е и спонтанна ремисия без приложение на лекарства (28, 33). Описани са обаче и случаи, първоначално резистентни при лечение с фенobarбитал, топирамат, леветирацетам, валпроат, но с последващо добро повлияване на пристъпите при приложение на фенитоин, окскарбазепин и карбамазепин. При всички деца се доказват missense мутации, като в 82% от случаите те са унаследени (28, 41). Функционални изследвания показват, че мутациите водят до свръхвъз-

будимост на $\text{Na}_v1.2$ канали (gain-of-function ефект), с което се обяснява и доброто повлияване на пристъпите при приложение на блокери на натриевите канали (33, 41). С възрастта експресията на $\text{Na}_v1.2$ в невроните на хипокампа и церебралната кора намалява като тези канали постепенно се заместват от $\text{Na}_v1.6$, което може да обясни самоограничаващия се ход на BFNIS (33). При проследяване на случаите се отчита нормално невро-психично развитие при децата, не се наблюдава неврологичен дефицит, с изключение на единични случаи, при които се изявява епизодична атаксия (41). Изявата на епизодична атаксия месеци и години по-късно се обяснява с възрастзависимата експресия на $\text{Na}_v1.2$, които намаляват в хипокампа и церебралната кора, но се увеличават в клетките на Purkinje в малкия мозък (12, 15). Schwartz и съавт. описват 18 пациента с дебют на епилептични пристъпи в първите 3 месеца от живота, с последващо развитие на епизодична атаксия във възрастта от 10 месеца до 14 години (29). Авторите са идентифицирали два патологични варианта – p.Ala263Val и p.Arg1882Gly, като отчитат затруднение в медикаментозното повлияване на атаксията. За разлика от доброто повлияване на пристъпите при BFNIS от блокери на натриевите канали, такъв ефект не е наблюдаван спрямо изявяващата се в по-късна възраст епизодична атаксия (28, 29). Ацетазоламид, който обикновено показва добри резултати при други форми на епизодична атаксия, също е с противоречив ефект в тези случаи (29).

Епилептични енцефалопатии при SCN2A мутации

Епилептичните енцефалопатии са най-честата фенотипна изява при мутации в *SCN2A*, като се наблюдават в 60-70% от случаите (41). Оформят се две групи епилептични енцефалопатии – с дебют на епилептичните пристъпи в ранна кърмаческа възраст (до 3 месеца) и с по-късна изява (след 3-месечна възраст) (23, 28).

Епилептични енцефалопатии с начало на епилептичните пристъпи в първите 3 месеца на живота при SCN2A мутация

Клиничната изява включва синдром на Otahara и епилепсия с мигриращи фокални пристъпи в кърмаческа възраст (14, 23). Характерно за синдрома на Otahara е ранната изява на епилептични спазми и тонични пристъпи при наличие на burst-suppression в ЕЕГ и последващ възможен преход към синдром на West (23, 41). При епилепсията с мигриращи фокални пристъпи в кърмаческа възраст се наблюдават различни типове фокални пристъпи с клинични и ЕЕГ белези, показващи „миграция“ на пристъпите от едната хемисфера към другата и включващи клонични пристъпи с центро-темпорални острия, тонични пристъпи с фронтални пароксизми, пристъпи с отклонение на погледа с окципитални пароксизми и пристъпи с примляскване с темпорални разряди. При изследване на 27 деца патологични варианти в *SCN2A* са доказани при 26% от тях, което поставя мутациите в *SCN2A* на второ място по честота след тези в *KCNT1* (наблюдавани в около 50% от случаите) при случаите на мигриращи фокални пристъпи в кърмаческа възраст (14). Честотата на пристъпите е голяма, възможна е изява и в клъстери. Интерикталната ЕЕГ показва

мултифокални острия и забавена и дезорганизирана за възрастта основна активност, рядко се регистрира burst-suppression, като в тези случаи диференцирането от синдром на Otahara се базира на семиологията на пристъпите и икталната ЕЕГ находка (23, 41).

Пристъпите при ранната епилептична енцефалопатия с мутация в *SCN2A* са терапевтично резистентни, въпреки че е описано известно повлияване при около 70% от случаите (14, 28). В кохорта от 28 деца е постигната ремисия на пристъпите при 17 от тях (61%) (41). Овлавяване на пристъпите в първата година е наблюдавано при 11 деца, а при останалите ремисия е постигната в по-късна детска възраст. Положителни резултати са наблюдавани при използване на фенитоин, като впоследствие се препоръчва преминаване към други блокери на натриевите канали (карбамазепин, окскарбазепин, лакозамид, зонизамид), които се използват и като медикаменти на първа линия (14, 28, 41). Положителни ефекти са описани при използване на вигабатрин, топирамат, АСТН, не е наблюдавано повлияване на пристъпите с фенобарбитал и леветирацетам, които обикновено се прилагат при неонатални гърчове (41).

При прогресия на епилепсията се отчита регрес в двигателното и когнитивното развитие на децата, като тежка умствена изостаналост е описана в около 75% от случаите, а лека или умерена – в 25% (41). Неврологичен дефицит се наблюдава при много от децата – аксиална хипотония, дистония, хореоформни хиперкинезии или спастичитет (14, 41). Микроцефалия е налице при около 20% от пациентите (41). В МРТ се описват мозъчна атрофия, хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество, в базалните ганглии, в таламус и в мозъчен ствол, наблюдават се забавена миелинизация, както и умерена малкомозъчна атрофия (14).

Епилептични енцефалопатии с начало на епилептичните пристъпи след 3 месечна възраст при *SCN2A* мутация

Основната клинична изява е на синдром на West с начало на пристъпите между 3-месечна и 13-месечна възраст, възможна е и еволюция към синдром на Lennox-Gastaut (28). Описани са случаи с ГТКП, абсанси, миоклонични пристъпи с дебют между 2- и 3-годишна възраст, диагностицирани като епилепсия с миоклонично-атонични пристъпи или синдром на Lennox-Gastaut (41). След 3-годишна възраст са описани и случаи с фокални пристъпи, много често в съчетание с изоставащо развитие или аутистични белези. При някои деца е възможна и клинична картина, наподобяваща епилептична енцефалопатия с електричен статус по време на сън. В повечето случаи на синдром на West пристъпите са терапевтично резистентни, включително при използване на кортикостероиди и АСТН (28, 41). При случаи на деца с фенотип, различен от синдром на West, положителен ефект е постигнат с валпроат, леветирацетам или бензодиазепини (28, 41). Блокерите на натриевите канали, използвани при епилептичните енцефалопатии с ранно начало и мутация в *SCN2A*, нямат положителен ефект и обикновено са свързани с влошаване на пристъпите (28, 41). Характерни за тази група епилептични енцефалопатии са loss-of-function мутации в *SCN2A*, т.е. му-

тации, свързани с блокиране на натриевите канали, което обяснява и негативния ефект на блокерите на натриевите канали.

Възможно е нормално невро-психично развитие преди изявата на епилептичните пристъпи, но впоследствие се отчита регрес, като при 2/3 от случаите той е до степен на тежко изоставане в невро-психичното развитие (41). Често се описват и аутистични елементи в поведението (28). Налице е неврологичен дефицит, който включва мускулна хипотония, атаксия, хореоформни или дискинетични движения (28). При част от пациентите се описва микроцефалия, а в МРТ – церебрална или церебеларна атрофия.

Други клинични изяви при мутации в *SCN2A*

Въпреки че мутациите в *SCN2A* най-често се изявяват с BFNIS или ранни епилептични енцефалопатии, са описани единични случаи с фенотип като при синдром на Dravet, GEFS+ синдром и идиопатична генерализирана епилепсия (41). Huang и съавт. представят случаи с дебют на идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонии на 11-годишна възраст с наличие на генерализирана пароксизмална активност при различни честоти на фотостимулация в ЕЕГ (15). При проследяване на 59 пациенти със синдром на Dravet при трима от тях е описана missense мутация в *SCN2A*, при двама от които обаче е налице и вариант в ген *SCN1A* (33). Sugawara и съавт. представят патологичен вариант в *SCN2A* при дете с фебрилни и последващи афебрилни гърчове (37). Друга мутация в *SCN2A* е доказана при случай с първоначални фебрилни гърчове и последваща изява на абсанси (42).

Аутизъм и умствена изостаналост при *SCN2A* мутация

Мутации в *SCN2A* са описани при несиндромен интелектуален дефицит и аутизъм (5,14). Патогенни варианти в *SCN2A* са отчетени при 0,3% от случаите на генерализирано разстройство в развитието (28). Обикновено децата са с нормално развитие в първите 6 месеца, след което се отчита забавяне в двигателното развитие и значително изоставане в говорното развитие (41). При една трета от случаите се отбелязват епилептични пристъпи с дебют във възрастта от 18 месеца до 4 години. Пристъпите се повлияват от валпроат, леветирацетам и бензодиазепини. Рядко loss-of-function варианти в *SCN2A* се описват при пациенти с шизофрения (5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологичните варианти в гените, кодиращи алфа субединиците на натриевите канали причиняват широк спектър от епилептични синдроми, вариращ от доброкачествени епилепсии до тежки епилептични енцефалопатии. Функционални изследвания показват два типа патогенетични нарушения в натриевите канали – gain-of-function механизъм, водещ до хиперактивност на натриевите йонни канали, и loss-of-function механизъм, който е основен при *SCN1A* мутациите при пациенти със синдром на Dravet. Синдромът на Dravet е прототип на епилептичните енцефалопатии, като патологични варианти в ген *SCN1A* се доказват в 80% от случаите. Заболяването се характеризира с терапевтично резистентни пристъпи, когнитивен регрес и поведенчески промени.

КНИГОПИС

1. Beck, V., Hull, J., Isom, L. Beyond Dravet Syndrome: Characterization of a Novel, More Severe SCN1A-Linked Epileptic Encephalopathy. *Epilepsy Curr*, 2019, 19, 4, 266-268.
2. Berecki, G., Bryson, A., Terhag, J. et al. SCN1A gain of function in early infantile encephalopathy. *Ann Neurol*, 2019, 85, 4, 514-525.
3. Brunklaus, A., Ellis, R., Stewart, H. et al. Homozygous mutations in the SCN1A gene associated with genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome in 2 families. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19, 484-8.
4. Camfield, P., Camfield, C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord*, 2015, 17, 2, 124-33.
5. Carroll, L., Woolf, R., Ibrahim, Y. et al. Mutation screening of SCN2A in schizophrenia and identification of a novel loss-of-function mutation. *Psychiatr Genet*, 2016, 26, 2, 60-65.
6. Chiron, C., Marchand, M., Tran, A. et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*, 2000, 356, 1638-1642.
7. de Lange, I., Gunning, B., Sonsma, A. et al. Outcomes and comorbidities of SCN1A-related seizure disorders. *Epilepsy Behav*, 2019, 90, 252-259.
8. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*, 2011, Suppl 2, 3-9.
9. Dressler, A., Trimmel-Schwahofer, P., Reithofer, E. et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome: comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*, 2015, 109, 81-89.
10. Eckhaus, J., Lawrence, K., Helbig, I. et al. Genetics of febrile seizure subtypes and syndromes: a twin study. *Epilepsy Res*, 2013, 105, 1-2.
11. Escayg, A., Goldin, A. Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. *Epilepsia*, 2010, 51, 9, 1650-8.
12. Fazeli, W., Becker, K., Herkenrath, P. et al. Dominant SCN2A Mutation Causes Familial Episodic Ataxia and Impairment of Speech Development. *Neuropediatrics*, 2018, 49, 6, 379-384.
13. Guerrini, R., Dravet, C., Genton, P., Belmonte, A., Kaminska, A., Dulac, O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 1998, 39, 508-512.
14. Howell, K., McMahon, J., Carvill, G. et al. SCN2A encephalopathy: A major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology*, 2015, 15, 85, 11, 958-966.
15. Huang, Q., Yu, L., Ma, M., Qi, H., Wu, Y. Novel SCN2A mutation in a family associated with juvenile-onset myoclonus: Case report. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98, 8, e14698.
16. Inoue, Y., Ohtsuka, Y., Oguni, H. et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2009, 50, 2362-2368.
17. Inoue, Y., Ohtsuka, Y., Group STPS. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: a multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Res*, 2015, 113, 90-97.
18. Kim, JM. Ketogenic diet: old treatment, new beginning. *Clin Neurophysiol Pract*, 2017, 2, 161-162.
19. Kivity, S., Oliver, K., Afawi, Z. et al. SCN1A clinical spectrum includes the self-limited focal epilepsies of childhood. *Epilepsy Res*, 2017, 131, 9-14.
20. Liu, F., Peng J, Zhu C, et al. Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome: a focus on neuropsychological development. *Epilepsy Behav*. 2019, 92, 98-102.
21. Marini, C., Harkin, L., Wallace, R. et al. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA(A) receptor mutation. *Brain*, 2003, 126, 230-40.
22. Mei, D., Cetica, V., Marini, C., Guerrini, R. Dravet syndrome as part of the clinical and genetic spectrum of sodium channel epilepsies and encephalopathies. *Epilepsia*, 2019, 60, Suppl 3, S2-S7.
23. Melikishvili, G., Dulac, O., Gataullina, S. Neonatal SCN2A encephalopathy: A peculiar recognizable electroclinical sequence. *Epilepsy Behav*, 2020, 111, 107187.
24. Myers, K., Lightfoot, P., Patil, S., Cross, J., Scheffer, I. Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year observational study. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60, 574-8.
25. Myers, K., Scheffer, I., Berkovic, S, ILAE Genetics Commission. Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disord*, 2018, 20, 4, 232-238.
26. Nabbout, R., Copioli, C., Chipaux, M. et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia*, 2011, 52, 54-57.
27. Nabbout, R., Auvin, S., Zuberi, S. et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens - A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 2020, 77, 3, 300-308.
28. Reynolds, C., King, M., Gorman, K. The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24, 117-122.
29. Schwarz, N., Bast, T., Gaily, E. et al. Clinical and genetic spectrum of SCN2A-associated episodic ataxia. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23, 3, 438-447.
30. Scheffer, I., Berkovic, S.. Generalized epilepsy with febrile seizures+: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*, 1997, 120, 479-90.
31. Scheffer, I., Harkin, L., Grinton, B. et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain*, 2007, 130, 100-9.
32. Scheffer, I., Nabbout, R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia*, 2019, Suppl 3, 17-24.
33. Shi, X., Yasumoto, S., Kurahashi, H., Nakagawa, E., Fukasawa, T., Uchiya, S., Hirose, S. Clinical spectrum of SCN2A mutations. *Brain Dev*, 2012, 34, 7, 541-545.
34. Singh, R., Andermann, E., Whitehouse, W. et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia*, 2001, 42, 837-844.
35. Spagnoli, C., Frattini, D., Rizzi, S., Salerno, G., Fusco, C. Early infantile SCN1A epileptic encephalopathy: Expanding the genotype-phenotype correlations. *Seizure*, 2019, 65, 62-64.
36. Striano P, Coppola A, Pezzella M, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*, 2007, 69, 250-4 .
37. Sugawara, T., Tsurubuchi, Y., Agarwala, K. et al. A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 22, 11, 6384-6389.
38. Wallace, R., Hodgson, B., Grinton, B. et al. Sodium channel alpha1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology*, 2003, 61, 765-769.
39. Wheless, J., Fulton, S., Mudigoudar, B. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatr Neurol*, 2020, 107, 28-40.
40. Wirrell, E., Nabbout, R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. *CNS Drugs*, 2019, 33, 9, 867-881.
41. Wolff, M., Brunklaus, A., Zuberi, S. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. *Epilepsia*, 2019, 60, Suppl 3, S59-S67.
42. Yokoi, T., Enomoto, Y., Tsurusaki, Y., Naruto, T., Kurosawa, K.

Nonsyndromic intellectual disability with novel heterozygous SCN2A mutation and epilepsy. Human Genome Variation, 2018, 5, 20, 1-3.

43. Yan N, Xin-Hua W, Lin-Mei Z, et al. Prospective study of the efficacy of a ketogenic diet in 20 patients with Dravet syndrome. Seizure, 2018, 60, 144-8.
44. Zhang, Y., Burgess, R., Malone, J. et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. Neurology, 2017, 89, 12, 1210-1219.

Адрес за кореспонденция:

д-р Илияна Александрова, дм,
Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“,
ул. „Любен Русев“ 1, София,
e-mail: iliyana_@abv.bg

Address for correspondence:

Iliana Aleksandrova, MD, PhD,
Clinic of Child Neurology,
UMHATNP „St. Naum“,
1 Ljuben Roussev Str, Sofia,
e-mail: iliyana_@abv.bg

НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ И ЕПИЛЕПСИЯ (II ЧАСТ)

И. Александрова^{1,2}, В. Божинова¹

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

² Катедра по неврология, МУ-София

SODIUM CHANNELOPATHIES AND EPILEPSY (PART 2)

I. Aleksandrova^{1,2}, V. Bojinova¹

¹ Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“

² Department of Neurology, Medical University-Sofia

ABSTRACT

Sodium channels play a major role in the generation and propagation of action potential. Pathological variants in the genes encoding the alpha subunits of sodium channels cause a wide spectrum of epileptic syndromes. Pathogenic variants in SCN8A were initially described in patients with developmental and epileptic encephalopathies, but the spectrum of clinical manifestations is currently increasing to include benign forms of epilepsy in patients with normal development and good seizure control. Cases of patients with intellectual disabilities, autism spectrum disorders and motor disorders without epilepsy have also been reported. To date, there is no conclusive evidence for the etiological role of SCN5A and SCN4A mutations in epileptic seizures. Mutations in SCN3A have been reported in cases of developmental and epileptic encephalopathies with and without cortical malformations, but also in patients with isolated cortical malformations without epilepsy and in children with focal epilepsies in combination with cortical malformations.

KEY WORDS: sodium channels, SCN8A, polymicrogyria, epileptic encephalopathies

РЕЗЮМЕ

Натриевите канали играят основна роля в генерирането и пропагацията на акционния потенциал, като патологични варианти в кодиращите ги гени водят до изява на широк спектър от епилептични синдроми. Мутации в ген *SCN8A* първоначално са описани при пациенти с епилептични енцефалопатии, но към настоящия момент спектърът на клинична изява се увеличава, като включва и по-доброкачествени форми на епилепсия при пациенти с нормално развитие и добър контрол на пристъпите. Описани са и случаи на пациенти с интелектуален дефицит, заболявания от спектъра на аутизма и двигателни нарушения без епилепсия. Досега липсват сигурни доказателства за етиологичната роля на *SCN5A* и *SCN4A* мутациите за възникване на епилептични пристъпи. Патологични варианти в ген *SCN3A* са описани при случаи на ранни епилептични енцефалопатии с и по-рядко без малформации на коровото развитие, както и при деца с изолирани корови малформации без епилепсия и при пациенти с фокални епилепсии в съчетание с корови малформации.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: натриевите канали, SCN8A, полимикрoгрия, епилептични енцефалопатии

ВЪВЕДЕНИЕ

Натриевите канали играят основна роля в генерирането и пропагацията на акционния потенциал. Na_v1.3 и Na_v1.6 преобладават в централната нервна система, докато Na_v1.7, Na_v1.8 и Na_v1.9 – в периферната нервна система, Na_v1.4 се експресира предимно в скелетната мускулатура, а Na_v1.5 – в сърдечната и ембрионалната скелетна мускулатура (5, 6, 24,

27). В статията са обобщени основните клинични прояви при мутации в гени *SCN3A*, *SCN4A*, *SCN5A*, *SCN8A*, *SCN9A* и *SCN10A*.

1) *SCN3A*

Ген *SCN3A* кодира алфа субединицата на волтаж-зависимия натриев канал $Na_v1.3$ (14). Експериментални изследвания показват, че $Na_v1.3$ се експресира в мозъка в най-голяма степен по време на ембрионалното развитие и в ранния постнатален период, след което експресията му значително намалява с възрастта (13). За разлика от $Na_v1.3$, експресията на $Na_v1.1$ е минимална след раждането и значително се увеличава в кърмаческа и ранна детска възраст (13). Мутациите в гени *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A* са свързани с изява на различни епилептични синдроми, вариращи от доброкачествени до тежки епилептични енцефалопатии, докато ролята на *SCN3A* за възникване на епилептични синдроми не е напълно изяснена (13). Описани са единични случаи на фокална епилепсия с начало след кърмаческа възраст (13, 14, 18, 28). За пръв път през 2018 година Zaman и съавт. представят четирима пациенти с мутация в *SCN3A* с епилептична енцефалопатия и начало на епилептичните пристъпи в кърмаческа възраст. Авторите изследват функционалните промени, настъпващи в натриевите канали при описаните мутации, и посочват свръхвъзбудимостта на $Nav1.3$ (gain-of-function промени) като основен патогенетичен механизъм, който стои в основата на възникване на епилептичните пристъпи (33). Характерно за описаните случаи е ранното начало на терапевтично резистентни епилептични пристъпи, съпроводени с тежко изоставане в интелектуалното и двигателното развитие. В МРТ при двама от пациентите е описана полимикрогирия, което поставя въпроса за връзката между мутациите в *SCN3A* и наличието на структурни мозъчни увреждания, като се обсъжда и възможността за увреждащ ефект на абнормната електрогенеза върху процеса на миграция и корово развитие. Впоследствие при наблюдение на 22 пациенти Zaman и съавт. потвърждават ролята на *SCN3A* за възникването на полимикрогирия, която определят като един от основните клинични белези, заедно с изявата на епилепсия и интелектуален дефицит (34). При 16 от 22 пациенти авторите описват ранна епилептична енцефалопатия с начало на терапевтично резистентни пристъпи в кърмаческа възраст, съпроводени с тежко изоставане в невро-психичното развитие и хипотония. Най-чести са тоничните пристъпи, следвани от фокалните пристъпи и пристъпите, съпроводени от автономни симптоми, при четирима пациенти са наблюдавани епилептични спазми. При 75% от децата е отчетена тежка към дълбока степен на умствена изостаналост, аксиална хипотония е наблюдавана при 50% от случаите, а псевдобулбарна парализа – при 20%, описани са спастицитет и екстрапирамидна симптоматика. Перисилбиева или дифузна полимикрогирия се наблюдават при 14 от 19 пациенти, при някои от случаите в съчетание с агиезния/хипоплазия на corpus callosum или двустранна фронтална пахиририя. Микроцефалия е описана при 40% от децата. Авторите определят фенотипния спектър на мутациите в ген *SCN3A* като атипичен за натриевите каналопатии,

тъй като в него се включват както случаи на ранни епилептични енцефалопатии с и по-рядко без малформации на коровото развитие, така и случаи на изолирани корови малформации без епилепсия и случаи на фокални епилепсии в съчетание с корови малформации (14, 22). Малформации в коровото развитие са описани и при други каналопатии (*SCN1A*, *SCN2A*, *GRIN1*, *GRIN2B*), но в тези случаи те се определят по-скоро като атипичен белег.

2) *SCN4A*

Ген *SCN4A* кодира алфа субединицата на волтаж-зависимия натриев канал $Na_v1.4$, който има основна роля във възбудимостта и контрактилитета на мускулната мембрана (5, 27). $Na_v1.4$ е типичен мускулно-специфичен йонен канал, като мутации в ген *SCN4A* са описани при няколко невро-мускулни заболявания – автозомно доминантна миотония, хипо- и хиперкалиемични периодични парализи, автозомно рецесивна вродена миастения и вродена миопатия (20). До този момент не е установена сигурна връзка между *SCN4A* мутациите и патогенезата на епилепсията. В публикация на Bergareche и съавт. е представено семейство с есенциален тремор, като при двама от членовете освен тремор са описани и генерализирани гърчове (3). Авторите обсъждат връзката между есенциалния тремор и *SCN4A* патологичния вариант, както и възможната роля на ген *SCN4A* за увеличаване на предразположеността към гърчове. Сао и съавт. представят два нови генетични варианта в *SCN4A* при пациент с нормокалиемична периодична парализа, неволеви движения и генерализирана епилепсия (5). Описани са няколко случая на *SCN4A* миотония с епизоди на ларингоспазм и апнея, които погрешно се диагностицират като гърчове. Turkdogan и съавт. представят случай на кърмаче с мутация в *SCN4A* и епизоди на ларингоспазм и апнея по време на регистрирани в ЕЕГ гърчове (27). Авторите обсъждат ролята на $Na_v1.4$ дисфункцията за апнеята чрез миотония на ларингеалната и респираторна мускулатура, определяйки пристъпите като такива с неясна етиология, без връзка с *SCN4A* варианта.

3) *SCN5A*

Ген *SCN5A* кодира алфа субединицата на $Na_v1.5$ йонни канали, които са разположени в сърдечната мускулатура (24). Мутациите в *SCN5A* са свързани с изява на синдром на Brugada и на синдром на удължен QT интервал тип 3 (2). Досега няма сигурни доказателства за етиологичната роля на *SCN5A* мутациите за възникване на епилептични пристъпи. Увеличава се обаче интересът към коморбидността между епилептичните каналопатии и сърдечните аритмии, като се обръща специално внимание на връзката между SUDEP и наличието на генетични сърдечни аритмии (2,24). Така например мутации в *SCN5A* и *KCNH2* са описани при 10% от случаите на SUDEP (12). Aulien и съавт. представят пациент с фокална епилепсия и SUDEP с доказана мутация в *SCN5A*, като изказват хипотезата, че каналопатиите, асоциирани с *SCN5A* мутация, могат да предразположат едновременно към изявата на епилепсия и летална сърдечна аритмия (2).

4) SCN8A

Ген *SCN8A* кодира алфа субединицата на $Na_v1.6$ йонни канали, които са разположени в началния сегмент на аксона на нервната клетка, като вземат основно участие в иницирането и пропагацията на акционния потенциал (11, 23). Патогенни варианти в ген *SCN8A* първоначално са описани при пациенти с епилептични енцефалопатии, но към настоящия момент спектърът на клинична изява се увеличава, като включва и подоброкачествени форми на епилепсия при пациенти с нормално развитие и добър контрол на пристъпите (1). Описани са и случаи на пациенти с интелектуален дефицит, заболявания от спектъра на аутизма и двигателни нарушения без епилепсия (11). Функционални изследвания показват два типа патогенетични нарушения - gain-of-function механизъм, водещ до хиперактивност на натриевите йонни канали, който стои в основата на епилептичните пристъпи, и loss-of-function механизъм, свързан с изявата на интелектуален дефицит, аутизъм, миоклонус, атаксия, често без епилепсия, въпреки че има случаи и на loss-of-function мутации при пациенти с умствена изостаналост и епилепсия (4, 11, 23).

Епилептична енцефалопатия при SCN8A мутации

За пръв път през 2012 год. Veeramah и съавт. описват пациент с епилептична енцефалопатия с мутация в ген *SCN8A* (29). Епилептичната енцефалопатия е най-честата фенотипна изява при *SCN8A* патологични варианти. Първите пристъпи обикновено се изявяват в периода от едномесечна до четири-месечна възраст, въпреки че има описани случаи на абнормни фетални движения, както и дебют на епилептични пристъпи на 3-годишна възраст (11, 32). Наблюдават се два типа клинично начало – остро начало с бърза прогресия на симптоматиката, както и по-постепенно влошаване, включително с периоди и на клинична ремисия (7). И в двата случая в хода на заболяването се развива тежък когнитивен регрес, с изява на пирамидна и екстрапирамидна симптоматика, дискинезии, миоклонус, аксиална хипотония, церебрална и церебеларна атрофия (7, 10, 32). Чести са гастро-интестиналните нарушения (11). При повечето случаи се отчита по-значимо влошаване в ранна детска възраст, с последваща относителна стабилизация в ученическа възраст (11). Най-чести са фокалните пристъп, някои от които с характеристиката на епилептичен статус, с хипермоторни и вегетативни симптоми (апнея, бради/тахикардия, цианоза), включително с едностранна или двустранна клонична или тонична компонента (7, 10, 11). Често се описват пристъпи с характеристиката на епилептични спазми, епилептичен миоклонус, неконвулсивен епилептичен статус (10). ЕЕГ може да е нормална в началото на заболяването, но впоследствие се отчита влошаване със забавяне на основната активност и поява на епилептиформени промени (10, 11). Епилептичните пристъпи се отличават с терапевтична резистентност (10, 11). Положителни ефекти се отчитат при прилагане на карбамазепин, окскарбазепин, бензодиазепини (7). Леветирацетам обикновено няма съществен ефект върху пристъпната честота, като са наблюдавани случаи на влошаване (10). Резултатите при използване на ламотрижин и топирамат са противоречиви (11). Описани са единични слу-

чаи на влошаване при прием на ламотрижин и карбамазепин, както и на подобрене при лечение със зонизамид, стирипентол, лакозамид, руфинамид (11). В случаите на епилептични спазми ефект се отчита при използване на вигабатрин и АСТН, кетогенната диета е показала положителни резултати при около половината от случаите, като успешно е прилагана с цел прекратяване на неконвулсивни епилептични статуси (10, 11).

Larsen и съавт. обобщават клиничната картина при 30 пациенти с епилептична енцефалопатия (19). Типичните първи пристъпи са фокални, а впоследствие се наблюдават и генерализирани тонично-клонични пристъпи (ГТКП). Епилептичните спазми са по-редки – при 1/3 от случаите в началото на заболяването или при прогресия, описват се и миоклонични пристъпи и абсанси – при 30% от пациентите. Петдесет и седем процента от децата са с нормално развитие преди изявата на гърчове, като впоследствие при всички е наблюдаван регрес до тежка степен на умствена изостаналост при половината от децата (19). Kim и съавт. описват 9 случая на деца с *SCN8A* мутация и епилептична енцефалопатия (17). Пет деца са с епилептични спазми, при две деца е наблюдаван конвулсивен, а при едно – неконвулсивен епилептичен статус. ЕЕГ показва забавена за възрастта основна активност с фокални промени при повечето случаи. Лечението с блокери на натриевите канали е показало положителен резултат при 7 деца, а кетогенната диета – при 1 от 5 пациенти (17).

Доброкачествени и интермедиерни варианти при SCN8A мутации

Gardella и съавт. описват три семейства с патологични варианти в *SCN8A* с деца с доброкачествени инфантилни конвулсии и роднини, при които се наблюдават пароксизмални кинезигенни дискинезии (11). Общото при описаните случаи са добрият контрол на епилептичните пристъпи в първата година от живота и настъпващата впоследствие ремисия. Интерикталната ЕЕГ е нормална, рядко се регистрират епилептиформени прояви при нормална за възрастта основна активност. При всички описани случаи, с изключение на едно от децата, се наблюдава нормално невро-психично развитие (11). При една трета от пациентите е налице единичен пристъп в по-голяма възраст и при една трета - пароксизмални кинезигенни дискинезии в пубертета с много добро повлияване при приложение на карбамазепин.

Между крайните точки на спектъра на клинична изява на мутациите в *SCN8A* (доброкачествени инфантилни конвулсии и тежка епилептична енцефалопатия) са описани спорадични и фамилни случаи на епилепсия с лека тежест, с лек до умерен когнитивен дефицит, с липса на или лек неврологичен дефицит (11, 32). Johannesen и съавт. представят пациенти с интермедиерен фенотип ($n=36$) с начало на епилептичните пристъпи между 1,5-месечна и 7-годишна възраст (15). Описват се фокални и генерализирани пристъпи (ГТКП, атипични абсанси, тонични, миоклонични и атонични пристъпи), както и неконвулсивен епилептичен статус и епилептични спазми при малка част от децата. При половината от случаите ЕЕГ е нормална или е отчетено нормализиране при проследяване.

При останалите пациенти са наблюдавани фокални, мултифокални или дифузни епилептиформни промени, включително бета активност в задните отвеждания, каквато се описва при тежките епилептични енцефалопатии. Пациентите са с нормално невро-психично развитие или с лека степен на умствена изостаналост, единични са случаите с умерена умствена изостаналост, описани са и деца с дефицит на вниманието и хиперактивност, както и с аутистично поведение (11, 15). Наблюдават се леки до умерено изразени неврологични симптоми – нарушение в походката, атаксия, тремор, миоклонус, хипотония, нарушение в съня (11, 15).

За да се посочат възможни рискови фактори за усложнено клинично протичане, са сравнени клиничната картина и ЕЕГ находката при деца с доброкачествени инфантилни конвулсии, интермедиерни фенотипове и с епилептична енцефалопатия. Характерно за случаите с интермедиерен фенотип, описани от Johannesen и съавт., е нормалното невро-психично развитие преди изява на епилептичните пристъпи, което се запазва и след дебюта на епилепсията при 33% от децата (15). За разлика от тях при децата с епилептична енцефалопатия по-често се отчита изоставане в невро-психичното развитие преди изявата на пристъпите, в някои от случаите – от самото раждане (11, 15, 19). Средната възраст на дебют на епилепсията е 4 месеца – за епилептичните енцефалопатии, и 13,6 месеца – за случаите с интермедиерен фенотип (11, 15). Контрол на пристъпите е описан при 58% от интермедиерните случаи, като при 2/3 от тях ефектът е постигнат с монотерапия (11, 15). При децата с епилептичната енцефалопатия контрол на пристъпите с монотерапия е наблюдаван само при 5% от случаите, а при децата с доброкачествени инфантилни конвулсии – при почти 100% от тях.

Неепилептичен фенотип при SCN8A мутации

Описани са 8 случая на деца с лека до умерена степен на умствена изостаналост, в съчетание при някои от тях с дефицит на вниманието, хиперактивност и аутистично поведение, при наличие и на дискретни неврологични симптоми – атаксия, хипотония, говорни нарушения (11). При два от случаите са наблюдавани орални дискинезии, хореоформни движения и тремор. При друго семейство е описан неепилептичен миоклонус при липса на когнитивен дефицит и епилептични пристъпи (30).

5) SCN9A

Ген *SCN9A* кодира алфа субединицата на $Na_v1.7$ йонни канали, разположени основно в периферната нервна система и с основна роля в периферните пътища на болката (6, 8). Поради това мутации в ген *SCN9A* се доказват основно при пациенти с невропатна болка в рамките на наследствена еритромиелалгия и *SCN9A* периферна невропатия на малките влакна. Въпреки че е типичен йонен канал в периферната нервна система, се описва експресията на $Na_v1.7$ и в централната нервна система (в хипокампа). Обсъжда се свърхвъзбудимост на йонните канали като възможен патофизиологичен механизъм, стоящ в основата на епилептичните пристъпи (6, 8, 35, 36), въпреки че до настоящия момент липсва сигурна

връзка между наличието на *SCN9A* мутация и епилепсията (9). През 2009 год. Singh и съавт. описват семейство с фебрилни/афебрилни гърчове с missense вариант в *SCN9A* (p.N641Y), като 11 деца са с фебрилни гърчове, 10 – с фебрилни и афебрилни гърчове и 2 деца – с фенотип на синдром на Dravet (26). През последните 10 години са описани няколко семейства с GEFS+ и патологични варианти в *SCN9A* и отделни случаи на пациенти с фебрилни гърчове (6, 8, 22). Zhang и съавт. представят случай на дете с фебрилни гърчове и абсанси (36), а извън спектъра на фебрилните гърчове/GEFS+ са описани случаи на близнаци с роландова епилепсия (20) и случай на дете с абсанси и миоклонии на клепачите (31).

6) SCN10A

Ген *SCN10A* кодира алфа субединицата на $Na_v1.8$, които се експресират в ноцицепторите, участващи в пренасяне на болковата сетивност, в сърдечната мускулатура, скелетните мускули и в нервната тъкан (16). Хетеризиготни gain-of-function мутации в *SCN10A* са описани при 5% от пациентите с невропатия на малките влакна. $Na_v1.8$ участват в поддържане на нормалния сърдечен ритъм, а хетерозиготен *SCN10A* полиморфизъм е описан при синдром на Brugada. Kambourgis и съавт. представят 2 случая на деца с умствена изостаналост, двигателен дефицит и епилепсия с биалелна мутация в *SCN10A* и обсъждат възможната роля на гена за възникване на епилептични синдроми като синдром на Lennox-Gastaut и синдром на West, както и на разстройства от аутистичния спектър (16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенни варианти в ген *SCN8A* първоначално са описани при пациенти с епилептични енцефалопатии, но към настоящия момент спектърът на клинична изява се разширява, като включва и по-доброкачествени форми на епилепсия при пациенти с нормално развитие и добър контрол на пристъпите. Описани са и случаи на пациенти с интелектуален дефицит, заболявания от спектъра на аутизма и с двигателни нарушения без епилепсия. Липсват сигурни доказателства за етиологичната роля на *SCN5A* и *SCN4A* мутациите за възникване на епилептични пристъпи. Мутации в ген *SCN3A* са описани при случаи на ранни епилептични енцефалопатии с и по-рядко без малформации на коровото развитие, както и при пациенти с изолирани корови малформации без епилепсия и деца с фокални епилепсии в съчетание с корови малформации.

КНИГОПИС

1. Anand, G., Collett-White, F., Orsini, A. et al. Autosomal dominant SCN8A mutation with an unusually mild phenotype. Eur J Paediatr Neurol, 2016, 20, 5, 761-765.
2. Aurlen, D., Leren, T., Taubøll, E., Gjerstad, L. New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy. Seizure, 2009, 18, 2, 158-160.
3. Bergareche, A., Bednarz, M., Sánchez, E. et al. SCN4A pore mutation pathogenetically contributes to autosomal dominant essential tremor and may increase susceptibility to epilepsy. Hum Mol Genet, 2015, 24, 24, 7111-7120.
4. Blanchard, M., Willemsen, M., Walker, J. et al. De novo gain-of-

- function and loss-of-function mutations of SCN8A in patients with intellectual disabilities and epilepsy. *J Med Genet*, 2015, 52, 5, 330-337.
5. Cao, L., Li, X., Hong, D. Normokalemic periodic paralysis with involuntary movements and generalized epilepsy associated with two novel mutations in SCN4A gene. *Seizure*, 2014, 24, 134-136.
 6. Cen, Z., Lou, Y., Guo, Y., Wang, J., Feng, J. Q10R mutation in SCN9A gene is associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Seizure*, 2017, 50, 186-188.
 7. Denis, J., Villeneuve, N., Cacciagli, P. et al. M. Clinical study of 19 patients with SCN8A-related epilepsy: Two modes of onset regarding EEG and seizures. *Epilepsia*, 2019, 60, 5, 845-856.
 8. Ding, J., Zhang, J., Guo, Y., Zhang, Y., Chen, Z., Zhai, Q. Novel mutations in SCN9A occurring with fever-associated seizures or epilepsy. *Seizure*, 2019, 71, 214-218.
 9. Fasham, J., Leslie, J., Harrison, J. et al. No association between SCN9A and monogenic human epilepsy disorders. *PLoS Genet*, 2020, 16, 11, e1009161.
 10. Gardella, E., Marini, C., Trivisano, M. et al. The phenotype of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology*, 2018, 18, 91, 12, 1112-1124.
 11. Gardella, E., Möller, R.S. Phenotypic and genetic spectrum of SCN8A-related disorders, treatment options, and outcomes. *Epilepsia*, 2019, 60, 3, 77-85.
 12. Ge, Y., Ding, D., Zhu, G. et al. Genetic variants in incident SUDEP cases from a community-based prospective cohort with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91, 2, 126-131.
 13. Holland, K., Kearney, J., Glauser, T. et al. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy. *Neurosci Lett*, 2008, 433, 65-70.
 14. Inuzuka, L., Macedo-Souza, L., Della-Ripa, B. et al. Neurodevelopmental disorder associated with de novo SCN3A pathogenic variants: two new cases and review of the literature. *Brain Dev*, 2020, 42, 2, 211-216.
 15. Johannesen, K., Gardella, E., Encinas, A. et al. The spectrum of intermediate SCN8A-related epilepsy. *Epilepsia*, 2019, 60, 5, 830-844.
 16. Kambouris, M., Thevenon, J., Soldatos, A. et al. Biallelic SCN10A mutations in neuromuscular disease and epileptic encephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 20, 4, 1, 26-35.
 17. Kim, H., Yang, D., Kim, S. et al. Genetic and clinical features of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res*, 2019, 158, 106222.
 18. Lamar, T., Vanoye, C., Calhoun, J. et al. SCN3A deficiency associated with increased seizure susceptibility. *Neurobiol Dis*, 2017, 102, 38-48.
 19. Larsen, J., Carvill, G., Gardella, E. et al. The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology*, 2015, 3, 84, 5, 480-489.
 20. Liu, Z., Ye, X., Qiao, P. et al. G327E mutation in SCN9A gene causes idiopathic focal epilepsy with Rolandic spikes: a case report of twin sisters. *Neurol Sci*, 2019, 40, 7, 1457-1460.
 21. Liu, X., Huang, X., Luan, X. et al. Mutations of SCN4A gene cause different diseases: 2 case reports and literature review. *Channels (Austin)*, 2015, 9, 2, 82-87.
 22. Miyatake, S., Kato, M., Sawaishi, Y. et al. Recurrent SCN3A p.Ile875Thr variant in patients with polymicrogyria. *Ann Neurol*, 2018, 84, 1, 159-161.
 23. Mulley, J., Hodgson, B., McMahon, J. et al. Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome. *Epilepsia* 2013, 54, 9, 122-6.
 24. Ohba, C., Kato, M., Takahashi, S. et al. Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN8A mutations. *Epilepsia*, 2014, 55, 7, 994-1000.
 25. Parisi, P., Oliva, A., Coll Vidal, M. et al. Coexistence of epilepsy and Brugada syndrome in a family with SCN5A mutation. *Epilepsy Res*, 2013, 105, 3, 415-418.
 26. Singh, N., Pappas, C., Dahle, E. et al. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet*, 2009, 5, 9, 1000649.
 27. Türkdoğan, D., Matthews, E., Usluer, S. et al. Possible role of SCN4A skeletal muscle mutation in apnea during seizure. *Epilepsia Open*, 2019, 4, 3, 498-503.
 28. Vanoye, C., Gurnett, C., Holland, K. et al. Neurobiology of Disease Novel SCN3A variants associated with focal epilepsy in children. *Neurobiol Dis*, 2014, 62, 313-322.
 29. Veeramah, K., O'Brien, J., Meisler, M. et al. De novo pathogenic SCN8A mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP. *Am J Hum Genet*, 2012, 9, 90, 3, 502-510.
 30. Wagnon, J., Barker, B., Ottolini, M. et al. Loss-of-function variants of SCN8A in intellectual disability without seizures. *Neurol Genet*, 2017, 7, 3, 4, 170.
 31. Wang, Y., Du, X., Bin, R. et al. Genetic Variants Identified from Epilepsy of Unknown Etiology in Chinese Children by Targeted Exome Sequencing. *Sci Rep*, 2017, 11, 7, 40319.
 32. Wang, J., Gao, H., Bao, X. et al. SCN8A mutations in Chinese patients with early onset epileptic encephalopathy and benign infantile seizures. *BMC Med Genet*, 2017, 18, 18, 1, 104.
 33. Zaman, T., Helbig, I., Božović, I. et al. Mutations in SCN3A cause early infantile epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*, 2018, 83, 4, 703-717.
 34. Zaman, T., Helbig, K., Clatot, J. et al. SCN3A-Related Neurodevelopmental Disorder: A Spectrum of Epilepsy and Brain Malformation. *Ann Neurol*, 2020, 88, 2, 348-362.
 35. Zhang, S., Zhang, Z., Shen, Y. et al. SCN9A Epileptic Encephalopathy Mutations Display a Gain-of-function Phenotype and Distinct Sensitivity to Oxcarbazepine. *Neurosci Bull*, 2020, 36, 1, 11-24.
 36. Zhang, T., Chen, M., Zhu, A., Zhang, X., Fang, T. Novel mutation of SCN9A gene causing generalized epilepsy with febrile seizures plus in a Chinese family. *Neurol Sci*, 2020, 41, 7, 1913-1917.

Адрес за кореспонденция:

д-р Илияна Александрова, дм,
Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“,
ул. „Любен Русев“ 1, София,
e-mail: iliyana_@abv.bg

Address for correspondence:

Iliyana Aleksandrova, MD, PhD,
Clinic of Child Neurology,
UMHATNP „St. Naum“,
1 Ljuben Roussev Str, Sofia,
e-mail: iliyana_@abv.bg

ЛАБОРАТОРНИ ПРОГНОСТИЧНИ БЕЛЕЗИ ЗА КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПОНТАННА ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЯ

И. Антова¹, Н. Топалов^{1,2}, Д. Тасков¹, И. Миланов^{1,2}

¹ МБАЛНП „Св. Наум“ – София

² Катедра Нервни болести, МУ-София

LABORATORY PREDICTORS OF CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

I. Antova¹, N. Topalov^{1,2}, D. Taskov¹, I. Milanov^{1,2}

¹ University Hospital for Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Sofia

² Department of Neurology, Medical University – Sofia

ABSTRACT

Spontaneous intracerebral hemorrhage is a leak of blood into the brain parenchyma. It occurs in 10-20% of all strokes and is characterized by a high morbidity and mortality. Hematoma expansion occurs in about one third of patients with intracerebral and is an independent prognostic sign for clinical neurological deterioration. This makes the prevention of hematoma expansion one of the most promising therapeutic strategies. In the presence of contraindications for neurosurgical treatment, conservative therapy remains the main method of choice. That is why there is an increasing interest in laboratory parameters such as serum sodium, glucose, white blood cell count, hemoglobin, and C-reactive protein levels and their prognostic value for outcome in patients with intracerebral hemorrhage.

KEY WORDS: hematoma expansion, laboratory predictors, spontaneous intracerebral hemorrhage

РЕЗЮМЕ

Спонтанната интрацеребрална хеморагия представлява изтичане на кръв в мозъчния паренхим. Наблюдава се при 10-20% от всички инсулти и се характеризира с висока заболяемост и смъртност. При една третата от пациентите с мозъчен кръвоизлив се наблюдава разрастване на хематома, което е независим прогностичен белег за клинично неврологично влошаване. Това прави превенцията на експанзията на кръвоизлива една от най-обещаващите терапевтични стратегии. При наличие на противопоказания за провеждане на неврохирургично лечение, консервативната терапия остава основен метод на избор. Ето защо все по-голям интерес предизвикват лабораторните показатели като серумни нива на натрий, глюкоза, бели кръвни клетки, хемоглобин, С-реактивен протеин и тяхната прогностична стойност за изхода при пациенти с интрацеребрален кръвоизлив.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: лабораторни прогностични белези, разрастване на хематома, спонтанна интрацеребрална хеморагия

ВЪВЕДЕНИЕ

Спонтанната интрацеребрална хеморагия (СИХ) представлява изтичане на кръв в мозъчния паренхим. Наблюдава се при 10-20% от всички инсулти и се характеризира с висока заболяемост и смъртност от 37-52%. Счита се, че патогенезата ѝ е свързана с механично увреждане, последвано от исхемични, цитотоксични и възпалителни промени в мозъчния тъкан (4). При една трета от пациентите със СИХ се наблюдава разрастване на хематома, което е независим прогностичен белег за клинично неврологично влошаване (14). Това прави превенцията ѝ една от най-обещаващите терапевтични стратегии при СИХ (12). Тъй като при наличието на голям кръвоизлив или СИХ с пробив във вентрикулната система, хирургичните интервенции са с ограничена ефикасност, медикаментозното лечение е основният метод на лечение. То се състои предимно от защита на дихателните пътища, адекватна оксигенация, строг контрол на кръвното налягане, корекция и превенция на хипергликемия, електролитен дисбаланс, повишеното вътречерепно налягане, венозни тромбози, инфекции и епилептични пристъпи (11). Все по-голям интерес предизвикват изследванията на различни възпалителни биомаркери, електролити, коагулационен статус, нива на кръвна захар и други лабораторни показатели и тяхната прогностична стойност за изхода при пациенти с интрацеребрален кръвоизлив (19).

НАТРИЙ

Хипонатриемията (серумен $\text{Na} < 135 \text{ mmol/l}$) е най-честият електролитен дисбаланс при хоспитализирани пациенти, особено при тези с неврологични увреждания и е свързана с повишена заболяемост и смъртност. Ниските стойности на натрия могат да доведат до мозъчен оток, повишено вътречерепно налягане и потенциално до влошаване на изхода на заболяването (14). Този електролитен дисбаланс може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДХ) или синдром на церебрална солева загуба (СЦСЗ). СНАДХ се дефинира като еуволемична хипонатриемия с промяна в концентрацията на урината (осмоалатет на урината $>$ серумен осмоалатет) и олигурия (малък обем на урината) с натриурия. СЦСЗ се дефинира като хиповолемична хипонатриемия, включваща ниско централно венозно налягане, с адекватна диуреза и натриурия. При отсъствие на възможност за мониториране на централното венозно налягане, се проследява водно-солевият баланс (7, 14).

От решаващо значение е да се определи етиологията на хипонатриемията при пациенти след СИХ, тъй като тези два синдрома се лекуват по различен начин. СНАДХ обикновено се лекува с ограничаване на течностите, докато СЦСЗ се лекува с течности, съдържащи натрий. По този начин погрешната диагноза може да доведе до влошаване на хипонатриемията и потенциално до влошаване на неврологичния изход (14).

Въпреки че хипонатриемията е широко описана след травматично мозъчно увреждане, субарахноиден кръвоизлив и неврохирургична интервенция, информацията за честотата, етиологията и лечението на хипонатриемията при пациенти със СИХ е ограничена.

Според проучване на Grey и сътр. при 24% от пациентите със СИХ, се наблюдава хипонатриемия, като при тези болни се наблюдава по-висок риск от инфекции, тромбоцитопения и по-продължителен болничен престой. От клинично значение е фактът, че хипонатриемия се появява не само през първата седмица след СИХ, но при около 37,5% от пациентите и в по-късен етап (7).

ХИПЕРГЛИКЕМИЯ

Висока стойност на кръвната захар (>8 mmol/l) често се наблюдава след СИХ, като засягат 43% до 59% от пациентите и е независим прогностичен белег за по-лош изход. Смята се, че СИХ причинява хипергликемия чрез индиректен, невроендокринно медиран механизъм. Високите нива на глюкоза водят до вторичните мозъчни увреждания чрез метаболитна дисрегулация, цитотоксичност и невронна смърт (2). Характеристиките на кръвоизлива, като например размерът на хематома и наличието на пробив във вентрикулите, са свързани с острата хипергликемия, което предполага, че острата хипергликемия е индикатор за тежестта на засягането (19).

От друга страна високите нива на глюкоза при нарушената кръвно-мозъчна бариера след СИХ, водят до анаеробна гликолиза, натрупване на лактат, тъканна ацидоза, генериране на свободни радикали, освобождаване на възбуждащи аминокиселини и масивен приток на калций (2).

Според проучване на Giugliano и сътр. краткотрайното повишаване на нивата на плазмената глюкоза при здрави хора води до значително повишаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане, сърдечната честота, плазмените нива на катехоламини, водещи до вазоконстрикция и съответно намаляване на кръвотока (8). Освен това при здрави хора отслабва ендотелно-зависимата вазодилатация. Лошият контрол на кръвната захар е свързан и с намалена тъканна оксигенация, повишение на вътречерепното налягане, по-голяма степен на мозъчен оток и перихематомна невронна смърт, която може да обясни връзката между нивата на глюкоза и смъртността (2).

Въпреки че механизмът на индуцираната от пробива във вентрикулната система хипергликемия е неясен, възможно е по-голямото вентрикулно засягане да води до по-силен отговор на стреса, активация на симпатикуса, освобождаването на катехоламини, кортизол и цитокини. Освен това, интравентри-

куларното засягане може да предизвика хипергликемия чрез друг механизъм, независим от тежестта на СИХ (2,8). По-конкретно, пробивът във вентрикулите може да доведе до необичайно активиране на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос чрез екстравазация на разградена кръв и възпалителни маркери във вентрикулната система и последващо дразнене на хипоталамусните структури. Проспективно проучване на Appelboom и сътр. потвърждава връзката между високите стойности на глюкоза и смъртността при пациенти със СИХ (2).

Повишаването на кръвната захар е естественото следствие от дисфункцията на енергийния метаболизъм в острата фаза на СИХ (12). Рандомизирано проучване, показващо подобрени резултати при строг контрол на глюкозата (в диапазона 4,4-6,1 mmol/L) с помощта на инсулинови инфузии при пациенти с необходимост от интензивни грижи (16), увеличи използването на тази терапия. По-нови проучвания обаче показваха повишена честота на системни и мозъчни хипогликемии и дори повишен риск от смъртност при пациенти, лекувани по този режим (6). Към момента подходящото лечение на хипергликемията при СИХ и целевото ниво на глюкозата все още не са изяснени (9).

БЕЛИ КРЪВНИ КЛЕТКИ

Според някои автори, СИХ се свързва с левкоцитоза, но левкоцитозата като израз на възпалителната активация, може на свой ред да играе роля за еволюцията на хеморагията. Резултатите от множество проучвания показват, че по-високият брой на бели кръвни клетки съпътства по-тежката СИХ, характеризираща се с намалено съзнание, по-голям начален обем на хематома и наличие на пробив във вентрикулите. Броят на левкоцитите е свързан и с по-висок риск от ранно неврологично влошаване (1).

Според други автори, левкоцитите взаимодействат с тромбоцитите, ендотела и факторите на коагулацията и са широко признати като важни за улесняване на хемостазата при физиологични и патофизиологични условия. Неутрофилите са първите възпалителни клетки, които нахлуват в централната нервна система при възникване на СИХ. Отвъд добре познатите възпалителни и антимикробни действия, неутрофилите все повече се признават като важни за няколко физиологични процеса. Активираният неутрофил проявява значителен прокоагулаторен ефект. Те променят баланса на коагулацията в полза на тромбообразуването, а извънклетъчните неутрофили могат да активират тромбоцитите, фактор X и фактор XII, да увеличат генерирането на тромбин и допринасят за стабилизирането на фибриновия съсирек. Активирането на неутрофилите в свръх острата фаза на СИХ може да стимулира прокоагулантно състояние, което да ограничи разширяването на хематома (1, 14). Според проучване на Marotti и сътр. по-високите стойности на белите кръвни клетки са независим прогностичен белег за намаляване на риска от разрастване на хематома. За да се определи дали ефектът се дължи на определена подгрупа бели кръвни клетки, авторите анализирали поотделно броя на неутрофилите, лимфоцитите и моноцитите.

Според тях броят на неутрофилите е свързан с по-нисък риск докато, по-високият брой моноцити при постъпване е независим предиктор за разрастване на хематомата. Не е открита корелация между броя на лимфоцитите и експанзията на кръвоизлива (14).

ХЕМОГЛОБИН

Анемията често води до повишено кървене, като предложените механизми са свързани с по-ниските нива на хемоглобина и нарушеното активиране на тромбоцитите, взаимодействието на тромбоцитите помежду им, както и тромбоцитите и ендотелното свързване. Проучванията, оценяващи анемията при пациенти със СИХ, показват връзка между ниските нива на хемоглобина при постъпване и по-големите размери на хематомата, което предполага коагулопатия, свързана с анемията. Отделно от това са установени по-лоши резултати при пациенти със СИХ с по-ниски нива на хемоглобина, като има доказателства, че преливането на еритроцитна маса може да бъде свързано с подобряване на смъртността след 30 дни при СИХ (5). Въпреки тези данни връзката между ниските нива на хемоглобина и лошият изход след СИХ се обяснява предимно с нарушеното доставяне на кислород в мозъка, а не с коагулопатията (5, 15). Според проучване на Roh и сътр. по-ниският брой еритроцити може да доведе до по-малко ефективен пренос и агрегация на тромбоцитите към стената на съда, което предотвратява тромбоцитното ендотелно взаимодействие, жизненоважно за началото на хемостазата. Освен това самите еритроцити могат да участват в хемостазата чрез адхезията си към увредената стена на съда в допълнение към взаимодействието си с тромбоцитите и фибриногена, което води до свиване на кръвния съсирек. Данните от тяхното проучване подсказват, че ранното преливане на еритроцитна маса може да се обмисли с цел предотвратяване на разрастването на хематомата и по-добър изход на заболяването (15). Въпреки това е необходимо техните изследвания да се повторят и да се изясни дали по-ниските нива на хемоглобина имат отрицателен ефект върху изхода от СИХ. Към момента няма данни за връзката между високи стойности на хемоглобина и изхода при СИХ (5, 15).

C- РЕАКТИВЕН ПРОТЕИН

C-реактивният протеин (CRP) е провъзпалителен цитокин, за който е доказано, че е свързан с по-лош изход след исхемичен инсулт. Пациентите с по-високи нива на CRP при остър исхемичен инсулт обикновено имат по-големи исхемични огнища, а нивата на CRP > 1,5 mg/dl при изписване са предиктор за нови съдови събития (преходна исхемична атака, мозъчно-съдов инцидент, инфаркт на миокарда, нестабилна стенокардия) и/или смърт в рамките на една година (8). Високите стойности на CRP се свързват с повишена смъртност след тридесетия ден при СИХ и добавя 8% подобрение в точността на оценката за изхода след интрацеребрална хеморагия (ICH score – Intracerebral Hemorrhage score) (4). Оценката за изхода след интрацеребрален кръвоизлив е разработена като инструмент за прогнозиране на смъртността на тридесетия ден след

хеморагичен инсулт. Оценката на ICH е 6-степенна и се изчислява въз основа на пет клинични показателя: възраст > 80 години, Глазгоу кома скалата (GCS), обем на хематомата при изходното компютърно томографско изследване, местоположение (инфратенториално или супратенториално) и наличие на интравентрикуларен пробив. Резултатът от ICH score е валидиран и за 30-дневния и едногодишния функционален резултат в допълнителни проучвания (10).

Нива на CRP > 5 mg/dl при постъпването и на 72 часа след приемането водят до по-лоши резултати по Глазгоу скалата за оценка на изхода и обща преживяемост след шест месеца (4). Глазгоу скалата за оценка на изхода (GOS – Glasgow Outcome Scale) включва пет категории: смърт, вегетативно състояние, тежко увреждане, умерено увреждане и добро възстановяване (18).

Повишените нива на CRP са свързани с лош изход при някои сърдечносъдови заболявания, исхемичен инсулт, субарахноидален кръвоизлив и остри коронарни инциденти (4, 17). Според проучване на Wang и сътр., при пациенти със СИХ, високите стойности на CRP са свързани с по-лоша прогноза. Тези резултати могат да са следствие на острата възпалителна реакция, която може да настъпи няколко минути след СИХ и след това да предизвика системно възпаление. CRP е утвърден лабораторен маркер за възпаление и е прогностичен белег за лош изход при пациенти със СИХ. В предишни изследвания не е установено дали CRP е свързан с „петнистия знак“ или разрастването на хематомата, установени при КТ изследване. Проучването показва, че повишените нива на CRP са свързани с лош изход, както се съобщава в предишни проучвания, но не са свързани с „петнистия знак“ или разрастване на хематомата (17). „Петнистият знак“ при КТ-ангиография представлява екстравазация на контрастна материя в рамките на СИХ, белег на незавършена хеморагия. Той се смята за надежден белег за прогнозиране на изхода на заболяването (3).

Механизмите, които са в основата на връзката между нивата на CRP и изхода при пациенти със СИХ, не са напълно изяснени, въпреки че се смята, че възпалителната каскада играе важна роля в този процес. CRP може да причини пряко нарушаване на кръвно-мозъчната бариера и да предизвика ендотелна дисфункция. Заедно тези процеси могат да доведат до вторично мозъчно увреждане (17).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разрастването на хематомата след СИХ е независим прогностичен белег за клиничното неврологично влошаване. Това прави превенцията му една от най-обещаващите терапевтични стратегии. При невъзможност за извършване на неврохирургична интервенция, медикаментозното лечение остава основен метод на лечение. Ето защо все по-голям интерес представляват лабораторните показатели и оценката на тяхната прогностична стойност за изхода при пациенти с интрацеребрален кръвоизлив. Необходими са повече проучвания доказващи корелацията им с клиничните и компютъротомографски белези на СИХ и утвърждаване на цялостен терапевтичен подход.

КНИГОПИС

1. Agnihotri, S., Czap, A., Staff, I., Fortunato, G., McCullough, L. Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage. *J. Neuroinflammation*, 2011, 8, 160.
2. Appelboom, G., Piazza, M., Hwang, B., Carpenter, A., Bruce, S. Severity of Intraventricular Extension Correlates with Level of Admission Glucose After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2011, 42, 1883-1888.
3. Barras, C., Tress, B., Christensen, S., MacGregor, L., Collins, M., Desmond, P., et al. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke*, 2009, 40, 4, 1325-1331.
4. Bernstein, J., Savla, P., Dong, F., Zampella, B., Wiginton, J., Miu, D., et al. Inflammatory Markers and Severity of Intracerebral Hemorrhage. *Cureus*, 2018, 10, 31, 3529.
5. Carson, J., Guyatt, G., Heddle, N., Grossman, B., Cohn, C. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*, 2016, 11, 2025-2035.
6. Finfer, S., Chittock, D., Su, S., Blair, D., Foster, D., Dhingra, V., Bellomo, R., et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, 1283-1297.
7. Gray, J., Morbitzer, K., Liu-DeRyke, X., Parker, D., Zimmerman, L., Rhoney, D. Hyponatremia in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J. Clin. Med.*, 2014, 12, 3, 1322-1332.
8. Giugliano, D., Marfella, R., Coppola, L., Verrazzo, G., Acampora, R. Vascular Effects of Acute Hyperglycemia in Humans Are Reversed by L-Arginine Circulation. 1997, 95, 1783-1790.
9. Hemphill III, J., Greenberg, S., Anderson, C., Becker, K., Bendok, B., Cushman, M. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2015, 46, 2032-2060.
10. Houben, R., Schreuder, F., Bekelaar, K., Claessens, D., Oostenbrugge, R. Predicting Prognosis of Intracerebral Hemorrhage (ICH): Performance of ICH Score Is Not Improved by Adding Oral Anticoagulant Use. *Front. Neurol.*, 2018, 9, 100.
11. Koivunen, R., Haapaniemi, E., Satopää, J., Niemelä, M., Tatlisumak, T. Medical acute complications of intracerebral hemorrhage in young adult. *Stroke. Res. Treat.*, 2015, 2015, 357696.
12. Li, Z., You, M., Long, C., Bi, R., Xu, H. Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: An Update on Prediction and Treatment. *Front. Neurol.*, 2020, 7, 17, 11, 702.
13. Marupudi, N., Mittal, S. Diagnosis and Management of Hyponatremia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J. Clin. Med.*, 2015, 4, 756-767.
14. Morotti, A., Phuah, C., Anderson, C., Jessel, M., Schwab, K. Leukocyte Count and Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Stroke*, 2016, 47, 1473-1478.
15. Roh, D., Albers, D., Magid-Bernstein, J., Doyle, K., Hod, E. Low hemoglobin and hematoma expansion after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2019, 7, 23, 93, 372-380.
16. Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., Bouillon, R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1359-1367.
17. Wang, J., Wang, W., Liu, Y., Zhao, X. Associations Between Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Front. Neurol.*, 2020, 10, 6, 11, 535068.
18. Weir, J., Steyerberg, E., Butcher, I., Lu, J., Lingsma, H. Does the Extended Glasgow Outcome Scale Add Value to the Conventional Glasgow Outcome Scale. *J. Neurotrauma*, 2012, 1, 29, 53-58.
19. Wu, X., Zhuang, Y., Cai, Y., Dong, X., Wang, K. Serum glucose and potassium ratio as a predictive factor for prognosis of acute intracerebral hemorrhage. *J. Int. Med. Res.*, 2021, 49, 4, 3000605211009689.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Изабел Антова

София, 1113, Ул. „Любен Русев“ №1

МБАЛНП „Св. Наум“

Клиника за интензивно лечение на нервни болести

e-mail: izabelantova@gmail.bg

тел: +359 2 9702221

Correspondence address:

Dr. Izabel Antova

UMHATNP „St. Naum“

1, Louben Roussev Str,

Sofia, 1113

e-mail: izabelantova@gmail.bg

tel: +359 2 9702221

ЕПИЛЕПСИЯ ПО ВРЕМЕ НА COVID-19

А. Шопова^{1,2}, Р. Кузманова^{1,2}

¹ Клиника по Неврология, УМБАЛНП „Св. Наум“, София

² Катедра Неврени болести, МУ-София

EPILEPSY IN TIME OF COVID-19

A. Shopova^{1,2}, R. Kuzmanova^{1,2}

¹ University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Sofia

² Department of Neurology, Medical University, Sofia

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic will impact on how care for chronic conditions is delivered. Epilepsy as a chronic neurological disease is used to exemplify how care for patients will be affected, and suggest ways in which healthcare systems can respond to deliver the most effective care. This is telemedicine, which can facilitate remote clinical consultations for new and subsequent patients with epilepsy, while reducing the risk of infection for both patients and

healthcare professionals.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and lockdown period may induce an impairment in quality of life, disruption in treatment, and posttraumatic stress disorder in chronic neurological diseases.

People with epilepsy are neither more likely to be infected by the coronavirus nor are they more likely to have severe COVID-19 manifestations because they suffer from epilepsy. However, management of COVID-19 in patients with epilepsy may be more complicated than that in other individuals. Drug-drug interactions could pose significant challenges and cardiac, hepatic, or renal problems, which may happen in patients with severe COVID-19, may require adjustment to antiepileptic drugs.

KEY WORDS: COVID-19, drug-drug interactions, epilepsy, telemedicine.

РЕЗЮМЕ

Пандемията от COVID-19 оказва влияние върху начина, по който се предоставят грижи за пациентите с хронични заболявания. Епилепсията е хронично неврологично заболяване и илюстрира промените и реорганизацията в работата на здравните системи за предоставяне на най-ефективни грижи за тези пациенти. В този случай телемедицината може да улесни дистанционните клинични консултации, като същевременно намали риска от инфекция както за болните, така и за здравния персонал.

COVID-19 пандемията и прилаганите ограничителни мерки могат да предизвикат влошаване на качеството на живот, прекъсване на лечението и посттравматично стресово разстройство при пациентите с хронични неврологични заболявания.

Не се наблюдава по-голяма заболеваемост, както и по-тежко протичане на COVID-19 при пациентите с епилепсия в сравнение с общата популация. Въпреки това, лечението на COVID-19 при тези пациенти може да бъде по-сложно от това при други индивиди. Лекарствените взаимодействия са значително предизвикателство, както и възможните сърдечни, чернодробни и бъбречни усложнения, възникващи при пациенти с тежка COVID-19 инфекция, което да налага адаптиране към антиепилептичното лечение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: COVID-19, епилепсия, лекарствени взаимодействия, телемедицина

Коронавирусната болест (COVID-19) е ново инфекциозно заболяване, причинено от коронавирус 2 (SARS-CoV-2), водещо до тежък остър респираторен синдром. Огнището, което първоначално се появи в Ухан, Китай в края на 2019 г., сега бързо се разпространява в световен мащаб.

Епилепсията е заболяване, характеризиращо се със спонтанна поява на непровокирани пристъпи. Тя е едно от най-честите хронични неврологични състояния. Честотата на разпространение е 0,7–1,0%, като е най-висока при възрастни хора и деца.

Не е установена пряка връзка между епилепсия и COVID-19. При оценка на известните до момента факти за COVID-19, Kuroda N. et al. от 2020 г. изказват важни съображения при пациенти с епилепсия, както и предложения от медицински епилептични дружества, изводи от минал опит с инфекциозни заболявания (20). В проучването си авторите обръщат внимание на следните въпроси:

Възможно ли е епилептично болните да имат по-висок риск от заболяемост с COVID-19 в сравнение с общата популация?

Центърът за контрол и превенция на заболяванията предполага, че съпътстващите неврологични заболявания, включително епилепсия, могат да бъдат рисков фактор за COVID-19, въпреки липсата на конкретни доказателства до момента. Предвид опита с предишни инфекциозни заболявания, някои автори предполагат, че е малко вероятно самото епилептично състояние да представлява рисков фактор за COVID-19. Въпреки това, някои съществуващи състояния (тютюнопушене, затлъстяване, диабет, сърдечни заболявания, белодробни заболявания и рак) са признати за рискови фактори (16, 42).

Пациентите с епилепсия и посочените рискови фактори, вкл. придружаващи заболявания, би следвало да подхождат по-предпазливо по отношение на COVID-19. Обратно, децата, заразени с COVID-19, включително тези с добре контролирани епилептични пристъпи и без други здравословни проблеми, обикновено са асимптомни или са с леки симптоми (24). Препоръчаните от Центъра за контрол и превенция на заболяванията стратегии за превенция на COVID-19, са приложими за всички лица, включително и за пациентите с епилепсия.

Ефектът на COVID-19 върху пациенти с епилепсия:

Baig A.M. et al., предполагат, че централната нервна система може да бъде потенциална цел на SARS-CoV-2, тъй като са открити два рецептора за ангиотензин-конвертиращия ензим на повърхността на глиални клетки и неврони (4, 22). Въпреки това, ефектите от COVID-19 върху пациенти с епилепсия и разпространението на новопоявилите се случаи на епилепсия остават неясни. Съобщените симптоми на COVID-19 са свързани предимно с респираторни или стомашно-чревни проблеми и не са свързани често с епилептични припадъци (33).

Според предишни данни процентът на неврологичната коморбидност не е по-висок при COVID-19 от други респираторни вирусни инфекциозни заболявания. Понижаване на епилептогенния праг при фебрилитет може да се наблюдава при пациентите с епилепсия и COVID-19 или друго инфекциозно заболяване.

Други източници свързват COVID-19 и други вирусни инфекциозни заболявания с повишен риск от внезапна неочаквана смърт при епилепсия (2). Все още обаче няма данни за конкретна връзка между COVID-19 и тези случаи (40).

Телемедицината – контролиране на пристъпите при COVID-19 криза:

При състояние на влошен контрол на епилептичните пристъпи могат да възникнат редица проблеми, включително ефектът, който припадъците имат върху соматичното състояние на пациента. Смъртността, свързана с епилепсия, е по-висока при пациенти с неконтролирани припадъци, в сравнение с тези добро повлияване на заболяването (19, 34). Честите припадъци могат да доведат до недोхранване, което корелира с имунната система (7). Вторият проблем е по-високият риск от заразяване с коронавирус при посещението на пациента в спешни отделения поради влошен пристъпен контрол. При зачестяването на пристъпите и особено при епилептичния статус, е необходима седация и механична вентилация, а в региони с висока заболяемост от COVID-19, клиниките са изправени пред недостиг на механични вентилатори (37). С увеличаване на процента случаи с епилептичен статус проблема с недостиг на респиратори се задълбочава. При пациентите с епилепсия е много важно, наред с превенцията на COVID-19, да се постигне и контрол на припадъците. Клиниките препоръчват пациентите да не прекъсват приема на антиепилептични медикаменти. По време на пандемията един от основните проблеми касаещи всички пациенти и в частност тези с епилепсия, е затрудненото осъществяване на регулярни посещения при лекаря и периодично изписване на рецепти. Предишният опит с Тежък остър респираторен синдром (ТОРС) очевидно показва, че възникващите инфекциозни заболявания потенциално могат да попречат на пациентите с епилепсия да спазват рутинните си посещения при лекар (21). Това може да бъде предотвратено чрез въвеждане на телемедицина и закупуване на лекарства с рецепта за минимум няколко месеца. Телемедицината позволява консултации с лекари, без пребиваване на места със струпване на много хора, което предотвратява и разпространението на COVID-19 сред пациентите.

Подобна теза представя и Fonseca E. et al., според който телемедицината е полезен инструмент, добре приет от пациентите, при който се постига клинична оценка, като се намаляват ефектите от физическото дистанциране по време на пандемията. Използването на комуникационни технологии за предоставяне на медицинска информация е изследвано при редица хронични заболявания и в частност при пациенти с епилепсия. Безпрецедентната ситуация, пред която сме изправени в момента, предлага уникален сценарий, в който телемедицината може да се превърне в основен инструмент. Съгласно наскоро предоставените препоръки, при възможност телемедицината трябва да бъде приоритет в настоящата ситуация, като много от пациентите са дали положителна оценка за телефонните посещения по време на пандемията. Използването на по-развити инструменти (напр. видео разговори) вероятно би предложило по-пълноценно използване на телемедицината, тъй като визуалният контакт подпомага за намаляване на тревожността и притесненията относно здравословните проблеми (12).

Пристъпна честота и пандемия:

В проучване си Fonseca E. et al., разглеждат и въздействието, което ограничителните мерки по време на COVID-19 пандемията оказват на пациентите с епилепсия. Авторите обсъждат въздействието на пандемията COVID-19 върху контрола на припадъците, възникващите симптоми на тревожност и/или депресия и други ключови показатели. Според резултатите близо 10% от пациентите са имали повишена честота на пристъпите по време на ограничителните мерки (12). Като независими рискови фактори за зачестяване на епилептичните пристъпи са идентифицирани терапевтично резистентната епилепсия при пациенти с мозъчен тумор, наличието на безсъние и намаляването на доходите (26). Терапевтично резистентната епилепсия обуславя сериозен психологически стрес по време на пандемията (14), което подчертава необходимостта от специално внимание към тези пациенти. В този контекст, почти 50% от тях съобщават, че имат симптоми на тревожност и/или депресия, а близо 30% - безсъние.

Намаляването на икономическия доход само по себе си също може да бъде източник на тревожност, депресия и безсъние, и следователно фактор, предизвикващ стрес. При около 30% от пациентите, пандемията и свързаните с нея ограничителни мерки са оказали отрицателно икономическо въздействие. Интересно е, че страховете изживяваните от заболяването, допълнително се свързват с увеличаване на пристъпната честота. Известно е, че пациентите с епилепсия са изложени на по-големи затруднения по отношение на трудната заетост и социално-демографска уязвимост (10, 32), а социално-икономическото въздействие на пандемията може да има опустошителни последици за тази популационна група в световен мащаб (12).

Fonseca, E. et.al. установяват и малка група пациенти, които съобщават за намаляване на пристъпната честота по време на налаганя *локдаун*. Това е интересен факт, който в някои конкретни случаи може да бъде свързан с благоприятния ефект от определен режим, редовен начин на живот и редуциран стрес от работа в условията на *локдаун* (12). Този малък процент случаи не позволява да се правят конкретни изводи по въпроса и в съответствие с най-новата литература. В проучването се установява, че в общата популация преобладава отрицателното въздействие на социалната изолация (25).

При наличието на три или повече от идентифицираните от авторите рискови фактори, се повишава риска от увеличаване на честотата на припадъците до 40%, без допълнителни данни, свързани с този проблем. Счита се, че тези констатации могат да бъдат полезни за идентифициране на най-уязвимите пациенти в тази конкретна среда, при които се налага и внимателно наблюдение. Въпреки това авторите признават, че изследването има някои ограничения. Дизайнът на проучването неизбежно предполага субективния характер на докладваните данни, особено относно наличието на възникващи симптоми като тревожност и депресия, които не могат да бъдат количествено измерени чрез стандартизирани инстру-

менти. Освен това промените в честотата на пристъпите не могат да бъдат оценени точно чрез дневник на пристъпите, предвид дизайн на изследването през този период. В допълнение, универсалното прилагане на *локдаун* мерките и разнообразието от пациенти и видове епилепсия, пречат на строгото сравнение спрямо обичайна ситуация, а в определени случаи някои резултати могат да са свързани с естествения ход на заболяването. Проучването обаче предоставя убедителни доказателства за ранните странични последици от COVID-19 пандемията при пациенти с епилепсия.

За да се установят тези ефекти с по-голяма точност, в дългосрочен план са необходими допълнителни и многоцентрови проучвания. В заключение, авторите се присъединяват и към друго многоцентрично проучване, в което не се откриват доказателства за установяване на по-висок риск от остри симптоматични припадъци при пациенти с COVID-19 (23). Епилепсията не е идентифицирана като рисков фактор за развие на тежък COVID-19 (39).

Лекарствени взаимодействия – антиепилептични медикаменти и лечение на COVID-19:

Връзката между антиепилептичните медикаменти (АЕМ) и лекарствата прилагани за лечение на COVID-19 изисква специално внимание. Понастоящем няма одобрени специфични лекарства за COVID-19, но някои от прилаганите съществуват медикаменти показват потенциален ефект. Конкретни комбинации не се препоръчват или изискват по-голямо внимание, за да се предотврати индуцирането на критични съпътстващи заболявания. Един от медикаментите, който представлява интерес, е Леветирацетам, поради липсата на взаимодействия с други лекарства. Лекарствените взаимодействия трябва да се вземат предвид и в случаите на въвеждане или добавяне на нови АЕМ. Освен това някои медикаменти за поддържащо лечение, напр. антихистамин, могат да понижат епилептогенният праг (20).

В конкретни случаи трябва да се има предвид, че определени АЕМ, използвани при туберозна склероза комплекс и автоимунна епилепсия, съответно еверолimus и кортикостероиди, оказват влияние на имунната система. Употребата на кортикостероиди е свързана с риска от инфекциозни заболявания (41). Въпреки това, според някои проучвания, еверолimus може да предотврати вирусни инфекции (35). Следователно, в клиничните условия лекарствата трябва да се избират индивидуално. Редица автори не препоръчват смяна на АЕМ при пациенти с добър контрол на пристъпите, тъй като зачестяването им, включително и епилептичният статус, могат да увеличат риска от инфекции с COVID-19. Важно е, пациентите да бъдат информирани, че не трябва да спират приема на АЕМ без медицинска консултация, дори ако това би повлияло на имунната система (12).

Asadi-Pooya et al. също разглеждат възникващите терапевтични предизвикателства при пациенти с епилепсия, провеждащи лечение за COVID-19. Обсъждат се взаимодействията между медикаментите и сърдечносъдовите, чернодробни или бъбречни проблеми, които могат да се проявят при пациенти

с тежко протичане на COVID-19 инфекция, което от своя страна налага адаптиране на антиепилептичната терапия. Авторите твърдят, че корекцията на дозите на АЕМ при пациенти, лекувани за COVID-19 е важно, както и внимателно клинично наблюдение, за да се осигури адекватна ефикасност и ограничаване на токсичността (3). Някои от потенциалните лекарствени взаимодействия, върху които те акцентуват са:

1. *Взаимодействия, водещи до понижени плазмени нива на АЕМ* – Лопинавир/ритонавир намалява плазмените концентрации на ламотрижин (предполага се и фенитоин и валпроат), вероятно чрез индуциране на глюкуронизираща ензимна система. Необходимо е увеличение на дозата на ламотрижин до 200% от първоначалната, за да се постигнат концентрации, подобни на тези при самостоятелното приложение на ламотрижин. Терапевтичната ефикасност на много АЕМ (например карбамазепин, лакозамид, окскарбазепин, ламотрижин, фенobarбитал, фенитоин) може да бъде намалена, когато се комбинират с хидроксихлорохин или хлорохин. Все още не е ясен точният механизъм на това взаимодействие. Активността на много АЕМ (например карбамазепин, лакозамид, перампанел, фенobarбитал, фенитоин) може да бъде нарушена чрез индукция на чернодробните ензими, ако се прилагат едновременно с тоцилизумаб (3).

2. *Взаимодействия, водещи до повишени плазмени нива на АЕМ:* Ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A/CYP2D6 и може потенциално да повиши плазмените нива на канабидиол, карбамазепин, ценобамат, клоназепам, етосуксимид, лакозамид, перампанел и зонисамид (3, 27).

3. *Взаимодействия, водещи до понижени плазмени нива на други лекарства* – Пациенти, лекувани с ензим-индуциращи АЕМ (напр. карбамазепин, ценобамат, есликарбазепин ацетат, окскарбазепин, фенobarбитал/пиримидин, фенитоин), са изложени на риск от важни лекарствени взаимодействия с други медикаменти, които се метаболизират от ензими (напр. хидроксихлорохин/хлорохин) (28). Увеличаването на дозата на хлорохин/хидроксихлорохин, както и внимателното проследяване на клиничния отговор на пациента могат да бъдат полезни при едновременното приложение на тези лекарства. Въпреки това, необходимото количество увеличение на дневната доза хлорохин/хидроксихлорохин за компенсиране на това лекарствено взаимодействие, не е определено. Индукторите на CYP3A (например карбамазепин, окскарбазепин, есликарбазепин, ценобамат, фенobarбитал, фенитоин, топирамат) също могат да намалят серумните нива на лопинавир. Едновременното приложение на софосбувир с карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал или окскарбазепин се очаква да намали серумната концентрация на софосбувир (3).

4. *Взаимодействия, водещи до повишени плазмени нива на други лекарства* – Едновременното приложение на хид-

роксихлорохин с умерени и силни инхибитори на CYP2C8 и CYP3A4 (като канабидиол) може да доведе до повишени плазмени концентрации на хидроксихлорохин. Перампанел е слаб инхибитор на CYP2C8 и CYP3A4 (3).

5. *Обсъжда се и важността на неблагоприятните ефекти и други усложнения.* Много от терапиите, които в момента се използват за лечение на COVID-19, както и част от АЕМ, имат значителни неблагоприятни сърдечно-съдови ефекти (27, 15, 8, 17, 29). От друга страна COVID-19 може да причини системно възпаление, водещо до дисфункция на много органи. Синдромът на остър респираторен дистрес и дихателна недостатъчност, остро сърдечно увреждане и сърдечната недостатъчност са най-честите критични усложнения по време на обостряне на COVID-19 (6).

В тези случаи авторите подчертават ролята на лекуващия лекар, който трябва да отчита всички потенциални лекарствени взаимодействия, нежелани ефекти и усложнения, свързани с АЕМ и/или анти-COVID лечението. При тези пациенти терапевтичният лекарствен мониторинг може да предостави ценна информация за необходимостта от коригиране на лекарствения режим. Може да се наложи внимателно наблюдение на пациента, за да се гарантира ефикасността и ограничаване на токсичността на терапевтичните интервенции. Не на последно място действията за минимизиране на сърдечно-съдовите рискове (напр. аритмия) при тези обстоятелства могат да включват (29, 9): електрокардиографски (ЕКГ)/мониторинг на QT интервала; корекция на електролитен дисбаланс преди прилагане на лекарства, особено корекция на хипокалиемия до нива $> 4,5 \text{ mEq/L}$ и хипомагниемия до нива $> 2,2 \text{ mg/dL}$; по възможност избягване на други лекарства, които могат да причинят удължаване на QT интервала или с допълнителни неблагоприятни сърдечно-съдови ефекти (напр. антиеметици като ондансетрон, инхибитори на протонната помпа и някои анестетици). При пациенти с по-тежко протичане на COVID-19 инфекцията и лекувани с лакозамид трябва да бъдат наблюдавани за значителна брадикардия и в тези случаи да се проведе незабавно лечение с изопроterenол или атропин и, при необходимост, поставяне на външен пейсмейкър (3).

По отношение на пациенти с терапевтично резистентни пристъпи, при значителни лекарствени взаимодействия и/или нежелани реакции, свързани с АЕМ, може да се наложи замяна с по-безопасен АЕМ. При тези обстоятелства е важно да се има предвид, че променената физиология при критично болни пациенти, както и фармакологичните и нефармакологичните интервенции при пациенти с COVID-19, могат да доведат до терапевтичен неуспех или токсичност на някои АЕМ (11). При пациенти с тежък ход на инфекциозното заболяване се предпочита приложение на интравенозна форма на медикаментите. Тъй като тези пациенти страдат от тежки респираторни и/или сърдечни проблеми, трябва да се избягват лекарства със значителни респираторни/сърдечни неблагоприятни ефекти. В такива случаи леветирацетам и бриварацетам

така могат да бъдат безопасен избор на лечение. Бриварацетам може да се прилага 25 до 100 mg два пъти дневно (50-200 mg/ден). Препоръчва се коригиране на дозата на всички етапи на чернодробно увреждане (5). Леветирацетам може да се прилага 30 до 60 mg/kg интравенозно натоварваща доза за 10 минути и след това 1000-3000 mg дневно в 2 разделени дози. Необходима е и корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (36).

Качество на живот на пациенти с епилепсия по време на COVID-19 пандемията:

Не на последно място в литературата се обръща внимание на въздействието на *локдаун* върху качеството на живот по време на COVID-19 пандемията. Sahin S. et al. са проучили този проблем по отношение на пациенти с хронични неврологични заболявания (ХНЗ), в това число и епилепсия. Според тях пандемията и *локдаун* периодът могат да предизвикат влошаване на качеството на живот, прекъсване на лечението и посттравматично стресово разстройство при ХНЗ. Включените в тази група са пациенти с болест на Паркинсон, главоболие, множествена склероза, епилепсия, полиневропатия и мозъчно-съдова болест (30). Според препоръките на Международния консенсус за лечение на пациентите с епилепсия, доколкото е възможно, трябва да се избягват болници, в които има риск от предаване на COVID-19 инфекцията, продължаване на лечението в домашни условия, редовно осигуряване на лекарства и онлайн проследяващи програми (13, 1). В проучването си авторите установяват, че от пациентите с ХНЗ най-нисък процент прекъснали лечението си са именно пациентите с епилепсия. От друга страна, е установено, че възможността за контакт с COVID-19 пациенти, риск от заразяване и произтичащите от това нива на стрес, е най-голяма при пациентите с епилепсия. Това се дължи на факта, че по-младата възрастова група на популацията пациенти с епилепсия, са по-малко подвластни на ограничителните мерки по време на *локдаун* (30).

В друго подобно проучване на Adan G.H. et al., епилепсията е използвана като модел на ХНЗ за характеризиране на въздействието на COVID-19 пандемията върху организацията на предоставените здравни грижи. Авторите предлагат стратегии на здравните системи за подобрена ефективност. При отмяна на амбулаторните прегледи лице в лице телемедицината е удачен метод за улесняване дистанционните консултации при пациентите в клиниките по епилепсия (1). Авторите считат, че пациентите с дебют на епилепсия ще се нуждаят от рационализирани пътища на изследване, докато тези с хронично протичане на заболяването е необходимо да имат надеждни алтернативни пътища за достъп до клинични грижи. В същото време невролозите трябва да подкрепят спешните медицински звена със съвети за подходящо лечение на гърчови състояния и други остри неврологични прояви (1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Промени в клиничната практика по време на пандемията помагат за гъвкави и иновативни клинични грижи в полза на

пациентите с епилепсия и други хронични заболявания. Основните услуги за пациентите с епилепсия, които не са осъществени за този период, включително неврохирургично лечение и стационарно видео-ЕЕГ изследване, трябва постепенно да бъдат възстановявани. Наследството от кризата COVID-19 е нова конфигурация на услугите, която ще продължи и след пандемията и ще доведе до подобрене на ефективността, удобството, и намалено въздействие върху околната среда. Във време на несъмнено повишена тревожност поради страхове от доставката на лекарства или от трудностите на изолацията при епилептично болните, е важно да чувстват подкрепа и увереност, че въпреки фокуса на здравните услуги върху борбата с COVID-19, те няма да бъдат забравени от своите клиницисти (1).

КНИГОПИС

- Adan, G.H., Mitchell, J.W., Marson, T. Epilepsy care in the COVID-19 era. *Clin Med.*, 2020, 20, 4, 104-106.
- Andersen, M.L., Tufik, S., Colombo, A.L., Cavaleiro, E.A., Cysneiros, R.M., Scorza, F.A. Sudden unexpected death in children with epilepsy: the many faces of fungal pathogenicity. *Med Hypotheses.*, 2012, 79, 127-128.
- Asadi-Pooya, A. A., Attar, A., Moghadami, M. et al., Management of COVID-19 in people with epilepsy: drug considerations, *Neurological Sciences*, 2020, 41, 2005-2011.
- Baig, A.M., Khaleeq, A., Ali, U., Syeda, H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.*, 2020, 11, 7, 995-998.
- Brigo, F., Lattanzi, S., Nardone, R., Trinka, E. Intravenous brivaracetam in the treatment of status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs*, 2019, 33, 771-781.
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, 2020, 368, 1091.
- Crepin, S., Godet, B., Chassain, B., Preux, P.M., Desport, J.C. Malnutrition and epilepsy: a two-way relationship. *Clin Nutr.*, 2009, 28, 219-225.
- Dhatt, M.S., Gomes, J.A., Reddy, C.P., Akhtar, M., Caracta, A.R., Lau, S.H., Damato, A.N. Effects of phenytoin on refractoriness and conduction in the human heart. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 1979, 1, 3-18.
- Drew, B.J., Ackerman, M.J., Funk, M., Gibler, W.B., et al., Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.*, 2010, 55, 934-947.
- Espinosa-Jovel, C., Toledano, R., Aledo-Serrano, Á., García-Morales, I., Gil-Nagel, A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure*, 2018, 56, 67-72.
- Farrokh, S., Tahsili-Fahadan, P., Ritzl, E.K., et al. Antiepileptic drugs in critically ill patients. *Crit Care.* 2018, 22, 153.
- Fonseca, E., Quintana, M., Lallana, S., et al. Epilepsy in time of COVID-19: A survey-based study, *Acta Neurol Scand.*, 2020, 142, 545-554.
- French, J.A., Brodie, M.J., Caraballo, R., et al. Keeping people with epilepsy safe during the COVID-19 pandemic. *Neurology*, 2020, 94, 23, 1032-1037.
- Hao, X., Zhou, D., Li, Z., et al. Severe psychological distress among epilepsy patients during the COVID-19 outbreak in southwest China. *Epilepsia*, 2020, 61, 1166-1173.
- Huang, C.W., Brown, S., Pillay, N., et al. Electroencephalographic and electrocardiographic effect of intravenous lacosamide in refractory focal epilepsy. *J Clin Neurophysiol.*, 2018, 35, 365-369.
- Jordan, R.E., Adab P., Cheng, K.K. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*, 2020, 368, 1198.
- Kenneback, G., Bergfeldt, L., Vallin, H., Tomson, T., Edhag, O. Electrophysiologic effects and clinical hazards of carbamazepine treatment for neurologic disorders in patients with abnormalities of the cardiac conduction system. *Am Heart J.*, 1991, 121, 1421-1429.
- Kissani, N., Lengané, Y.T.M., Patterson, V., et al. Telemedicine in epilepsy: how can we improve care, teaching, and awareness? *Epilepsy Behav.*, 2020, 103, 106854.
- Krijgh, E.J.C., Catsman-Berrevoets, C.E., Neuteboom, R.F. Early seizure freedom is a prognostic factor for survival in patients with West syndrome. *Neuropediatrics*, 2018, 49, 279-282.
- Kuroda, N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav.* 2020, 108, 107-122.
- Lai, S.L., Hsu, M.T., Chen, S.S. The impact of SARS on epilepsy: the experience of drug withdrawal in epileptic patients. *Seizure*, 2005, 14, 557-561.
- Li, Y.C., Bai, W.Z., Hashikawa, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.*, 2020, 92, 6, 552-555.
- Lu, L., Xiong, W., Liu, D., et al. New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Multicenter Study. *Epilepsia*, 2020, 61, 6, 49-53.
- Lu, Q., Shi, Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: what neonatologist need to know. *J Med Virol.*, 2020, 92, 6, 564-567.
- Miller, W.R., Von Gaudecker, J., Tanner, A., Buelow, J.M. Epilepsy self-management during a pandemic: Experiences of people with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2020, 111, 1-6.
- Moots, P.L., Maciunas, R.J., Eisert, D.R., Parker, R.A., Laporte, K., Khalil, B.A. The Course of Seizure Disorders in Patients with Malignant Gliomas. *Arch Neurol.*, 1995, 52, 7, 717-724.
- Nguyen, T., McNicholl, I., Custodio, J.M., Szwarcberg, J., Piotrkowsky, D. Drug interactions with cobicistat- or ritonavir-boosted Elvitegravir. *AIDS Rev.*, 2016, 18, 101-111.
- Perucca, E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.*, 2005, 61, 246-255.
- Roden, D.M., Harrington, R.A., Poppas, A., Russo, A.M. (2020) Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) treatment. *J Am Coll Cardiol.*, 2020, 26, 75, 20, 2623-2624.
- Sahin, S., Karsidag, S., Cinar, N., et al. The Impact of the COVID-19 Lockdown on the Quality of Life in Chronic Neurological Diseases: The Results of a COVQoL-CND Study, *Eur Neurol.*, 2021, 3, 1-10.
- Smith, P. Telephone review for people with epilepsy. *Pract Neurol.*, 2016, 16, 475-477.
- Steer, S., Pickrell, W.O., Kerr, M.P., Thomas, R.H. Epilepsy prevalence and socioeconomic deprivation in England. *Epilepsia*, 2014, 55, 10, 1634-1641.
- Sun, T., Guan, J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur J Neurol.*, *Eur J Neurol.*, 2020, 27, 9, 52.
- Sveinsson, O., Andersson, T., Mattsson, P., Carlsson, S., Tomson, T. Clinical risk factors in SUDEP: a nationwide population-based case-control study. *Neurology*, 2020, 94, 419-429.
- Tan, L., Sato, N., Shiraki, A., Yanagita, M., Yoshida, Y., Take-mura, Y. Everolimus delayed and suppressed cytomegalovirus DNA synthesis, spread of the infection, and alleviated cytomegalovirus infection. *Antiviral Res.*, 2019, 162, 30-38.
- Trinka, E., Kälviäinen, R. 25 years of advances in the definition,

- classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*, 2017, 44, 65-73.
37. Truog, R.D., Mitchell, C., Daley, G.Q. The toughest triage – allocating ventilators in a pandemic. *N Engl J Med.*, 2020, 382, 1973-1975.
 38. Van der Lee, M.J., Dawood, L., Hofstede, H.J., Graaff-Teulen, M.J., Ewijk-Beneken Kolmer, E., Caliskan-Yassen, N., Koopmans, P.P., Burger, D.M. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.*, 2006, 80, 159-168.
 39. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.*, 2020, 94, 91-95.
 40. Wang, J., Huff, K., McMasters, R., Cornford, M.E. Sudden unexpected death associated with HHV-6 in an adolescent with tuberculous sclerosis. *Pediatr Neurol.*, 1999, 21, 488-491.
 41. Wolfe, F., Caplan, L., Michaud, K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 628-634.
 42. Wu, Z., McGoogan, J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 2020, 323, 13, 1239-1242.

Адрес за кореспонденция:

А. Шопова

УМБАЛНП „Св.Наум“, ул. Любен Русев №1

София 1113, България

Тел.: 0887338186; e-mail: ani_veskova@abv.bg

ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСКЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ И ИНТРАКРАНИАЛНИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИ СТЕНОЗИ

М. Кръстева¹, Е. Василева^{1,2}

¹ Клиника по Неврология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

² Медицински факултет, Медицински университет – София

THERAPEUTIC APPROACH TO PATIENTS WITH ACUTE ISCHAEMIC STROKE AND INTRACRANIAL ATHEROSCLEROTIC STENOSES

M. Krasteva¹, E. Vassileva^{1,2}

¹ Clinic of Neurology, University Hospital Tsaritsa Yoanna – ISUL, Sofia

² Medical faculty, Medical University – Sofia

ABSTRACT

Intracranial atherosclerotic stenoses (ICAS) are one of the most common causes of ischaemic strokes worldwide. Current therapeutic approach concerning patients with acute ischaemic stroke and ICAS includes conservative medical treatment and control of vascular risk factors. Although endovascular therapy has also been proposed over the years, it hasn't been shown to be beneficial over conservative treatment. The aim of the current study is to present the early outcome among 98 patients with acute ischaemic stroke and intracranial stenosis, according to different therapeutic approach (intravenous thrombolysis, endovascular treatment or bridging-therapy).

РЕЗЮМЕ

Интракраниалните атеросклеротични стенози (ИКАС) са сред водещите причини за възникването на исхемичен мозъ-

чен инсулт (ИМИ) в световен мащаб. Съвременното терапевтично поведение при пациенти с остър исхемичен инсулт и интракраниални стенози се състои от медикаментозно лечение и стриктен контрол на съдовите рискови фактори. Въпреки че ендоваскуларната терапия е обект на редица проучвания в последните години, тя все още не е доказала своето предимство пред консервативното поведение. В настоящото проучване представяме ранния изход от исхемичен инсулт при 98 пациенти с интракраниални стенози, в зависимост от приложения терапевтичен подход (интравенозна тромболиза, ендоваскуларно лечение или комбинирано лечение).

ВЪВЕДЕНИЕ

Интракраниалните атеросклеротични стенози са водеща причина за възникването на исхемичен инсулт (10, 17, 18). Съвременното терапевтично поведение при пациенти с остър инсулт и симптоматични интракраниални стенози включва консервативно медикаментозно лечение и оптимален контрол на рисковите фактори за мозъчносъдова болест (МСБ). Ендоваскуларната терапия е обект на редица проучвания с противоречиви резултати, но все още не е доказала своето предимство пред консервативното лечение. В миналото са провеждани неврохирургични интервенции, които отдавна са отхвърлени поради високия риск от периперативни усложнения.

МЕТОДИ

Настоящото проучване включва 98 пациенти със симптоматични интракраниални стенози, хоспитализирани по повод остър исхемичен мозъчен инсулт в Клиника по неврология на Университетска болница Inselspital, Берн, Швейцария в периода от 1-ви февруари 2015 год. до 30-ти септември 2018 год. От всички включени в изследването пациенти, 57 (58.2%) са мъже, а 41 (41.8%) – жени. Средната възраст на целия контингент е 69.3 год.

РЕЗУЛТАТИ

Включените в проучването пациенти със симптоматични интракраниални стенози разпределихме в три групи спрямо приложения терапевтичен метод:

- Първата група включва 42 (42.8%) пациенти, при които е проведена само интравенозна тромболиза (ИВТ),
- втората група включва 4 (4.1%) пациенти, при които е приложена само ендоваскуларна терапия (ЕВТ).
- Най-многобройна е третата група, обхващаща 52 (53.1%) пациенти, при които първоначално е проведена ИВТ, последвана от ЕВТ (т.нар. bridging therapy, фиг. 1)



Фиг. 1: Терапевтично поведение при пациенти със симптоматични ИКАС.

При общо 56 пациенти е проведена ендоваскуларна терапия, като при 47 от пациентите е приложена интраартериална тромболиза, а само при 9 от тях е поставен стент (Wingspan™) на интракраниална артерия. В резултат от проведеното ендоваскуларно лечение успешна реканализация на стенотичната оклузия е постигната при 43 (76.8%) от пациентите. При 21 пациенти е постигната пълна реканализация с максимален ангиографски резултат (TICI 3), а при 22 пациенти – непълна реканализация с възстановяване на кръвотока с повече от 50%, съответстваща на ангиографски резултат TICI 2b. При останалите 13 (23.2%) пациенти реперфузионната терапия не е постигнала успех (фиг. 2).

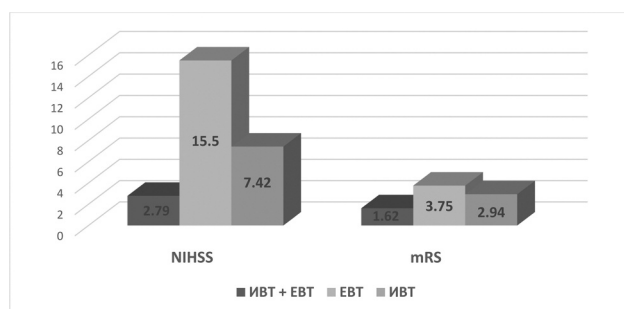


Фиг. 2: Разпределение на пациентите според ангиографския резултат от проведеното ендоваскуларно лечение.

Всички пациенти, независимо от избора на терапевтичен подход, са приемали двойна антитромботична терапия с Аспирин 100 mg и Клопидогрел 75 mg в продължение на 90 дни след исхемичния инцидент, след което продължавали приема само на един от двата антиагреганта, както и на статин във висока доза – Аторвастатин 80 mg/дн. При всички пациенти е осъществен стриктен контрол на рискови фактори за МСБ.

При всички включени в изследването пациенти е направена оценка на тежестта на неврологичния дефицит 24 часа след възникването на острия исхемичен инсулт и 3 месеца по-късно.

Най-лек неврологичен дефицит, 24 часа след възникването на острия исхемичен инсулт, се установява при пациентите, при които е проведена комбинирана терапия от интравенозна тромболиза и ендоваскуларна терапия (ИВТ+ЕВТ) – NIHSS=2.79, а най-тежък – при пациентите, при които е проведено само ендоваскуларно лечение – NIHSS=15.50 ($p<0.05$). При пациентите със симптоматични интракраниални стенози, при които е приложена само интравенозна тромболиза, средният остатъчен дефицит е значителен – NIHSS= 7.42 (фиг. 3). Различава се и функционалният капацитет, като той е най-нисък в групата с ендоваскуларна терапия – (mRS = 3.75), а най-висок отново в групата с комбинирано лечение (ИВТ+ЕВТ) – mRS = 1.62 (фиг. 3, табл. 1).

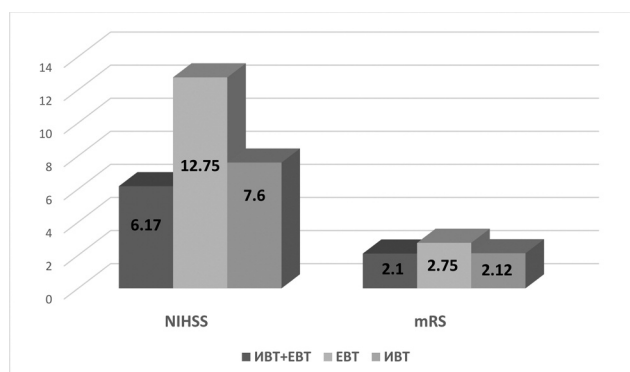


Фиг. 3: Разпределение според вида на проведеното лечение и тежестта на неврологичния дефицит 24 часа след острия исхемичен инсулт.

Статистическият анализ на получените данни установява сигнификантни различия по отношение на тежестта на неврологичната симптоматика и функционалното възстановяване в зависимост от приложения терапевтичен метод и след 3-месечното клинично проследяване (фиг. 4).

Таблица 1: Сравнителен анализ на приложените видове терапия според неврологичния дефицит, оценен 24 часа и 3 месеца след острия исхемичен инсулт.

Време на изследване	Вид терапия	NIHSS			mRS		
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD
24-ти час след инсулта	ИВТ+ЕВТ	44	2.79	4.15	44	1.62	1.03
	ЕВТ	4	15.50	17.84	4	3.75	1.71
	ИВТ	50	7.42	6.59	50	2.94	1.19
3-ти месец след инсулта	ИВТ+ЕВТ	35	6.17	11.04	35	2.10	1.68
	ЕВТ	4	12.75	19.62	4	2.75	2.36
	ИВТ	49	7.60	12.26	49	2.12	1.75



Фиг. 4: Оценка на неврологичния дефицит и функционалната активност, оценени 3 месеца след острия исхемичен инсулт.

ОБСЪЖДАНЕ

В последните години се наблюдава засилен интерес към ендоваскуларното лечение при пациенти със симптоматични интракраниални стенози, с оглед установената висока честота на повторни исхемични инциденти, въпреки оптималната консервативна терапия (8, 11, 15).

Според нашите резултати, успешна реканализация на стенотичната интракраниална артерия след приложена ендоваскуларна терапия е постигната в 76.8% от пациентите. Тези данни са в подкрепа на резултатите от редица проучвания. Kang и сътр., демонстрират максимален ангиографски резултат (TICI3) при 95% от всички лекувани ендоваскуларно пациенти (133/140) (13), според Baek и сътр. – при повече от 80% от пациентите е достигнат максимален ангиографски резултат (TICI3) – 45/56 (80.4%) (4).

Първите големи рандомизирани проучвания, които сравняват ендоваскуларното и консервативното лечение при пациенти със симптоматични ИКАС – SAMMPRIS (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis) и VISSIT (Vittese Intracranial Stent Study for Ischaemic stroke Therapy) – демонстрират незадоволителни резултати при провеждане на интервенционално лечение. Целта на проучването SAMMPRIS е установяване на честотата на мозъчните инсулти и съдовите инциденти с ле-

тален изход в първите 30 дни след възникването на ИМИ или след извършване на процедурата, както и между тридесет и първия ден и края на периода на проследяване. Изследвана е и честотата на симптоматичните паренхимни, интравентрикулни, субарахноидни мозъчни хеморагии в първите 30 дни след ендоваскуларната процедура. Проучването е прекратено по-рано от предвиденото поради сигнификантно по-високата честота на мозъчни инсулти и фатални съдови инциденти в групата на стентирани пациенти (общо 30 мозъчни инсулти – 19 (10.2%) – исхемични и 11 (4.5%) – хеморагични, от които 5 (2.2%) завършват с летален изход) в сравнение с групата, провеждаща консервативно лечение (5.8%; $p=0.002$). В периода на проследяване също са наблюдавани повече нови мозъчни инсулти в групата, при която е проведено ендоваскуларно лечение. В същото проучване е доказано и предимството на консервативното лечение – през първата и втората година вероятността за възникването на мозъчен инсулт (исхемичен или хеморагичен) е по-ниска сред консервативно лекуваните пациенти, в сравнение с групата, лекувана ендоваскуларно (6, 7).

Подобни резултати демонстрира и другото голямо рандомизирано проучване VISSIT ($n=112$, период на проследяване 1 година). Първичната цел на проучването е установяване честотата на повторните ИМИ и ТИА в басейна на стенотичната артерия в период от 12 месеца след рандомизацията. Подобно на SAMMPRIS, то също е преустановено по-рано от предвиденото поради по-високия дял усложнения сред пациентите, лекувани ендоваскуларно. (19).

Резултатите от проучванията SAMMPRIS и VISSIT са обект на дискусия в световната литература. На първо място е посочен неоптималният опит на специалистите, извършили ендоваскуларните процедури. На второ място е отбелязано, че около една трета (35.3%) от пациентите, лекувани ендоваскуларно, не са приемали първоначална анти тромботична терапия. Липсата на първоначално проведено консервативно лечение е в противоречие с изискванията на FDA за приложение на Wingspan, според които стентът се прилага само при пациенти, преживяли най-малко два исхемични инсулти, свързани с $\geq 50\%$ ИКАС въпреки приема на анти тромботична терапия (5). Освен това, при повечето пациенти периодът между

съдовия инцидент и ендоваскуларната процедура е средно 7 дни (между 4 и 16 дни), т.е. в острата или подострата фаза на мозъчната исхемия, в която атеросклеротичната плака е все изключително нестабилна. От една страна, нестабилните атеросклеротични плаки, както и самият стент могат да причинят оклузия на малки перфориращи артерии, а от друга – плаките се превръщат в източник на тромбемболи, причиняващи артерио-артериални емболични инсулти (2, 9, 16).

По отношение на ендоваскуларното лечение в българския национален консенсус не се препоръчва ендартеректомия, ангиопластика и стентирание при пациенти със стенози на големи интракраниални артерии 50-99% (клас III, ниво B), както и не се препоръчва стентирание с Wingspan стентовата система при асимптомни пациенти с тежки (70-99%) стенози на големи интракраниални артерии (клас IIb, ниво C). Ползата от поставяне на други стентови системи и ангиопластика е дискусабилна, дори при прогресия на клиничните симптоми (клас IIb, ниво C) (1). Според американските гайдлайни приложението на Wingspan стентовата система също не е препоръчително при пациенти с високостепенни (70-99%) ИКАС, дори при пациенти с исхемични цереброваскуларни инциденти по време на прием на оптимална антитромботична терапия (Клас III, Ниво B) (14). За разлика от тях обаче в някои европейски страни приложението на ендоваскуларно лечение е допустимо при пациенти с рецидивиращи исхемични инсулти въпреки агресивната антитромботична терапия (12).

За разлика от резултатите от публикуваните до момента проучвания, първоначалните анализи на все още незавършеното проспективно мултицентрово американско проучване **WEAVE** (Wingspan stEnt system postmArket surVEillance) демонстрират благоприятен изход при пациентите, при които е проведено ендоваскуларно лечение. Проучването включва 152 пациенти с високостепенни интракраниални стенози (>70%), преживяли най-малко два исхемични мозъчни инсулта, единият от които е реализиран на фона на оптимална консервативна терапия. Ендоваскуларната процедура се извършва най-рано на 8-мия ден след исхемичния инцидент. Първоначалните анализи на авторите установяват периинтервенционен мозъчен инсулт (хеморагичен и/или исхемичен) и летален изход едва при 2.6% от включените пациенти. Окончателните резултати се очаква да бъдат публикувани през 2022 год. (3).

Показаните от нас и от други съвременни проучвания положителни резултати от провеждането на ендоваскуларна терапия могат да се обяснят с подобрената селекция на пациентите. Пациентите, при които се постига успешна реканализация, са с умерени и/или високостепенни ИКАС (>50%) и първоначално провеждат оптимална антитромботична терапия. Освен това, процедурата не се извършва в острата фаза на мозъчната исхемия поради нестабилността на атеросклеротичната плака. Натрупаният опит на неврорадиолозите и подобрената структура на прилаганите стент-системи също има значение за подобрените резултати.

Антитромботичната терапия стои на първо място в лечението на пациенти с ИКАС. Според българския национален

консенсус за лечение на мозъчносъдови заболявания при пациенти с високостепенни стенози на големи интракраниални артерии (70-99%), през първите 30 дни след исхемичния инсулт освен приема на Аспирин се добавя и Клопидогрел 75 мг/дн. за период от 90 дни (клас IIb, ниво B), докато при пациенти с умерена 50-60% стеноза на големи интракраниални артерии се прилага само Аспирин 325 мг дневно (клас I, ниво A) (1). В американските гайдлайни на American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) също е приет консервативният терапевтичен подход, включващ вторична профилактика с Аспирин 325 мг/дн. при пациенти с ИКАС $\geq 50\%$ (Клас I; Ниво B). При пациенти с високостепенни интракраниални стенози ($\geq 70\%$) се препоръчва съчетанието на Клопидогрел 75 мг/дн. и Аспирин 100 мг/дн. за 90 дни (Клас IIb; Ниво B) (14). Всички включени в нашето проучване пациенти са приемали двойна антиагрегантна терапия и статин във висока доза.

В заключение, индивидуалният подход има ключово значение при избора на терапевтично поведение при пациентите с исхемичен инсулт и ИКАС. Консервативната медикаментозна терапия и оптималният контрол на рисковите фактори за МСБ са доказали своята висока ефективност за снижаване риска от повторни исхемични инциденти. От друга страна, поради високата честота на повторни исхемични инциденти въпреки приложението на консервативно лечение, са необходими повече рандомизирани проучвания за ролята на ендоваскуларното при тези пациенти.

КНИГОПИС

1. Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчносъдовите заболявания. Под редакцията на Акад. проф. д-р Ив. Миланов и проф. д-р П. Стаменова. Българска неврология, 2020. [Natsionalen konsensus za profilaktika, diagnoza i lechenie na mozachnosadovite zabolqvania. Milanov, I., Stamenova, P. Balgarska nevrolgia, 2020.]
2. Abou-Chebl, A., Steinmetz, H. Critique of "Stenting Versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis" by Chimowitz et al in the New England Journal of Medicine. Stroke, 2012, 43, 616-620.
3. Alexander, M.J., Zauner, A., Chaloupka, J.C., Baxter, B., Callison, R.C., Gupta, R., Song, S.S., Yu, W., WEAVE Trial Sites and Interventionalists. WEAVE Trial: Final Results in 152 On-Label Patients. Stroke. 2019, 50, 4, 889-894.
4. Baek, J.H., Kim, B.M., Heo, J.H., Kim, D.J., Nam, H.S., Kim, Y.D. Outcomes of Endovascular Treatment for Acute Intracranial Atherosclerosis-Related Large Vessel Occlusion. Stroke, 2018, 49, 11, 2699-2705.
5. Bose, A., Hartmann, M., Henkes, H., Liu, H.M., Teng, M.M., Szikora, I., et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. Stroke, 2007, 38, 1531-1537.
6. Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Derdeyn, C.P., Turan, T.N., Fiorella, D., Lane, B.F., et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med, 2011, 365, 993-1003.
7. Derdeyn, C.P., Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients

- with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*, 2014, 383, 331-341.
8. Fiorella, D. Endovascular Treatment of Intracranial Stenosis. *World Neurosurgery*, 2011, 76, 6, 66-70.
 9. Fiorella, D., Derdeyn, C.P., Lynn, M.J., Barnwell, S.L., Hoh, B.L., Levy, E.I., et al. Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS). *Stroke*, 2012, 43, 2682-2688.
 10. Holmstedt, C.A., Turan, T.N., Chimowitz, M.I. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*, 2013, 12, 11, 1106-1114.
 11. Jafari, M., Nguyen, T.N., Ortega-Gutierrez, S., Hussain, M.S., Hassan, A.E., Ikram, A., Elias, J.K., Rodriguez, G.J., Divani, A.A. Current Advances in Endovascular Treatment of Intracranial Atherosclerotic Disease and Future Prospective. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30, 3, 105556.
 12. Jung, S., Mattle, H., Horvath, T., Seiffge, D., Heldner, M., Arnold, M., Stroke Guidelines of the Bern Stroke Network, 2021, 7, 18-19.
 13. Kang, D., Yoon, W., Kim, S. K., Baek, B. H., Lee, Y. Y., Kim, Y., Kim, Y., Hwang, Y., Kim, J., & Park, M. S. Endovascular treatment for emergent large vessel occlusion due to severe intracranial atherosclerotic stenosis. *Journal of Neurosurgery JNS*, 2019, 130, 6, 1949-1956.
 14. Kernan, W.N., et al. 2014 AHA/ASA Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45, 2160-2236.
 15. Kim, D.J. Intracranial Stenting; the Current Landscape. *Neurointervention*. 2021, 16, 1, 2-5.
 16. Lutsep, H.L., Lynn, M.J., Cotsonis, G.A., Derdeyn, C.P., Turan, T.N., Fiorella, D., et al. Does SAMMPRIS Support Stenting Over Medical Therapy for Subpopulations of Patients with Intracranial Arterial Stenosis? *Stroke*, 2015, 46, 11, 3282-3284.
 17. Qureshi, A.I., Caplan, L.R. Intracranial atherosclerosis. *Lancet*, 2014, 383, 984-999.
 18. Wong, K.S., et al. Prevalence of symptomatic intracranial atherosclerosis in high-risk patients. *Neurology*, 2007, 68, 2035-2038.
 19. Zaidat, O.O., Fitzsimmons, B.F., Woodward, B.K., et al., Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA*, 2015, 313, 1240-1248.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Марина Кръстева, дм

София, 1508, ул. Бяло море 8

УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Клиника по неврология

e-mail: marinapk64@gmail.com

тел.: +359 2 9432 168

Correspondence address:

Marina Krasteva, MD, PhD

University hospital Tsaritsa Yoanna – ISUL

Clinic of neurology

e-mail: marinapk64@gmail.com

tel.: +359 2 9432 168

ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ В „СВЕТА АННА“ СОФИЯ – РЕЗУЛТАТИ ОТ МЕЖДУНАРОДНИЯ РЕГИСТЪР НА ЕВРОПЕЙСКАТА ОРГАНИЗАЦИЯ ПО ИНСУЛТИ RESQ

Д. Калпачка, Т. Сакеларова, Р. Калпачки

Клиника Нервни болести, УМБАЛ „Света Анна“

INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE – TO TREAT MORE AND BETTER!

D. Kalpachka, T. Sakelarova, R. Kalpachki

University Hospital “St. Anna”, Department of Neurology

ABSTRACT

Intravenous thrombolysis is the only evidence based effective treatment for ischemic stroke. There is an unrealized potential for increasing the rate of stroke patients undergoing specific treatment in Bulgaria and some other European countries. But efforts in this direction should not confuse the outcome of the applied therapy.

Qualitative indicators such as door-to-needle time and the degree of functional independence of the patients after thrombolysis should be subject to regulated analysis to ensure that specific treatment is available and effective for patients with acute stroke.

KEY WORDS: effective, outcome, stroke, thrombolysis

РЕЗЮМЕ

Интравенозната тромболиза е единственото доказано ефективно лечение на исхемичния инсулт. Все още и у нас, и в други европейски страни, има нереализиран потенциал за повишаване броя на болните с инсулт, подложени на специфично лечение. Но насочването на усилията в тази посока не бива да опорочава резултата от прилаганата терапия. Качествени показатели като време „врата-игла“ и степен на функцио-

нална независимост на болните след тромбоза трябва да са обект на регулярен анализ, за да е сигурно, че специфичното лечение ще е достатъчно достъпно и ефективно за пациентите с остър инсулт.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ефективност, инсулт, резултати, тромбоза

ВЪВЕДЕНИЕ:

Интравенозната тромбоза като лечение на острия исхемичен инсулт доказано намалява смъртността и инвалидизацията (12). Все още действителните нива на тромбоза са ниски в редица европейски страни (11). Ако се избегне закъснението, до 24% от пациентите с инсулт могат да отговорят на условията за тромбоза (1). В много области, особено хирургичните специалности, има доказана връзка между броя на преминалите пациенти и ефективността на лечението (5, 4). Някои проучвания предполагат положителна зависимост между броя на тромбозирани болни и постигнатите от центровете резултати (6, 10, 8). Според други, такава връзка няма (9, 3) или я поставят под съмнение, тъй като не установяват механизъм, по който по-големият брой случаи води до по-добри резултати в специфичното лечение на исхемичните инсулти (7, 2). Едно възможно обяснение на това, че по-големият брой тромбоза в един център води до по-добри качествени показатели е, че се подобряват логистичните процеси, което съкращава времеви интервали, имащи ключово значение за крайните резултати (11).

ЦЕЛИ:

Последните 5 години Клиниката по нервни болести в УМБАЛ „Света Анна“ стана водещ център за лечение на исхемични инсулти като данните показват трайна тенденция за повишаване както на абсолютния брой, така и на относителния дял на реализираните тромбоза, достигайки 279 случая (26% от всички преминали исхемични инсулти) през 2021 г. въпреки пандемичните условия. Стъпвайки на тази основа поставихме и въпроса за ролята на тези количествени показатели за качеството на реализираните резултати през годините.

МЕТОДИ:

В началото на 2017 г. екипът ни се присъедини към един от водещите международни регистри за качество на грижите при пациентите с инсулт RES-Q (Registry of Stroke Care Quality), част от инициативата на Европейската организация за инсулт ESO (European Stroke Organisation) с основна цел подобряване и ускоряване на предоставяното лечение. Регулярно се въвежда анонимна информация за преминалите пациенти с инсулт – демографски и клинични данни, времеви показатели и терапевтични решения. Регистърът предоставя тримесечни, шестмесечни и годишни доклади с резултати за редица качествени показатели, съответстващи на центровете и страните като цяло, което дава възможност за проследяването им в динамика и в контекста на актуалната здравна среда.

Анализирали сме данните на инсултния център в УМБАЛ

„Света Анна“ на фона на осреднените за страната като брой пациенти с инсулт, дял на интравенозните тромбоза и ендоваскуларно лекуваните случаи, разпределение по пол, средна възраст, вид и тежест на инсульта, време „врата-игла“ и „врата-пункция“, скрининг за дисфагия, функционална независимост на болните при изписване, приложение на хипотензивна, антиагрегантна и антикоагулантна терапия.

РЕЗУЛТАТИ:

През периода 2017-2021 г. се наблюдава твърде бавен, макар и устойчив ръст на абсолютния брой и относителния дял на тромбоза в страната ни. По отношение на броя болници, предоставящи специфично лечение при инсулт, през 2017-2019 г. той се удвоява, но през 2020-2021 г. се връща към почти първоначалната си стойност. Вероятно значение за това имат и фактори, свързани с условията на пандемия – извънреден натиск върху болничните заведения и реорганизацията на здравните грижи (табл. 1). Ковид 19 увеличи натоварването в спешните центрове, понижи общия брой на диагностицирани болни с инсулт (за съжаление се увеличи броя на тези, непотърсили медицинска помощ поради страх от заразяване или затруднен достъп до компетентна неврологична консултация). Понижи се броя на болните, пристигнали в терапевтичен прозорец, съответно подходящи за специфично лечение, както и се повиши дяла на тежките инсулти, смъртността и честотата на усложненията, средния болничен престой на болните с инсулт.

За същия период 2017-2021 г. абсолютният брой на тромбозите и относителния им дял в инсултния център на УМБАЛ „Света Анна“ значително нарастна от 140 (9.6%) на 279 (26%) (Табл. 2). За 2020 г. и 2021 г. през Клиниката ни са преминали по 2% от инсултите в България, но са осъществени съответно 30% и 35% от тромбозите в страната.

Времето „врата-игла“ е основен предиктор за ефективност на специфичното лечение, пряко свързан с най-важния качествен показател – функционалната независимост на пациентите при изписване и на третия месец след това, оценени чрез стандартизираната модифицирана скала на Ранкин (mRS). Въпреки няколко вълни на пикова заболяемост от Ковид 19 през 2020-2021 г. и извънредната натовареност на спешния център на УМБАЛ „Света Анна“ с инфекциозно болни, времето „врата-игла“ остана под 60 минути при 89% от проведените интравенозни тромбоза, като при 42% този показател е под 30 минути (Табл. 3). На практика функционално независими пациенти с mRS 0-2 при изписването са 48.5% от всички, лекувани с тромбоза за 2018-2019 г. и 54% за 2020-2021 г., което означава висока ефективност при половината от проведените тромбоза както преди, така и по време на пандемията (Табл. 4).

За периода 2017-2021 г. екипът ни подаде данните за над 5000 пациента в регистъра ResQ. Анализът от последния триместър за 2021 г. показва 86.8% исхемични инсулти, 12.4% случая на интрацеребрална хеморагия и 0.9% субарахноидна хеморагия. Средно време „врата-игла“ 30 минути, като в 98% времето е под 60 минути, а в 87% е под 45 минути. Средното

време „врата-пункция” при ендоваскуларното лечение е 76 минути. Рекализационни процедури са проведени при 32% от исхемичните инсулти. При 99% от болните са предписани хипотензивни медикаменти, при 65% – статини, при 98% от тези без предсърдно мъждене – антиагреганти, а при 98% от тези с предсърдно мъждене – антикоагуланти. При 97% компютърната томография е проведена още през първия час на постъпването в спешното отделение, а при 92.7% – скрининг за гълтателни нарушения.

Трябва да се отбележи, че за тези 5 години екипът ни е провел над 1300 интравенозни тромболизи, което ни предложи множество предизвикателства – приложихме рекомбинантен тъканен плазминогенов активатор при серия от болни на лечение с Дабигатран (след първоначално приложение на антидот и веднага след това тромболиза по протокол), при пациент с доказана мозъчна аневризма и 2 месеца след краниотомия (съгласно препоръките на AHA), при серия от болни с терминална бъбречна недостатъчност и при бременна жена в 22 гестационна седмица.

ОБСЪЖДАНЕ:

Абсолютният брой и относителният дял на интравенозните тромболизи в инсултния център на УМБАЛ „Света Анна” се повиши значително и трайно през последните 5 години. Екипът ни придоби сериозен опит, равностоен на водещите европейски центрове, което се проследява и оценява регулярно чрез участието ни в международния регистър ResQ. Качествените показатели като време „врата-игла” и степен на функционална независимост показват добра ефективност на прилаганото лечение. Стройната вътрешна организация, регулярните обучителни практики, интердисциплинарния подход, въвеждането на „Код инсулт” и печат „Тромболиза” са от съществено значение за добрите резултати, но и големият брой тромболизи с придобиването на разнообразен опит и изработването на успешни терапевтични стратегии повишават качеството на предоставяното лечение. Бъдещото разширяване на регистрационните данни и индивидуализиране на подхода крие потенциал за по-нататъшно подобряване на грижите за болните с инсулт в България.

ПРИЛОЖЕНИЕ:

Табл. 1 Динамика на реализираните тромболизи в България за периода 2017-2021 г.

Година	Брой болници	Брой тромболизи (общо за страната)	Относителен дял на тромболизите (общо за страната)
2017	18	428	0.85%
2018	37	787	1.60%
2019	45	1177	2.28%
2020	35	994	2.34%
2021	20	901	2.28%

Табл. 2 Динамика на реализираните тромболизи в КНБ УМБАЛ „Света Анна” за периода 2017-2021 г.

Година	Брой инсулти	Брой тромболизи	Относителен дял на тромболизите
2017	1455	140	9.6%
2018	1526	234	15.3%
2019	1323	351	26%
2020	1050	301	28%
2021	1072	279	26%

Табл. 3 Динамика на времето „врата-игла” в КНБ УМБАЛ „Света Анна” за периода 2019-2021 г.

Година	Време „врата-игла” < 30 мин	Време „врата-игла” 30-60 мин
2019	33%	46%
2020	42%	45%
2021	42%	47%

Табл. 4 Функционална независимост на болните с тромболиза при изписване (mRS).

Период	mRS 0-2	mRS 3	mRS 4-5	mRS 6
2018-2019	48.5%	15%	21%	15.5
2020-2021	54%	12%	21%	13%

КНИГОПИС

- Boode, B., Welzen, V., Franke, C., van Oostenbrugge, R. Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Dis.* 2007, 23, 294-298.
- Christian, C.K., Gustafson, M.L., Betensky, R.A., Zinner, M.J. The volume-outcome relationship: don't believe everything you see. *World J Surg.* 2005, 29, 1241-1244.
- Fonarow, G.C., Smith, E.E., Reeves, M.J., Pan, W., Olson, D., Hernandez, A. F, Peterson, E.D., Schwamm, L.H. Hospital-level variation in mortality and rehospitalization for medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2011, 42, 159-66.
- Halm, E.A., Lee, C., Chassin, M.R. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med.* 2002, 137, 6, 511-520.
- Hannan, E.L., Wu, C., Ryan, T.J., Bennett, E., Culliford, A.T., Gold, P., Hartman, A., Isom, O.W., Jones, R.H., McNeil, B., Rose, E.A., Subramanian, V.A. Do hospitals and surgeons with higher coronary artery bypass graft surgery volumes still have lower risk-adjusted mortality rates? *Circulation.* 2003, 108, 7, 795-801.
- Heuschmann, P.U., Kolominsky-Rabas, P.L., Misselwitz, B., Hermanek, P., Leffmann, C., Janzen, R.W., Rother, J., Buecker-Nott, H.J., Berger, K. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med.* 2004, 164, 1761-1768.
- Murray, G.D., Teasdale, M. The relationship between volume and health outcomes—a review. *Scott Med J.* 2006, 51, 17-22.

8. Ogbu, U.C., Slobbe, L.C., Arah, O.A., de Bruin, A., Stronks, K., Westert, G.P. Hospital stroke volume and case-fatality revisited. *Med Care*. 2010, 48,2, 149-156.
9. Reed, S.D., Cramer, S.C., Blough, D.K., Meyer, K., Jarvik, J.G. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke*. 2001,32, 1832-1840.
10. Saposnik, G., Baibergenova, A., O'Donnell, M., Hill, M.D., Kapral, M.K., Hachinski, V. Hospital volume and stroke outcome: does it matter? *Neurology*. 2007, 69, 1142-1151.
11. Scherf, S., Limburg, M., Wimmers, R., Middelkoop, I., & Lingsma, H. (2016). Increase in national intravenous thrombolysis rates for ischaemic stroke between 2005 and 2012: is bigger better? *BMC neurology*, 16, 53.
12. Wardlaw, J.M., Del Zoppo, G., Yamaguchi, T., Berge, E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, 3.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Добринка Калпачка

Клиника Нервни болести,

УМБАЛ „Света Анна“, База Изток, ет. 7

ул. „Димитър Моллов“ 1, гр. София

e-mail: ina_kalpachka@abv.bg

РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОГНИТИВНИЯ СТАТУС ПРИ БОЛНИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА ЧРЕЗ BICAMS: КЪМ ВАЛИДИРАНЕ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ, ЧАСТ 1

М. Клисурски¹, В. Денева¹, Т. Кундурджиев²

¹ Acibadem Сити Клиник Сърдечносъдов център, София

² Биостатистика и медицинска информация, Катедра по социална медицина, Факултет по обществено здраве,
Медицински университет София

RESULTS OF BICAMS STUDY OF COGNITIVE STATUS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: TOWARDS VALIDATION OF THE BULGARIAN VERSION, PART 1

M. Klissurski¹, V. Deneva¹, T. Kundurzhiev²

¹ Acibadem City Clinic Cardiovascular Center, Sofia

² Biostatistics and Medical Informatics, Department of Occupational
Medicine, Faculty of Public Health, Medical University of Sofia

ABSTRACT

Background: There are international recommendations for validation of the neuropsychological battery BICAMS for evaluation of cognitive performance in multiple sclerosis (MS) for reliable use in every country. **Objective:** To validate BICAMS on a group of Bulgarian patients with MS and healthy controls (HC).

Methods: A total of 126 subjects, 60 MS patients (70% females), mean age 39 ±9.4 years, and 66 HCs, mean age 40.7 ±13.5 years, were examined. The mean duration of MS was 6.9 ±4.7 years, and 73.3% had relapsing-remitting MS. Education over 13 years had 70% of MS patients. Mean EDSS was 3.4 ±2. The BICAMS test with all three components SDMT, BVMT-R, and CVLT2 was performed in both groups.

A correlation has been performed and an association was stud-

ied between the form of MS, duration, the severity of disease, gender, age, education, as well as the velocity of walking in 25 feet. All three components of BICAMS, the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), the learning trials of the California Verbal Learning Test II (CVLT-II), and the Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R) were studied in both groups.

Results: The groups did not differ in age, gender or education. Mean SDMT values of MS 41.4 ±13.8 were significantly lower than those of HC (p=0.006); 26 ±6.5 (p=0.024) for BVMT-R; and 57.5 ±11.1 (p<0.001) for CVLT-II. The most abnormal records in MS, 28.3%, were found on performing SDMT, 13.3% on BVMT-R, and 25% on CVLT-II. There was a correlation between EDSS and cognitive impairment, mostly with SDMT (R= -0.627, p<0.001). Normative data for cognitive impairment were presented on the basis of regression analysis of HC. The estimated 5th percentile of three subtests compared to HC, showed abnormal deviation below, respectively raw data, 35 for SDMT, 19 for BVMT-R, and 51.4 for CVLT-II.

Conclusion: Our validation study results, similar to others, demonstrated that cognitive assessment in MS patients could be reliably performed in routine practice. Cognitive involvement in more than 38% of the patients was estimated. We confirm the established tendency that patients perform poorly on BICAMST in comparison with HC. With this first step towards BICAMS validation in Bulgaria, the clinical screening and follow-up of the cognitive disorders in MS would be improved, as well as the complex therapeutic approach and care for these patients.

KEY WORDS: cognitive assessment in multiple sclerosis, BICAMS, validation

РЕЗЮМЕ

Увод: Международните препоръки изискват скрининговият тест за клинична оценка на когнитивната при болни с множествена склероза (МС) – *Brief International Cognitive Assessment for MS* (BICAMS) – да бъде надеждно валидиран във всяка страна. Цел на настоящата публикация е да представим данните, насочено събрани от български пациенти с МС и здрави контроли (ЗК), с които да бъде осъществен процесът на валидиране на батерията за Република България.

Контингент и методики: Изследвани са общо 126 лица, средната възраст при МС е 39 ± 9.4 г., 18 мъже и 42 жени. Средната продължителност на заболяването е 6.9 ± 4.7 г. 73,3% са с РРМС. Образование над 13 години имат 70% от тях. Средният EDSS е 3.4 ± 2 . Контролната група обхваща 66 лица на средна възраст 40.7 ± 13.5 г. При двете групи е приложен стандартно тестът BICAMS (с трите компонента SDMT, BVMT-R и CVLT-II). Тестуваните пациенти с МС са били извън или най-малко 1 месец след лечение за пристъп.

Резултати: Двете групи имат несигнификантни различия по отношение на възрастта и пола, степента на образование. Средните показатели за SDMT при МС (41.4 ± 13.8) са сигнификантно по-ниски от тези на ЗК ($p=0.006$); за BVMT-R (зрително-пространствената памет) – 26 ± 6.5 ($p=0.024$); и за CVLT-II (слухово-вербалната памет) – 57.5 ± 11.1 ($p<0.001$). Засягането на болните с МС е най-голямо при изпълнение на SDMT – 28.3%, за BVMT-R е 13.3% и на CVLT-II е 25%. Установена е корелация между степента на дефицит по EDSS и когнитивните нарушения, най-изявена за SDMT ($R = -0.627$, $p<0.001$). Представени са норми за когнитивни нарушения на базата на регресионен анализ на ЗК. Определеният пети персентил за тестовете спрямо ЗК, показва патологично отклонение съответно под 35 за SDMT, 19 за BVMT-R и 51,4 за CVLT-II.

Заклучение: Аналогично на други изследвания, нашите резултати показват, че когнитивната оценка при МС може надеждно и бързо да се извършва с BICAMS. Демонстрира се засягане на когнитивните функции при над 38% от изследваните български пациенти. Потвърждава се установената тенденция, че болните изпълняват сигнификантно по-трудно SDMT, CVLT-II и BVMT-R в сравнение с контролите. Представените данни са първа стъпка за валидирането на тази методиката за България, която считаме, че ще подобри скрининга и проследяването на когнитивния статус на пациентите с МС и ще позволи оптимизиране на комплексното терапевтично поведение и грижа за тях.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: валидиране, BICAMS, когнитивна оценка при множествена склероза

УВОД

Установено е, че при голям процент от болните с множествена склероза (МС), в различните етапи на заболяването и при

различните му форми, могат да се наблюдават вариращи по степен когнитивни нарушения (3, 4, 6, 24, 26, 32, 8, 12, 34). Засягането на когнитивните функции е от особено значение и се отразява неблагоприятно както върху справянето на пациента с болестта, така и върху качеството му на живот чрез ограничение на работоспособността и социалните дейности (6, 19, 21, 24, 30, 33). Могат да бъдат засегнати почти всички домени на когнитивното функциониране и висшите корови функции, но най-често страдат оперативната памет, бързината на обработка на информация, езекутивните функции и вниманието. За оценка на когнитивните промени при МС са необходими специфични и целенасочени инструменти (12, 28, 30, 32), като доскоро най-използвани бяха тестове Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (13) и Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) (16, 29, 36, 37). Тяхното приложение е с доказана ефективност при изследване на когнитивните функции, но е ограничено поради нуждата от продължително време за изпълнение (1 час) и необходимостта от квалифициран персонал със специфични познания. Това прави тези тестове неудобни за широка и бърза употреба. Ето защо през 2012 г. експертна група от невролози и психолози, разработва бърз и леснодостъпен скринингов тест за клинична оценка на когнитивната, наречен Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) (10, 25). Той се състои от 3 компонента с доказани психометрични качества: Symbol Digit Modalities Test (SDMT, 35), California Verbal Learning Test (CVLT-II, 15) и Brief Visuo-Spatial Memory Test Revised (BVMT-R) (7). Така за значително по-кратко време спрямо предходните батерии, може да се оцени скоростта на обработка на информация, непосредствената вербална памет и непосредственото зрително припомняне. Тестът дава възможност и за лесно проследяване на динамиката в когнитивните нарушения при пациентите с МС.

Международните препоръки изискват валидиране на теста BICAMS там, където английският език не е водещ (10, 11, 25, 26). С настоящата статия се представят и анализират резултатите от изследване на група болни с МС и група от здрави контроли, при които е приложена батерията BICAMS на български език. Направена е корелация и са проследени зависимостите според формата на болестта, продължителността и тежестта на заболяването, пола и възрастта, скоростта на ходене. С валидирането на този тест за България ще се улесни скринирането и проследяването на когнитивните нарушения при пациентите с МС, ще се оптимизира терапевтичния подход и ще се увеличи качеството на медицинската грижа за тези пациенти у нас.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

В изследването са включени 126 лица – 60 пациенти с клинично сигурна МС, лекувани в УМБАЛ Асисбадем Сити Клиник Сърдечносъдов център ЕООД, София в периода 2015 и 2019 г. и 66 здрави контроли.

В групата с МС средната възраст е 39.03 ± 9.4 г. (диапазон от 21 до 57 г.), от които 18 мъже и 42 жени (Таблица 1, 2 и 3). Средната продължителност на заболяването е 6.86 ± 4.7 години. В контролна група от здрави лица 32 (48.5%) са мъже и

34 (51.5%) жени, на средна възраст общо 40.7 ± 13.5 години (диапазон от 20 до 70 г.). Според формата на заболяването 44 (73.3%) болни са с пристъпно ремитентна МС (ПРМС средна продължителност на заболяването 5.6 ± 3.8 г.), 12 (20%) са вторично прогресиентна (ВПМС, средна продължителност 10.5 ± 5.3 г.) и 4 (6.7%) първично прогресиентна форма (ППМС, ср. продължителност 9.6 ± 6.2 г.). При 42 болни е провеждано имуномодулиращо лечение с различни медикаменти. 42 от пациентите с МС (70%) имат образование над 13 години (група А), а останалите 18 (30%) под 12 г. (група Б), и съответно 37 (56.1%) от ЗД са с висше образование, а 29 (43.9%) ($p=0.1$, X²). При пациентите е проведен общ клиничен преглед, подробен неврологичен статус и е използвана скалата за оценка на функционалния дефицит и прогресията на заболяването EDSS. Средният EDSS резултат е 3.38 ± 1.9 . Всички болни са проследявани редовно чрез МРТ изследване, с оценка на следните характеристики: натоварване с T2 лезии, T1 лезии, наличие на контрастно усилвани нови T1 лезии. Бързината на походката е оценявана глобално чрез времето в секунди за изминаване на 25 фута или 8.1 м (25-Foot Walking Test, 25FWT). При всяка от групите е приложен BICAMS (10), съдържащ 3 подтеста (SDMT, BVMT-R и CVLT-II), провеждани от един изследовател с обща продължителност за изпълнение около 15 минути. Тестът SDMT (10, 11, 35) представлява 9 символа, съответстващи на числата от 1 до 9, които са представени на таблица в началото на стандартизиран лист. Пациентите гледат и трябва за запишат последователно в дадените квадратчета, без да пропускат числата, които са асоциирани с всеки символ, колкото може по-бързо за 90 секунди. Първоначално се провежда кратко обучение с попълване на 10 числа без засичане на време. Следва провеждане на същинския тест, като се определя само броят на верните отговори за посоченото време. Тестът се изпълнява за около 5 минути, включително прочитане на инструкциите и времето за упражнение и изпълнение на задачата.

Зрителната или зрително-пространствена памет се оценява чрез приложение на BVMT-R (7), където шест абстрактни фигури се представят на пациента за 10 секунди. След това картината се закрива и изследваният трябва по памет да нарисова видяното с правилна геометрична ориентация, като за всяка фигура се дават 0, 1 или 2 точки, според това доколко точно и правилно е възпроизведена. Така общият сбор варира от 0 до 12 точки за всеки опит. Разрешени са три опита, като крайният резултат е общият сбор точки получен от всички тях.

Третият тест за слухово-вербалната памет се нарича CVLT-II (10, 15, 25). Изследователят прочита 16 думи (при скорост малко по-бавна от една дума за секунда), които изследвания трябва да запомни в произволен ред и да възпроизведе възможно най-много от тях. След като се запишат верните отговори, целият списък с думи се прочита отново и следва втори опит за възпроизвеждане. Общо се провеждат 5 повторения. В списъка от 16-те думи се съдържат 4 семантични категории (напр. животни, плодове, музикални инструменти или технически инструменти). Крайният резултат е сбор от правилните отговори на всичките пет опита.

СТАТИСТИЧЕСКАТА ОБРАБОТКА

Статистическата обработка е проведена с SPSS версия 20. Разликите между групите са изследвани с Students t-test или Mann-Whitney Test и χ^2 test за съответните променливи. Размерът на ефекта е изчислен чрез Cohen's d statistic. Първичните данни (raw scores) от скалите за оценка на когнитивните нарушения са превърнати в нормиран скор (scaled scores) със средна Mean=10 и стандартно отклонение SD=3 на базата на кумулативните честотни разпределения при ЗК. Създадени са норми за когнитивни нарушения на базата на множествен регресионен анализ със зависима променлива – нормиран скор и независими променливи – пол, възраст, възраст и образование (29, 39, 37). Предиктивните стойности са изваждани от актуалните скорове за всяко измерване и са разделяни на стандартното отклонение на тези разлики (остатъци), като по такъв начин се генерира z-скора (формула: $z = \text{RESi} / \text{SDRES}$, където RESi е остатъкът при i-то измерване, а SDRES е стандартно отклонение на остатъците). Тестовите се приемат за абнормни при z-score по-малък или равен на -1.5. Определяйки абнормно засягане, за всеки поотделно тест се изчислява стойността на 5-я перцентил на базата на резултатите от ЗК. Изследваните имат когнитивно засягане ако определеният скор е равен или по-малък от 5-я перцентил на ЗК. Търсена е корелация (Pearson correlation coefficient >0.7) между EDSS и когнитивните нарушения за всеки от тестовите. Приетото ниво на значимост е $\alpha=0.05$. Резултатите се приемат за статистически значими при $p<0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

Демографските данни, формата и давността на заболяването, клиничните скали за оценка EDSS и походката при изследвания контингент са представени на Таблицы 1, 2, 3. Походката е оценявана чрез времето за изминаване на 25 фута (FWT), съответно е 6.4 ± 2.9 секунди, което е по-затруднено за цялата група болни с МС, в сравнение с 5.03 ± 0.6 секунди за контролната група ($p=0.003$). Средната продължителност на заболяването е 6,9 години (диапазон от 1 до 22 години), съответно 5.6 ± 3.8 год. за ПРМС, и 10.4 ± 5.7 год. за ВПМС (Таблица 2). Степента на неврологичен дефицит по EDSS е 3.4 ± 1.9 (диапазон от 1 до 8), съответно 2.8 ± 1.6 за ПРМС, и 5.7 ± 1.7 за ВПМС.

Таблица 1. Демографски и групов анализ при болни с МС и здрави контроли (ЗК) – медиана за средна възраст и диапазон, разпределение по образование и време за изминаване на 25 фута.

Показател	ЗК	МС	p
Пол, n (%)	Мъже	32 (48,5)	0,034
	Жени	34 (51,5)	
Възраст Mean $\pm$ SD	40,7 $\pm$ 13,5	39,0 $\pm$ 9,4	0,437
Образование, n (%)	Висше	37 (56,1)	0,106
	По-ниско	29 (43,9)	
Ходене 25-FWT (sec) Mean $\pm$ SD	5,0 $\pm$ 0,63	6,4 $\pm$ 2,85	0,003

Таблица 2. Разпределение на пациентите по форма на МС и пол.

Форма на МС	Мъже n=18	Жени n=42	Общо n=60	p
ППМС	3 (16,7%)	1 (2,4%)	4 (6,7%)	0,078
ПРМС	13 (72,2%)	31 (73,8%)	44 (73,3%)	
ВПМС	2 (11,1%)	10 (23,8%)	12 (20%)	

Таблица 3. Средна продължителност на заболяването и степен на дефицит по EDSS.

	Форма	n(%)	Mean	SD	Min	Max
Продължителност на МС (год.)	PP	4 (6,7%)	9,6	6,2	3,5	15
	RR	44 (73,3%)	5,6	3,8	1	17
	SP	12 (20%)	10,5	5,3	4	22
	Общо	60	6,9	4,7	1	22
EDSS	PP	4	3,1	0,75	2,0	3,5
	RR	44	2,8	1,6	0	4,5
	SP	12	5,7	1,7	2,5	8
	Общо	60	3,4	1,9	0	8

Резултатите от проведените когнитивни тестове SDMT, CVLT-II, BVMT-R са представени на Таблица 4. Съответно средните показатели за подтестта SDMT 41.4 ± 13.8 (при диапазон от 2 до 67) са сигнификантно по-ниски от тези на ЗК ($p=0.006$); за зрительно-пространствената памет BVMT-R 26 ± 6.5 ($p=0.024$); и за слухово-вербалната памет CVLT-II 57.5 ± 11.1 ($p<0.001$).

Нормите за когнитивни нарушения и това как се групират първичните резултати на базата на изчисления нормиран скор (*raw score to scaled score conversions for the BICAMS*) от данните за ЗК са представени на Таблица 5. Изследваните лица имат изключително ниски резултати при нормиран скор от 1 до 4, ниски резултати от 5 до 7, средни показатели на успевае-

мост от 8 до 10, съответно високи при 11 до 14 и много високи от 15 до 17.

Таблица 5. Превръщане на първичните данни от отделните тестове в нормиран скор.

Scaled score Нормиран скор	SDMT	BVMT-R	CVLT-II	Групиране / Класифициране
1	–	14	–	Изключително ниски
2	–	15-16	44	
3	–	–	45-48	
4	–	17-19	–	
5	32-34	18-20	49-52	Ниски
6	35-37	21-22	53-55	
7	36-40	23	56	
8	41-42	24-25	57-60	
9	43-44	26-27	61-62	Средни
10	45-48	28-29	63-65	
11	49-51	30	66-67	
12	52-53	31-32	68-70	
13	54-55	33	71	Високи
14	56-59	34-35	72-75	
15	60-62	36	76-77	
16	63	–	78	
17	64-68	–	–	Много високи

Анализът на нарушенията спрямо 5-тия перцентил са представени на Таблица 6. Определеният пети перцентил за трите подтестта спрямо данните от ЗК и процентното засягане на групата с МС, за всеки тест поотделно и общия процент на засягане на МС групата (при 1 или повече патологични теста); Засягането на болните с МС при изпълнение на SDMT е най-голямо 28.3%; за BVMT-R това е съответно 13.3% и на CVLT-II е 25%.

Таблица 4. Резултати от проведените SDMT, CVLT-II, BVMT-R тестове и различия в двете групи.

Показател	Група	Mean	Median	SD	Min	Max	t-test	df	p	Cohen's d
SDMT	ЗК	47,05	47	8,4	32	68	2,797	124	0,006	0,494
	МС	41,4	44,5	13,8	2	67				
BVMT-R	ЗК	28,27	29	4,62	14	36	2,277	124	0,024	0,403
	МС	26	27	6,5	7	36				
CVLT-II	ЗК	64,27	65	7,35	44	78	4,064	124	<0,001	0,718
	МС	57,5	60	11,1	27	75				

Таблица 6. Пети персентил за трите подтеста спрямо данните от ЗК и процентното засягане на болните с МС.

Показател	5-ти персентил	Извън 5-ти персентил	N	%
SDMT	35,0	> 35	43	71,7%
		< 35	17	28,3%
BVMТ-R	19,0	> 19	52	86,7%
		< 19	8	13,3%
CVLT-II	51,35	>51.35	45	75%
		< 51.35	15	25%
Общо		Не	37	61,7%
		1 и повече	23	38,3%

Установена е корелация между степента на дефицит по EDSS и когнитивните нарушения за всеки от проведените тестове, най-изявена за подтеста SDMT ($R = -0.627$, $p < 0.001$; Таблица 7).

Таблица 7. Корелация между EDSS и когнитивните нарушения от BICAMS.

EDSS	SDMT	BVMТ-R	CVLT-II
R	-0,627	-0,435	-0,481
p	<0,001	0,001	<0,001
N	60	60	60

В групата на МС 73% са имали висше образование (до 81% при ВПМС и едва 16.7% от ВПМС), спрямо 56% от ЗК и съответно по-ниско образование при МС са 30% докато при ЗК това е 43.9%. По отношение на пола и продължителността на заболяването между мъжете и жените от двете подгрупи на МС не се наблюдава статистическа значима разлика ($p = 0.36$). Не е установена особена корелация между продължителността на заболяването и възрастта при болните с МС по отношение на показателя за походката (25FWT, $p = 0.39$), но съществува тенденция за забавяне на походката паралелно с продължителността на болестта (25FWT, $p = 0.21$).

ДИСКУСИЯ

BICAMS е международно приет тест с валидиран протокол (10, 25, 23). Оригиналната публикация с препоръки за BICAMS е свободна за достъп в интернет и очертава методологията и верността на избрания тест (10). Досега са публикувани множество национално валидирани BICAMS тестове (САЩ, Аржентина, Белгия, Чехия, Гърция, Унгария, Иран, Ирландия, Италия, Япония, Литва, Турция, Дания, Германия, Бразилия, Канада и др. (16, 17, 21, 20, 27, 28, 31, 33, 36, 38, 42, 43). Все повече се увеличава броят на страните, в които тестът

е адаптиран езиково и културелно, и се прилага сигурно и ефективно. На базата на информация от различните национални валидации понастоящем са изградени регресионни модели от големи бази данни (14, 25). Освен печатна е разработена и версия на BICAMS за iPad, която също е преминала процес на валидиране.

Затова ние решихме да предприемем валидиране и на Българската версия на този инструмент. Радостно е, че в нашата страна други колеги използват самостоятелно създадена софтуерна програма за такава когнитивна оценка при МС (1). Разбира се, отдавна се провеждат сходни или много по-разширени тестове за когнитивна оценка при МС (2, 3, 4, 5, 41).

От години съществуват различни инструменти за оценка на когнитивните нарушения при МС (32, 22, 24, 26), като например MSFC, (18), Paced Auditory Serial Addition Task (40) с оценка на вниманието и скоростта на опериране (40) или разработеният от Rao и сътр. през 1991 Brief Repeatable Battery (32, 13) или валидираният SDMT препоръчан и като показател за скоростта на обработка на информация (11). Установено е, че при пациентите с МС тя е най-често и тежко засегнатата когнитивна функция, която води до по-трудно решаване на няколко едновременни задачи или до по-слаба концентрация. Например употребата на нови устройства и програми създават затруднения в ежедневието. Друг засегнат когнитивен домейн е визуалната и вербална памет. Това влияе върху запомнянето на планирани дейности, както и върху изпълнението им в бъдеще. Екзекутивните функции също страдат в някаква степен, което се проявява в нарушения на уменията за планиране, организация и решаване на проблеми. Ето защо за клиницистите е съществено да притежават бърз скринингов тест за всички тях.

През 2001 консорциумът на центрове за МС разработва първоначално батерията *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS* (9, 29). С цел да се улесни клиничната практика и международните изследвания по-късно е създаден BICAMS – един оптимизиран инструмент за ежедневна работа, без да налага използване на други специализирани невропсихологични процедури (25). BICAMS има висока сензитивност към когнитивни нарушения при този контингент пациенти, подобно на считаната за „златен стандарт“ батерия MACFIMS. Предимствата на BICAMS са, че може да се проведе за 10 до 15 минути, докато MACFIMS отнема значително повече време (90 минути) и не изисква провеждане на допълнителни, по-скъпи и трудоемки когнитивни тестове. BICAMS може да се прилага от множество здравни служители – невролози, общо практикуващи лекари, специалисти по здравни грижи, рехабилитатори и др. без необходимост от ангажиране на квалифицирани невропсихолози. Публикуваните научни изследвания с BICAMS показват, че е чувствителен за диагностициране на появата на т.нар. „когнитивен пристъп“, за оценка на когницията след пристъпа (19), за ефективността на лечението и рехабилитацията при болните с МС (23), или дори да се оценява тяхната годност за работа (напр. в Германия, 17).

Валидирането на батерията BICAMS изисква изследване на контингент от здрави лица (минимум 65 доброволци),

чиито демографски данни да кореспондират на такива с МС (10, 12, 25, 26). Настоящото изследване е проведено в съответствие с консенсусните препоръки при достатъчен брой репрезентативни пациенти, предимно с ПРМС. Доколкото ни е известно, това е първа българска публикация с нормативни данни за SDMT, CVLT-II and BVMT-R. Обобщените резултати потвърждават установената в много страни тенденция, че болните с МС изпълняват сигнификантно по-трудно тестовете SDMT ($p=0.006$), CVLT-II ($p=0.024$) и BVMT-R ($p<0.001$) в сравнение със ЗК. Приложението на BICAMS показва категорично засягане на когнитивните функции при 38.3% от пациентите с МС. Това е по-високо от Португалските данни с 24.8%, използвайки критерия за засягане – при установен един или повече абнормни теста, (36), но е по-ниско от резултатите представени от други изследвания, вариращи от 47.3% до 58% (28, 16, 17, 27, 43). В сравнителен аспект, нашите показатели са сходни по отношение на броя болни и здрави лица от Дания (27), но имаме по-малко болни от тези от Германия (17). Различията имаме и спрямо Vanotti et al от 2016, изследвали 50 болни с МС и 100 контроли в Аржентина (42). Техните „сурови“ нормативни данни се отличават от нашите главно за SDMT 56.7 ± 10.85 ; докато другите тестове показват аналогични тенденции CVLT-II 60.88 ± 10.46 и BVMT-R 23.4 ± 5.8 . Най-представителната съпоставка на данните от различните страни може да се намери в метаанализа от 2018 г. (14).

В настоящия анализ установихме също и корелация между нарастването на неврологичния дефицит оценен чрез EDSS и когнитивните нарушения, най-изявена за скоростта на обработка на информация при SDMT. Определените стойности на 5-тия персентил за SDMT, CVLT-II, BVMT-R (35, 51 и 19), където под съответната стойност се смятат за патологични (Таблица 6), са различни спрямо данните от Португалското проучване (36). Това е свързано и с процентното засягане при МС. Съответно за SDMT това е 28,3% срещу 14,3%, за BVMT-R 13,3% срещу 11,4% и за CVLT-II 25% срещу 9,5%. Общият процент на засягане е 38,3% за нашата МС група (отчетени при един или повече патологични теста). Разликите може да се дължат на променливите, като различния брой пациенти с ПРМС, тежестта по EDSS и времето на изследване спрямо началото на болестта, както и различното ниво на образование (33, 38, 42, 43, 27, 28, 21, 20, 16).

Едно от ограниченията на настоящото проучване е, че резултатите за МС са обобщени от сравнително нехомогенна група пациенти, включваща ППМС (6.7%) и ВПМС (20%), макар най-много да са данните за ПРМС (73.3%). След събиране на повече информация от допълнителни болни с отделните форми на МС, този недостатък може да бъде решен статистически по-точно. Въпреки че в проучването не са включени пациенти с депресия или приемащи антидепресанти, ние не сме използвали метрични скали за оценка на тези състояния, както е описано в други публикации. Друго ограничение е, че тук не представяме сравнителни данни от повторението на теста (тест – ретест). Преводът на български на инструкциите и 16-те думи от CVLT-II не представляват езиков или културелен проблем от наша гледна точка, с пред-

стоящо потвърждение от авторите. Всички тези недостатъци са предмет на следващия етап от валидацията и Част 2 на статията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При комплексното лечение и грижи за болните с МС, на всеки етап е особено важно да се оценява адекватно и бързо техния когнитивен статус и възможността за медикаментозно и нефармакологично възстановяване.

Някои от препоръките на Американската Академия по неврология са следните: (22, 23)

- Когато пациентът с МС е клинично стабилен, минимум веднъж годишно се налага извършване на ранен изходен скрининг чрез SDMT или подобен валидиран тест.
- Годишна когнитивна преоценка със същия инструмент или по-често, се налага за: (а) детекция на акутна болестна активност; (б) оценка на ефективността на лечението (напр., започване или промяна на болест-модифициращата терапия) или при възстановяване от пристъп; (в) оценка на прогресията на когнитивното нарушение; (г) скрининг при нова поява на когнитивни проблеми.

Получените от нас резултати, Част 1, са първа стъпка за провеждане на по-широко изследване за стандартизиране и валидиране на българската версия на BICAMS.

КНИГОПИС

1. Игнатова, В., Стоянова, Ц., Хараланов, Л. Метод за компютърно базирана диагностика и рехабилитация на когнитивни нарушения при множествена склероза, базиран на платформа Рила Когни Софт. Медицински дайджест, 2021, 3, 63-68. [Ignatova, V., Stoyanova, Ts., Haralanov, L. Metod za kompjutarno bazirana diagnostika i rehabilitacia na kognitivni narushenia pri mnozhestvena skleroza. Medizinski daidzhest 2021, 3, 63-68.]
2. Генов, К., SDMT може да предвиди функционирането в реалния свят при пациенти с множествена склероза. Българска неврология 2015, 16, 1, 83. [Genov, K. SDMT moze da predvidi funkcionirano v realniq svjat pri pacienti s mnozhestvena skleroza. Bulgarska nevrologia 2015, 16, 1, 83.]
3. Кунчев, Т., Райчева, М., Мехрабиан, Ш., Крушков, Х., Трайков, Л. Когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза. Неврология и психиатрия, 2016, 6, 42-46. [Kunchev, T., Raicheva, M., Mechrabian, Sh., Krushkov, H. Kognitivni narushenia pri pacienti s mnozhestvena skleroza. Nevrologia i psichiatria, 2016, 6, 42-46.]
4. Кунчев, Т. Когнитивни и поведенчески нарушения при пациенти с множествена склероза. Автореферат на дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“, София 2018. [Kunchev, T. Kognitivni i povedencheski narushenia pri pacienti s mnozhestvena skleroza. Avtoreferat na disertacionen trud za prisuzhdane na ONS „Doctor“. Sofia 2018]
5. Петрова, В., Генов, К. Приложение на SDMT за оценка на невропсихологичните промени при пациенти с ПРМС. MedicPlus Неврология, София 2019, 54-60. [Petrov V., Genov, K. Prilozhenie na SDMT za ocenka na nevropsihologichnite promeni pri pacienti s PRMS. MedicPlus Nevrologia, Sofia 2019, 54-60.]
6. Amato, M.P., Zipoli, V., Portaccio, E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal

- studies. *J. Neurol. Sci.*, 2006, 245, 1-2.
7. Benedict, R.H.B. The brief visuospatial memory test revised (BVM-T-R). Lutz, FL: Psychosocial Assessment Resources Inc., 1997.
 8. Benedict, R.H., Fischer, J.S., Archibald, C.J., et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clin. Neuropsychol.*, 2002, 16, 3, 381-397.
 9. Benedict, R.H., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., Weinstock-Guttman, B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2006, 12, 4, 549-558.
 10. Benedict, R.H.B., Amato, M.P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hamalainen, P., Hartung, H., Krupp, L., Penner, I., Reder, A.T., Langdon, D. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *B.M.C. Neurol.*, 2012, 16, 12-55.
 11. Benedict, R.H.B., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L.D., Rudick, R. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2017, 23, 5, 721-733.
 12. Benedict, R.H.B., DeLuca, J., Enzinger, C., Geurts, J.J.G., Krupp, L.B., Rao, S.M. Neuropsychology of multiple sclerosis: Looking back and moving forward. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2017, 23, 9-10, 832-842.
 13. Bever, C.T. Jr., Grattan, L., Panitch, H.S., Johnson, K.P. The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis: a preliminary serial study. *Mult. Scler.*, 1995, 3, 165-169.
 14. Corfield, F., Langdon, D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurol Ther.*, 2018, 7, 2, 287-306.
 15. Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B.A. California verbal learning test, second edition (CVLT-II). San Antonio, TX: Psychological Corporation, 2000.
 16. Dusankova, J.B., Kalincik, T., Havrdova, E., Benedict, R.H. Cross cultural validation of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) and the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Clin. Neuropsychol.*, 2012, 26, 7, 1186-200.
 17. Filser, M., Schreiber, H., Pöttgen, J., Ullrich, S., Lang, M., Penner, I.K. The Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS): results from the German validation study. *J. Neurol.*, 2018, 265, 11, 2587-2593.
 18. Fischer, J.S., Jak, A., Kniker, J.E., Rudick, R.A., Cutter, G. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Administration and Scoring Manual. New York: Demos: National Multiple Sclerosis Society, 2001, 1-44.
 19. Giedraitiene, N., Kaubrys, G., Kizlaitiene, R. Cognition during and after multiple sclerosis relapse as assessed with the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis. *Sci. Rep.*, 2018, 25, 8, 8169.
 20. Goretti, B., Niccolai, C., Hakiki, B., Sturchio, A., Falautano, M., Minacapelli, E., Amato, M. The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. *B.M.C. Neurol.*, 2014, 14, 171.
 21. Hämäläinen P, Leo V, Therman S, Ruutinen J. Validation of the Finnish version of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) and evaluation of the applicability of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) and the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC). *Brain Behav.*, 2021, 11, 6.
 22. Kalb, R. Importance of Cognitive Screening and Management in MS Care - Reflexion on the recent Recommendations. *U.S. Neurology*, 2018, 14, 2, 73-75.
 23. Kalb, R., Beier, M., Benedict, R.H., et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult. Scler.*, 2018, 24, 1665-1680.
 24. Langdon, D.W. Cognition and multiple sclerosis. *Cur. Opin. Neurol.*, 2011; 24, 3, 244-249.
 25. Langdon, D.W., Amato, M.P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H.P., Krupp, L., Penner, I.K., Reder, A.T., Benedict, R.H. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Mult. Scler.*, 2012, 18, 891-898.
 26. Langdon, D. Cognitive assessment in multiple sclerosis. *Eur. Neurol. Rev.*, 2018, 13, 1, 12-13.
 27. Marstrand, L., Østerberg, O., Walsted, T., Skov, A.C., Schreiber, K.I., Sellebjerg, F. Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): A danish validation study of sensitivity in early stages of MS. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2020, 37, 101458.
 28. O'Connell, K., Langdon, D., Tubridy, N., Hutchinson, M., McGuigan, C. A preliminary validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) tool in an Irish population with multiple sclerosis (MS). *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2015, 4, 6, 521-525.
 29. Parmenter, B.A., Testa S.M., Schretlen, D.J., Weinstock-Guttman, B., Benedict, R.H. The utility of regression-based norms in interpreting the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc.*, 2010, 16, 1, 6-16.
 30. Penner, I.-K. Evaluation of cognition and fatigue in MS: daily practice and future directions. *Acta Neurol. Scand.*, 2016, 134, Supl 200, 19-23.
 31. Polychroniadou, E., Bakirtzis, C., Langdon, D., Lagoudaki, E., Kesidou, E., Theotokis, P., et al. Validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) in Greek population with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2016, 9, 68-72.
 32. Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L., Unverzagt, F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 1991, 41, 685-691.
 33. Sandi, D., Rudisch, T., Füvesi, J., Friciska-Nagy, Z., Huszka, H., Biernacki, T., Bencsik, K. The Hungarian validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2015, 4, 6, 499-504.
 34. Santos, T., Pinheiro, J., Barros, P. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Eur. Neurol. Rev.*, 2015, 10, 2, 157-163.
 35. Smith, A. Symbol digit modalities test: manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1982.
 36. Sousa, C., Rigueiro-Neves, M., Miranda, T., Alegria, P., Vale, J., Passos, A.M., Langdon, D., Sá, M.J. Validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) in the Portuguese population with multiple sclerosis. *B.M.C. Neurol.*, 2018, 17, 18, 1, 172.
 37. Spedo, C.T., Pereira, D.A., Frndak, S.E., Marques, V.D., Barreira, A.A., Smerbeck, A., Silva, P.H.R.D., Benedict, R.H.B. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): discrete and regression-based norms for the Brazilian context. *Arq Neuropsiquiatr.*, 2021, 29:S0004-282X201005025202.
 38. Spedo, C.T., Frndak, S.E., Marques, V.D., Foss, M.P., Pereira, D.A., Carvalho, L.de F., Guerreiro, C.T., Conde, R.M., Fusco, T., Pereira, A.J., Gaino, S.B., Garcia, R.B., Benedict, R.H., Barreira, A.A. Cross-cultural Adaptation, Reliability, and Validity of the BI-

- CAMS in Brazil. Clin Neuropsychol., 2015, 29, 6, 836-46.
39. Testa, S.M., Winicki, J.M., Pearson, G.D., Gordon, B., Schretlen, D.J. Accounting for estimated IQ in neuropsychological test performance with regression-based techniques. J Int Neuropsychol Soc., 2009, 15, 6, 1012-22.
40. Tombaugh, T.N. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Arch Clin Neuropsychol., 2006, 21, 1, 53-76.
41. Trenova, A.G., Slavov, G.S., Manova, M.G., Aksentieva, J.B., Miteva, L.D., Stanilova, S.A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. Folia Med (Plovdiv), 2016, 58, 3, 157-163.
42. Vanotti, S., Smerbeck, A., Benedict, R.H., Caceres, F. A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from Spanish-speaking countries: validation of the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) in Argentina. Clin Neuropsychol., 2016, 30, 7, 1023-31.
43. Walker, L.A., Osman, L., Berard, J.A., Rees, L.M., Freedman, M.S., MacLean, H., Cousineau, D. Brief international cognitive

assessment for multiple sclerosis (BICAMS): Canadian contribution to the international validation project. J. Neurol. Sci., 2006, 362, 147-152.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р М. Клисурски, дм

Медико диагностичен център СПЕКТЪР

Ул. Незабравка 25, 1113 София

Tel.: +359 884 143 309; mklissurski@yahoo.com

Address for correspondence:

M. Klissurski, MD, PhD

SPECTER Diagnostic & Imaging Center

25 Nezabravka Str, 1113 Sofia

Tel.: +359 884 143 309; mklissurski@yahoo.com

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С MORBUS HIRAYAMA – ПРЕДСТАВЯНЕ, ДИАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИАЛНО-ДИАГНОСТИЧНИ АСПЕКТИ

Теодор Ангелов¹, Теодора Чамова¹, Дора Златарева², Невена Филева², Иван Барбов³, Ивайло Търнев^{1,4}

¹ Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет – София

² Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет – София

³ Клиника по неврология, Медицински факултет, Университет „Св. св. Кирил и Методий“, Скопие, Северна Македония

⁴ Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

CASE REPORT OF A PATIENT WITH MORBUS HIRAYAMA - PRESENTATION, DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC ASPECTS

Teodor Angelov¹, Teodora Chamova¹, Dora Zlatareva², Nevena Fileva²,
Ivan Barbov³, Ivailo Tournev^{1,4}

¹ Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovska“,
Medical University of Sofia

² Clinic of diagnostic imaging, University Hospital „Alexandrovska“,
Medical University of Sofia

³ University Clinic for Neurology, Ss Cyril and Methodius University of Skopje,
Faculty of Medicine, Skopje, North Macedonia

⁴ Department of Cognitive Science and Psychology,
New Bulgarian University, Sofia

ABSTRACT

Hirayama disease, also known as monomelic amyotrophy, is a rare disease characterized by slowly progressive muscle weakness and atrophy in one upper limb, most commonly in the muscles groups of the forearm and wrist. In addition to taking a detailed neurological status, electromyography (EMG) and magnetic res-

onance imaging (MRI) of the cervical region, native and after contrast enhancement of the image, in a neutral position and flexion, play a key role in the diagnosis process. In terms of differential diagnostic, more common disorders such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), spinal muscular atrophy (SMA) and advanced carpal tunnel syndrome should be considered. We report „Hirayama disease“ in a 16-year-old female who presented with gradual right upper limb weakness and wasting in the distal muscles, that was confirmed by electrophysiological and neuroimaging studies.

KEY WORDS: Hirayama disease, phenotype

РЕЗЮМЕ

Болестта на Hirayama, позната още под наименованието мономелична амиотрофия, е рядко заболяване, характеризиращо се с бавно прогресираща мускулна слабост и атрофия в единия горен крайник, най-често в областта на мускулните групи на предмишницата и китката. При поставянето на диагнозата, освен подробния неврологичен статус, ключово място заемат електромиографията (ЕМГ) и магнитно-резонансната томография (МРТ) на шийния отдел – нативно и след контрастно усилване на образа изследване, в неутрална позиция

и флексия. В диференциално-диагностичен аспект следва да бъдат взети предвид по-често срещани нозологични единици като Амиотрофична латерална склероза (АЛС), Спинална мускулна атрофия (СМА) и Синдром на карпалния канал в напреднал стадий. Представяме клиничен случай на 16-годишна пациентка с Болест на Hirayama с прогресираща мускулна слабост и атрофия в дисталните мускулни групи (предмишница и китка) на дясна ръка, потвърдена с клинично изследване, електрофизиологични и образно-диагностични методи.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Болест на Hirayama, фенотип

УВОД

Болестта на Hirayama, позната още под наименованието мономелична амиотрофия, е заболяване, характеризиращо се с бавно прогресираща мускулна слабост и атрофия в един горен крайник, най-често в областта на мускулните групи на предмишницата и китката (3). Заболяването е описано за първи път през 1959 година от Д-р Keizo Hirayama при 12 японски пациенти под наименованието Ювенилна прогресивна унилатерална мускулна атрофия в горните крайници (12).

Етиологията на заболяването се смята за идиопатична, като към момента има две основни теории (13). Първата е свързана с повишена еластичност на dura mater, поради дисбаланс в растежа на гръбначния канал и гръбначно-мозъчните обвивки, водеща до повишена подвижност на гръбначния мозък по време на флексия в шийния отдел. Тази повишена подвижност води до множество епизоди на субклинични микроисхемии и микротравматизъм на миелона, особено в областта на предните рога, изразяващо се в асиметричното му изтъняване, особено на нива C₇ и C₈. Втората теория е свързана с нарушения в структурното поддръжане на еластичните влакна на задния лонгитудинален лигамент, имаща сходен патологичен механизъм на развитие. Съществуват и докладвани в научната литература кандидат-гени, асоциирани с развитието на заболяването (5, 11, 14).

Клинично, заболяването се характеризира с бавно прогресираща мускулна слабост и атрофия, засягаща само един от горните крайници, най-често локализирана в дисталните мускулни групи (предмишница и китка) (16). Липсва засягане на мускулните групи в долните крайници, булбарната група, както и на сетивността (17). Обикновено, началото на заболяването е през първата половина на второто десетилетие, прогресията му е най-изразена около две години след върха на растежната крива и достига плато в началото на третото десетилетие (7). Това определя един сравнително доброкачествен ход на развитие и нисък риск от инвалидизация на фона на останалите неврологични заболявания, засягащи моторните неврони – Амиотрофична латерална склероза (АЛС), Спинална мускулна атрофия (СМА), Прогресивна булбарна парализа (ПБП) и Наследствена спастична парапареза (НСП).

За поставяне на диагнозата освен подробния неврологичен статус, ключово място заемат електромиографията (ЕМГ) и магнитно-резонансната томография (МРТ) на шийния отдел

– нативно и след контрастно усилване на образа изследване, в неутрална позиция и флексия (8, 15, 19). ЕМГ-изследването е с данни за проксимална (предногова) увреда в мускулите, инервирани от C₇, C₈ и Th₁ сегментите. Обикновено нервната проводимост е нормална, но допълнително може да се наблюдават намалени амплитуди на СМАП, най-изразено за n. medianus и n. ulnaris (9). МРТ-изследването в неутрална позиция показва промени в дисталните отдели на шийния миелон – леко изразена компресия в предния отдел на миелона с хиперинтензни в T₂ секвенция промени, както и изобразяване на разширеното задно епидурално пространство с образната находка „полумесец“. При МРТ-изследването във флексия се наблюдава изместване напред в сегментите C₄-C₇ с постконтрастно усилване – белег за компресионно-исхемичните лезии в областта на предните рога на миелона.

Диференциалната диагноза на заболяването е много широка. На първо място, диференциалната диагноза следва да бъде направена с АЛС, като някои автори считат болестта на Hirayama за неин подсиндром (2). Въпреки това, при АЛС се наблюдава по-бързо прогресивно обхващане на централния двигателен неврон и периферния двигателен неврон в различни клинични етажи, инвалидизация и летален изход, което отличава двете заболявания (10). Друго заболяване на моторните неврони, което може да има сходен клиничен фенотип, е СМА тип 3, при която има ясно изразено генетично засягане, бавна клинична прогресия без плато, както и засягане на периферния двигателен неврон на ниво мозъчен ствол и гръбначен мозък. Сред диференциалните диагнози на заболяването следва да се разглежда и Синдрома на карпалния канал в напреднал стадий, който за разлика от Болестта на Hirayama се характеризира със засягане и на сетивните влакна, проявено с болка и хипестезия до анестезия за повърхностната сетивност (3). При Синдрома на карпалния канал се наблюдава и допълнително засягане на симпатиковите влакна, съпровождащи n. medianus, даващи съответната вегетативна отпадна симптоматика. Правилното диагностициране е от изключителна важност, тъй като компресионния синдром е значително по-често срещан и отхвърлянето му би спестило една излишна хирургична интервенция. В диференциално-диагностичен аспект на Болестта на Hirayama следва да се имат предвид и по-редки състояния, като Syringomyelia, при която има сетивно засягане и симптоматиката е билатерална, и Tophomalacie anterieure, проявяваща се също с двустранно засягане (6, 18).

ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ:

Анамнеза: Пациентка на 16-годишна възраст, чиито оплаквания започват преди две години, когато забелязала „падане“ на средния пръст на дясната ръка по време на къпане. По този повод провела консултация с ортопед, който отхвърлил засягане на опорно-двигателния апарат и я насочил към невролог. Анамнестично, родителите на пациентката намират флексивна поза на средния пръст на дясната ръка и на снимки от балетни представления (пациентката е тренирала балет от 4-5 до 13-14-годишна възраст), което ги кара да пред-

полагат по-ранно субклинично начало на заболяването. От неврологичния ѝ статус е налице синдром на увреждане на периферния двигателен неврон в десен горен крайник с мускулна слабост за дисталните мускулни групи (лакътна става – флексия 4/5, екстензия 4/5, радио-улнарна става – супинация 4/5, пронация 4/5. пръсти – флексия 4/5, екстензия 4/5) и мускулни хипотрофии на мускулите тенар, хипотенар и интеросейните мускули на дясната ръка. Налице са и пирамидни белези - общо оживени сухожилни рефлекс (СР) с разширени рефлексогенни зони (дискретно изразени Д>Л), положителни рефлекс на Хофман и Трьомнер двустранно. Липсват сетивни нарушения.

При болната са проведени следните изследвания:

- **Пълна кръвна картина, биохимични кръвни изследвания и йонограма от венозна кръв** – в норма.

- **Имунологични изследвания:** ANA, анти-GM1 анти-тела, анти-PM-scl - антитела, анти-ssDNA антитела – отрицателни.

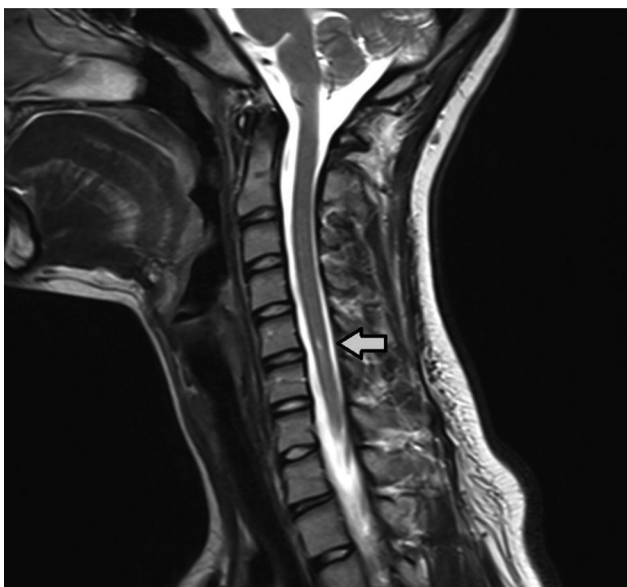
- **Проби за порфибилиноген и делта-аминолевулинова киселина** – негативен тест.

- **Ликворно изследване** – общо изследване и електрофореза – в норма.

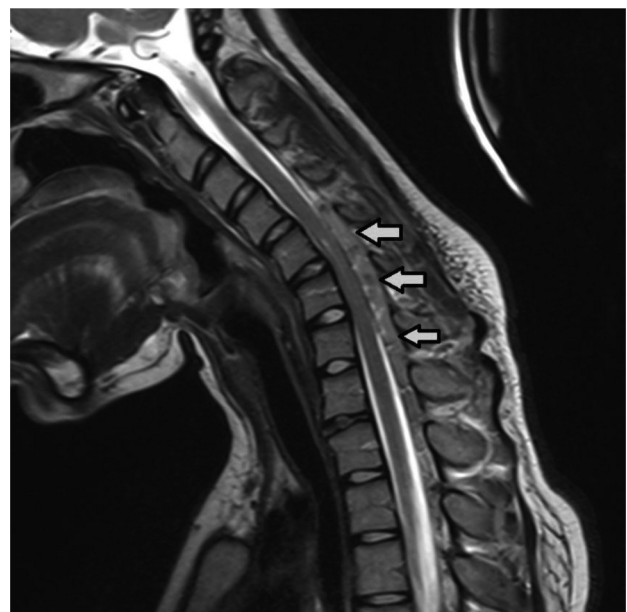
- **От електроневрографското (ЕНГ) изследване** скоростта на провеждане по сетивните и двигателните влакна на

четирият крайник е в норма. Амплитудите на СМАП и ЧНАП са в норма, с изключение на тези на *p. ulnaris dexter*, при който се отвежда нискоамплитуден ЧНАП. Дисталните латенции на СМАП и ЧНАП са в норма. Проведена е иглената електромиография (ЕМГ) от *m. tibialis anterior dexter*, *m. vastus lateralis dexter*, *m. biceps brachii dexter*, *m. interosseus dorsalis I bilateralis*, *m. extensor indicis bilateralis* и *m. glossus*. От *m. interosseus dorsalis I dexter* и *m. extensor indicis dexter* в покой се отвеждат единични фасцикулационни и фибрилационни акционни потенциали. От останалите мускули не се отвежда спонтанна активност в покой. М-отговорите са в норма, с изключение на тези на *m. interosseus dorsalis I dexter* и *m. extensor indicis dexter*, които са с голяма амплитуда и продължителност, с характер на неврогенни. При максимална мускулна контракция – ЕМГ данни за разреден запис от *m. interosseus dorsalis I dexter* и *m. extensor indicis dexter*. От останалите мускули са налице ЕМГ данни за нормално насищане на трасето.

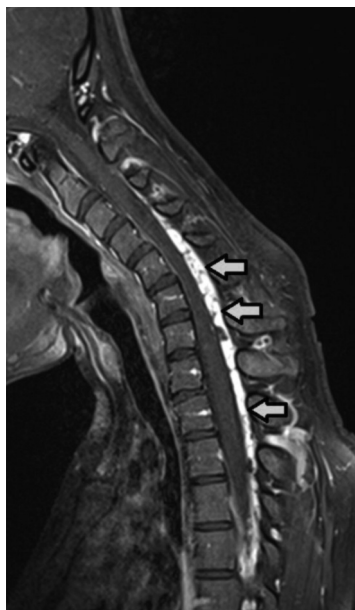
- **МРТ на шийен отдел** – нативно и след контрастно усилване на образа изследване, в неутрална позиция и флексия (Фигура 1-6). В неутрална позиция се установява изправена цервикална лордоза. Нормални размери на телата на прешлените и междупрешленните дискове. Не се установяват патологични сигнални промени в телата, дъгите и израстъците на прешлените. На нива C₂-C₃ до ниво C₆-C₇ не се установява дискова протрузия. Нормални размери на вертебралния канал централно и периферно. Асиметрична десностранна атрофия на цервикален миелон на ниво C₅-C₆. На това ниво се визуализира малък T₂ хиперинтенсен фокус. На об-



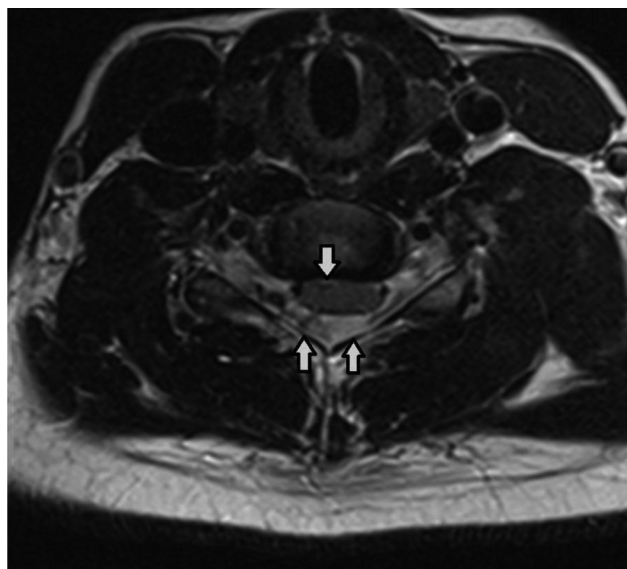
Фигура 1: МРТ на шийен отдел в неутрална позиция, сагитална проекция, T₂ секвенция, нативно изследване – визуализират се изправена цервикална лордоза и нормални размери на телата на прешлените и междупрешленните дискове. Не се установяват патологични сигнални промени в телата, дъгите и израстъците на прешлените. Не се установява дискова протрузия. Визуализира се малък T₂ хиперинтенсен фокус на ниво C₅-C₆.



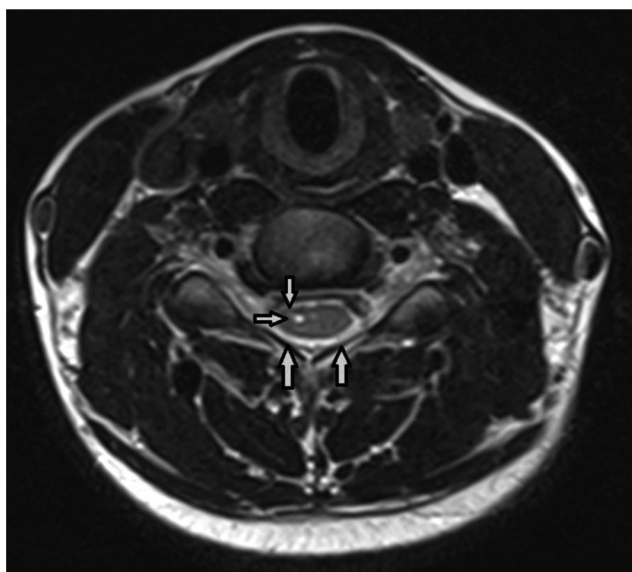
Фигура 2: МРТ на шийен отдел във флексия, сагитална проекция, T₂ секвенция, нативно изследване – визуализира се увеличение на дорзалното епидурално пространство и проминентни flow voids.



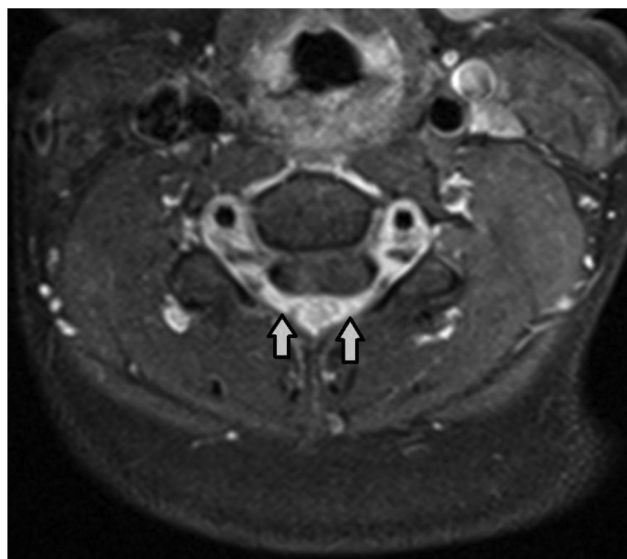
Фигура 3: МРТ на шийен отдел във флексия, сагитална проекция, T₁ секвенция, изследване с контрастна материя – визуализира се увеличение на дорзалното епидурално пространство и проминентни flow voids. Демонстрира се контрастното усилване в епидуралното пространство от ниво C₄ до горните торакални прешлени.



Фигура 5: МРТ на шийен отдел във флексия, трансверзална проекция, T₂ секвенция, изследване с контрастна материя – визуализира се малък T₂ хиперинтенсен фокус на ниво C₅-C₆ вдясно с асиметрична десностранна атрофия на цервикалния миелон на това ниво. Визуализира се увеличение на дорзалното епидурално пространство (образната находка „полумесец“) и проминентни flow voids.



Фигура 4: МРТ на шийен отдел в неутрална позиция, трансверзална проекция, T₂ секвенция, нативно изследване – визуализира се малък T₂ хиперинтенсен фокус на ниво C₅-C₆ вдясно с асиметрична десностранна атрофия на цервикалния миелон на това ниво. Епидуралното пространство се визуализира с образната находка „полумесец“.



Фигура 6: МРТ на шийен отдел във флексия, трансверзална проекция, T₁ секвенция, изследване с контрастна материя – визуализира се асиметрична десностранна атрофия на цервикалния миелон на това ниво. Визуализира се увеличение на дорзалното епидурално пространство и проминентни flow voids. Демонстрира се контрастното усилване в епидуралното пространство (образната находка „полумесец“) от ниво C₄ до горните торакални прешлени.

разите с флексия се визуализира увеличение на дорзалното епидурално пространство и проминентни flow voids. На пост-контрастните T₁ секвенции се демонстрира добре контрастното усилване в описаното епидурално пространство от ниво

C₄ до горните торакални прешлени. Заключение: Магнитно-резонансната находка се интерпретира като типична за Болест на Хираяма.

• **Генетично изследване – секвениране от ново поколение (Next-generation sequencing; NGS):**

1. Наличие на мутация с.601G>A, р.(Glu201Lys) в хетерозиготно състояние в гена *CPOX*, асоцииран със заболяването Копрорпорфирия.
2. Наличие на мутация с.1759C>T, р.(Pro587Ser) в хетерозиготно състояние в гена *MFN2*, асоцииран със заболяването Синдром на Charcot-Marie-Tooth тип 2A, разделящ се на тип 2A2A с автозомно-доминантно унаследяване и тип 2A2B с автозомно рецесивно унаследяване.
3. Отхвърлени генетични форми на Амиотрофична латерална склероза и Спинална мускулна атрофия

ОБСЪЖДАНЕ:

Болестта на Hirayama е рядко, засягащо мотоневроните заболяване. Епидемиологично се отчита съотношение мъже:жени = 3:1, както и 2,8 пъти по-често засягане на дясната ръка, независимо от доминантността на ръката (7). Това е третият описан случай в българската научна литература, като предходните два са от мъжки пол, което определя съотношение мъже:жени = 2:1. Предвид ниската епидемиологична честота на заболяването в Европа, получените резултати имат потвърдителен характер.

Определянето на общата честота е трудно, тъй като голяма част от докладваните случаи са от Източна и Южна Азия. Към края на XX век има описани в научната литература 150 пациента от Япония, 102 от Шри Ланка и 37 от Индия (4). По-нови данни определят честота от 1/33 000 за населението на Япония (13).

Началото на оплакванията при описаната пациентка са на 14-годишна възраст, което съвпада с данните за дебют на заболяването в първата половина на второто десетилетие, въпреки че е в горната граница на интервала. Предвид, че върха на растежната крива за момичетата от европеидната популация е около 14-15-годишна възраст, се очаква, че към момента на поставянето на диагнозата, както и в следващата година прогресията на заболяването да е най-силно изразена (1). Относно достигането на платото на прогресия на клиничната симптоматика предстои да бъдат направени допълнителни наблюдения в бъдеще, предвид възрастта на пациентката.

Неврологичният статус и мануалното мускулно тестване потвърждават докладваните в научната литература данни за засягане на дисталните мускулни групи (предмишница и китка) в един горен крайник, инервирани от засегнатите при заболяването C₇, C₈ и Th₁ сегменти на гръбначния мозък (13, 15, 19).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Болестта на Hirayama е рядко неврологично заболяване, характеризиращо се с типичен клиничен фенотип на начало в юношеска възраст, засягане на дисталните мускулни групи на един горен крайник, инервирани от C₇, C₈ и Th₁ коренчета и бенигнен ход на развитие. Познаването на неговите отличителни характеристики и необходимостта от провеждане на

MPT на шийния миелон в екстензионна и флекссионна поза е от изключително значение за точното поставяне на клиничната диагноза и прогнозата на заболяването.

КНИГОПИС

1. Попова, Г. Ауксология: измерване и оценка на растежа и развитието в детска възраст. Практическа педиатрия, 2019, 10. [Popova, G. Auksolegiia: izmervane i otsenka na rastezha v det-ska vazrast. Prakticheska pediatriia, 2019, 10]
2. Aundhakar, S., Mahajan, S., Chhapra, D. Hirayama's Disease: A Rare Clinical Variant of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Adv Biomed Res, 2017, 6, 95.
3. Ay, H. Hirayama disease (monomelic amyotrophy) clinically confused for carpal tunnel syndrome. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13, 1385-1388.
4. Chan, Y., Kay, R., Schwartz, M. Juvenile distal spinal muscular atrophy of upper extremities in Chinese males: A single fibre electromyographic study of arms and legs. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54, 165-166.
5. Fetoni, V., Briem, E., Carrara, F., Mora, M., Zeviani, M. Monomelic amyotrophy associated with the 7472insC mutation in the mtDNA tRNA^{Ser}(UCN) gene. Neuromuscul Disord, 2004, 14, 11, 723-726.
6. Fieschi, C., Gottlieb, A., De Carolis, V. Ischaemic lacunae in the spinal cord of arteriosclerotic subjects. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1970, 33, 2, 138-146.
7. Foster, E., Tsang, B., Kam, A., Storey, E., Day, B., Hill, A. Hirayama disease. J Clin Neurosci, 2015, 22, 6, 951-954.
8. Galletta, K., Gaeta, M., Alafaci, C., Vinci, S., Longo, M., Grasso, G., Granata, F. Hirayama disease – Early MRI diagnosis of subacute medullary ischemia: A case report. Surg Neurol Int, 2020, 11, 115.
9. Gourie Devi, M., Nalini, A. Long term follow-up of 44 patients with brachial monomelic amyotrophy. Acta Neurol Scand, 2003, 107, 215–220
10. Grad, L., Rouleau, G., Ravits, J., Cashman, N. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Cold Spring Harb Perspect Med, 2017, 7, 8.
11. Guennoc, A.-M., Heuze-Vourc'h, N., Gordon, P., Courty, Y., Vourc'h, P., Andres, C., Corcia, P. Benign lower limb amyotrophy due to TARDBP mutation or post-polio syndrome? Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2013, 14, 5-6, 476-478.
12. Hirayama, K., Toyokura, Y., Tsubaki, T. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity: a new clinical entity. Psychiatr Neurol Jpn, 1959, 61, 2190–2198.
13. Hirayama, K. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity (Hirayama disease) – half-century progress and establishment since its discovery. Brain Nerve, 2008, 60, 1, 17-29.
14. Lim, Y.-M., Koh, I., Park, Y.-M., Kim, J.-J., Kim, D.-S., Kim, H.-J., Baik, K.-H., Choi, H.-Y., Yang, G.-S., Also-Rallo, E., Tizzano, E., Gamez, J., Park, K., Yoo, H.-W., Lee, J.-K., Kim, K.-K. Exome sequencing identifies KIAA1377 and C5orf42 as susceptibility genes for monomelic amyotrophy. Neuromuscul Disord, 2012, 22, 5, 394-400.
15. Lolli, V., Sarbu, N., Pezzullo, M., Mavroudakakis, N. Flexion MRI in a case of Hirayama disease. Radiol Case Rep, 2020, 15, 9, 1701-1704.

16. Rowin, J., Meriggioli, M., Cochran, E. Monomelic amyotrophy with late progression. *Neuromuscul Disord*, 2001, 11, 305-308.
17. Sullivan, O., McLeod, J. Distal chronic spinal muscular atrophy involving the hands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1978, 41, 653-658.
18. Tavee, J., Levin, K. Myelopathy due to degenerative and structural spine diseases. *Continuum (Minneapolis)*, 2015, 2, 1, 52-66.
19. Wang, X.-N., Cui, L.-Y., Liu, M.-S., Guan, Y.-Z., Li, B.-H., Hua, D. A clinical neurophysiology study of Hirayama disease. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125, 6, 1115-1120.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Теодор Ангелов

Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска”,

Медицински Университет – София,

град София, ул. „Георги Софийски” №1

e-mail: teodor_a@abv.bg

Correspondence address:

Teodor Angelov, MD

Clinic of Nervous Diseases, University Hospital "Alexandrovska",

Medical University of Sofia,

Sofia, 1 Georgi Sofiyski Str.

e-mail: teodor_a@abv.bg

IN MEMORIAM



Проф. д-р Екатерина Благоева Титянова, дмн

8.10.1958 – 2.01.2022 г.

Проф. Титянова завършва медицина през 1982 година в Медицинска академия – София. Започва работа като невролог в районната болница на град Гоце Делчев. През 1983 г. постъпва като асистент в Катедрата по неврология на Медицинска академия, София. По-късно става ръководител на лаборатория по клинична невросонография и неврологично отделение при Университетската специализирана болница по неврология и психиатрия „Св. Наум“ ЕАД, София. През 1987 г. придобива специалност по нервни болести, през 1990 г. – образователна и научна степен „доктор“, а през 2007 г. – научна степен „доктор на науките“. От 2003 г. е доцент във Военномедицинска академия – София, а от 2009 г. – професор по неврология. Ръководител е на клиника „Функционална диагностика на нервната система“.

Проф. Титянова е специализирала неврология, невросонология и двигателен контрол на походката в престижни университети в Австрия, САЩ, Мексико, Германия и Финландия. Научните ѝ приноси са в областта на мозъчносъдовите заболявания, невросонологията, хемореологията, двигателния контрол на походката, автономните нарушения и невро-рехабилитацията. Създава Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика, Българска школа по невросонология и организира научни форуми и обучителни курсове.

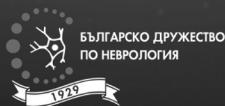
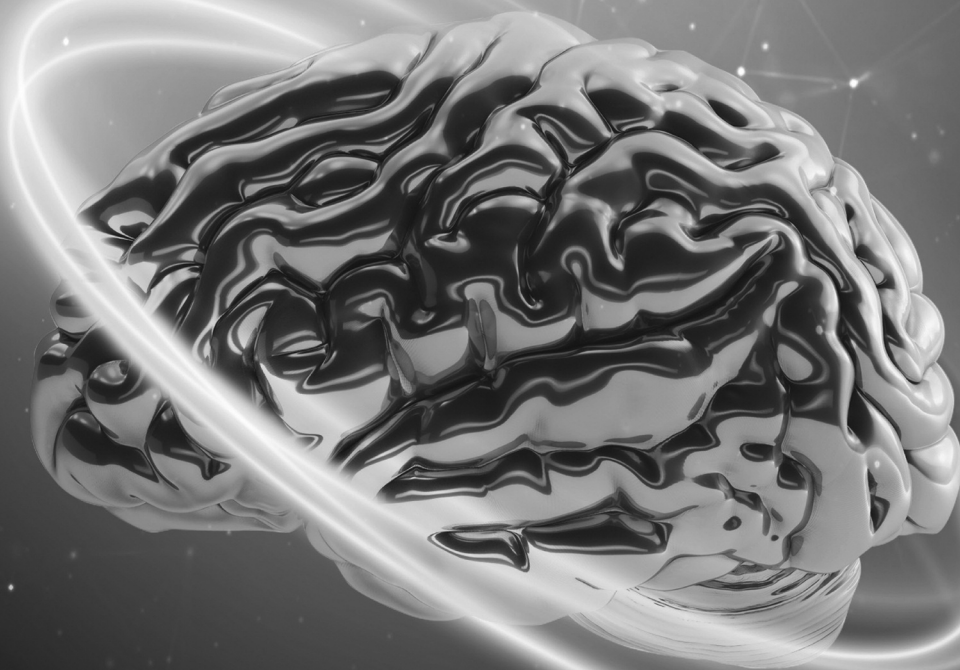
Научната ѝ продукция включва монографии, учебници, ръководства и над 250 публикации у нас и в чужбина, които са международно цитирани. Била е гост-лектор в Мексико, Финландия, Сърбия, Хърватия и Грузия.

Член е на Факултетния съвет и ръководи катедра „Неврология, психиатрия, физиотерапия и рехабилитация, превантивна медицина и обществено здраве“ при Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. От 2013 г. е академик на Българската академия на науките и изкуствата, а от 2015 г. – академик на Сръбската кралска академия.

Проф. Екатерина Титянова е член на национални и международни организации и фондации. Създател и главен редактор е на периодичното научно двуезично английско-българско списание „Neurosonology and Cerebral Hemodynamics“, което се реферира в Emerging Sources Citation Index. Член е на редакционните колегии на списанията „Neurosonology“ (Япония), „Archivos de Neurociencias“ (Мексико), електронното списание „Oruen“ и национални научни списания.

Проф. Екатерина Титянова е носител на наградите „Merrill Spencer Award“ на Европейското дружество по невросонология и мозъчна хемодинамика (2009), „Golden Hippocratic Oath“ на Balkan Association for History and Philosophy of Medicine (2015), Националната медицинска награда в категориите „Световно признание в медицинската наука“ (2017) и „Медицина и образование“ за създаване на школа по невросонология (2018). Тя е удостоена с Почетен знак на Министерството на отбраната (2016), медал „Петър Берон“ на Българската академия на науките и изкуствата (2017) и почетна грамота на Българския червен кръст за проявен хуманизъм (2018). Носител е на голямата награда „Питагор“ 2018 г. за цялостен принос на Министерството на образованието и науката. Има награди от национални и международни научни форуми.

Българско дружество по неврология скърби за загубата на проф. Титянова.



XXI

НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО

НЕВРОЛОГИЯ

ЮНИ **2-5** 2022

КОНГРЕСЕН ЦЕНТЪР НА ХОТЕЛ ИНТЕРНАЦИОНАЛ
ЗЛАТНИ ПЯСЪЦИ

