ISSN 1311-8641

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Сдружение „Българско дружество по неврология“
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

ТОМ 10 / БРОЙ 2
ЮЛИ, 2010

VOLUME 10 / NUMBER 2
JULY, 2010

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ТН1/ТН2 ЦИТОКИНИ, ХЕМОКИНИ И АДХЕЗИОННИ МОЛЕКУЛИ В ПАТОГЕНЕЗАТА НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
Д. Стоилова, П. Шотеков, И. Търнев 46

ТН1/ТН2 ЦИТОКИНОВ ПРОФИЛ, НИВО НА ХЕМОКИНИ И АДХЕЗИОННИ МОЛЕКУЛИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – КОРЕЛАЦИЯ С ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ЕФЕКТ НА ИМУНОМОДУЛИРАЩОТО ЛЕЧЕНИЕ С INTERFERON β
Д. Стоилова, П. Шотеков, Йв. Търнев 50

ИНТРАКРАНИАЛНИТЕ СТЕНОЗИ - ЕТИОЛОГИЧЕН И РИСКОВ ФАКТОР ПРИ ПАЦИЕНТИ С РАННА МОЗЪЧНО – СЪДОВА БОЛЕСТ
Д. Масларов, Д. Дренска, Ю. Петрова 54

ВЪЗПАЛИТЕЛНИ МЕХАНИЗМИ СЛЕД ИНТРАЦЕРЕБРАЛЕН КРЪВОИЗЛИВ
М. Дановска, М. Александрова 58

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

СУБЕКТИВНИ КОГНИТИВНИ ОПЛАКВАНИЯ И РИСК ЗА ДЕМЕНЦИЯ ПРИ ИЗВАДКА ОТ БЪЛГАРСКО ГРАДСКО НАСЕЛЕНИЕ
И. Димитров, Л. Трайков, И. Миланов, Н. Делева, В. Киркова, Н. Ушева 64

СЕРУМНИ НИВА НА ЕСТРАДИОЛ И ПРОГЕСТЕРОН ПРИ ЖЕНИ С ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
А. Тренова, М. Манова, Д. Терзиева, И. Костадинова, Т. Василева, З.Захариев 68

МУЛТИМОДАЛЕН МОЗЪЧЕН МОНИТОРИНГ ПО ВРЕМЕ НА КАРОТИДНА ЕНДАРТЕРЕТОМИЯ - НАШИЯТ ОПИТ И РЕЗУЛТАТИ
М.Станева, Д. Марков, В.Червенков. И.Стайков, М. Бонев, ...71

CONTENTS

REVIEWS

TH1/TH2 CYTOKINES, CHEMOKINES AND ADHESION MOLECULES IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS
S. Stoilova, P. Chotekov, I. Tournev 46

TH1/TH2 CYTOKINE PROFILE, LEVELS OF CHEMOKINES AND ADHESION MOLECULES IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS – CORRELATION WITH THE TREATMENT EFFECT OF IMMUNOMODULATORY INTERFERON β THERAPY
D. Stoilova, P. Shotekov, I. Tarnev 50

INTRACRANIAL STENOSES - ETIOLOGICAL AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH EARLY CEREBROVASCULAR DISEASE.
D. Maslarov,D. Drenska, U. Petrova 54

INFLAMMATORY MECHANISMS AFTER INTRACEREBRAL HEMORRHAGE
M. Danovska , M. Alexandrova 58

ORIGINAL PAPERS

SUBJECTIVE COGNITIVE COMPLAINTS AND RISK FOR DEMENTIA IN A BULGARIAN COMMUNITY-BASED URBAN SAMPLE
I. Dimitrov, L. Traykov, I. Milanov, N. Deleva, V. Kirkova, N. Usheva 64

SERUM LEVELS OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE IN WOMEN WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS
A.Trenova, M. Manova, D. Terzieva, I. Kostadinova, T. Vasileva, Z. Zahariev 68

MULTIMODAL CEREBRAL PERFUSION MONITORING DURING CAROTID ENDARTERECTOMY – OUR EXPERIENCE AND RESULTS
M. Staneva, D. Markov, V. Chervenkoff, I. Staikov, M. Bonev 71

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Сдружение „Българско дружество по неврология“
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ		EDITORS	
Алексиев А.	София	Alexiev A.	Sofia
Балдаранов Д.	София	Baldaranov D.	Sofia
Божинов Ст.	Плевен	Bojinov St.	Pleven
Божинова В	София	Bojinoba V.	Sofia
Василева Е.	София	Vassileva E.	Sofia
Василева Т.	Пловдив	Vassileva T.	Plovdiv
Ганева Г.	София	Ganeva G.	Sofia
Георгиев Д.	София	Georgiev D.	Sofia
Герасимов Б.	София	Gerassimov B.	Sofia
Гозманов Г.	Пловдив	Gozmanov G.	Plovdiv
Григорова О.	София	Grigorova O.	Sofia
Делева Н.	Варна	Deleva N.	Varna
Захариев З.	Пловдив	Zahariev Z.	Plovdiv
Колев О.	София	Kolev O.	Sofia
Колев П.	София	Kolev P.	Sofia
Манчев И.	Ст.Загора	Manchev I.	St. Zagora
Масларов Д.	София	Maslarov D.	Sofia
Миланов И.	София	Milanov I.	Sofia
Миланова М.	София	Milanova M.	Sofia
Минчев Д.	Варна	Minchev D.	Varna
Петров И.	София	Petrov I.	Sofia
Петрова Ю.	София	Petrova U.	Sofia
Райчев И.	София	Raychev I.	Sofia
Райчева М.	София	Raycheva M.	Sofia
Стаменов Б.	Плевен	Stamenov B.	Pleven
Титянова Е.	София	Titianova E.	Sofia
Трайков Л.	София	Traykov L.	Sofia
Търнев И.	София	Tarnev I.	Sofia
Хавезова Л.	Варна	Havezova L.	Varna
Хараланов Л.	София	Haralanov L.	Sofia
Чалъкова Н.	Пловдив	Chalakova N.	Plovdiv
Чернинкова С.	София	Charninkova S.	Sofia
Шотеков П.	София	Shotekov P.	Sofia
Янчева С.	София	Yancheva S.	Sofia

ГЛАВНИ РЕДАКТОРИ:
И. Миланов, П. Стаменова, И. Велчева

EDITOR IN CHIEF:
I. Milanov, P. Stamenova, I. Velcheva

СЕКРЕТАР:
М. Даскалов

SECRETARY:
M. Daskalov

Publisher Color Studio®

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология е официален орган на Сдружение „Българско дружество по неврология“ и публикува статии от всички области на неврологията. Списанието съдържа следните рубрики:

● Редакционна статия с текст до3 страници. Възлага се от Редколегията.

● Оригинални статии - до 8 страници, включително таблици, фигури, книгопис. Към тези статии се изисква резюме на български и английски език общо до 40 реда, отпечатани на отделни страници.

● Резюмето трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати. Посочват се до 6 ключови думи.

● Оригиналните статии включват кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис.

● Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и месторабота, адрес за кореспонденция с телефон, факс и e-mail.

● Кратки научни съобщения до 3 страници

● Обзорни статии до 10 страници

● 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 .

● Статиите трябва да бъдат представени на CD/USB, записани на редакторска програма Word 6/Windows 96 или Windows Microsoft Word 97/2000XP, с един екземпляр разпечатка.

● Таблиците се представят на отделен лист, номерирани, като в текста се отбележи мястото им. Таблиците да имат кратко заглавие.

● Илюстрациите (фигури, диаграми, формули) трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстовете под фигурите се представят на отделен лист

● Книгописът да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подреждат по азбучен ред, като в началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло. В текста цитираните автори да се представят с пореден 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/, том, година на издаване, номер на книжката, страница / от-до/. Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

● Книга: Автор /и/ . Заглавие. Подзаглавни данни. Местоиздаване, издателство, година на издаване, страница /от-до/.Пример : Calligaro,K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease.Philadelphia-New York, Lippincott - Raven Publishers, 1997, 217.

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

● Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място.

● Предоставените материали и описаните в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти

● При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

Ръкописите в два екземпляра (или един екземпляр и CD/USB) изпращайте на адрес:

София 1504, Ул. 4 Бяло море " № 8
МБАЛ " Царица Йоанна" - ЕАД Клиника по неврология
Проф. П.Стаменова

INSTRUCTION FOR AUTHORS

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It will consider for publication papers in neurology and related areas in the following categories:

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

● Original papers - up to 8 pages, including tables, figures and references. An abstract in Bulgarian and English up to 40 rows on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords.

● The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references.

● 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

● Short communications and case reports up to 3 pages

● Review articles up to 10 pages

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

● Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems

● The manuscripts should be submitted on CD/USB, using Word 6/Windows 96 or Windows Microsoft Word 97/2000XP with a printed copy.

● The tables should be presented on separate sheets with a short heading

● The illustrations /figures, diagrams, formulas/ should be ready for reproduction.

Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper.

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) volume, (5) year of publication, (6) journal number, (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

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

● 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., Jeavsons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, eds. J.Roger, M. Bureau, Ch.Dravet, F.E. Dreifuss, A.Perret, P.Wolf. London, John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

● The articles are considered for publication on the understanding that the presented material has not been published or is being submitted elsewhere before appearing in BULGARIAN NEUROLOGY.

● Authors should indicate that ethical approval of the study was granted and that informed consent was given.

● All authors should approve and sign the final manuscript.

Manuscript with one copy (or a CD/USB and a copy) should be sent to the following address:

Sofia 1504, Bulgaria, 8, Bialo more str.
Department of Neurology University Hospital „Queene Jovanna“
Prof. P. Stamenova

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ТН1/ТН2 ЦИТОКИНИ, ХЕМОКИНИ И АДХЕЗИОННИ МОЛЕКУЛИ В ПАТОГЕНЕЗАТА НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
Д. Стоилова, П. Шотеков, И. Търнев 46

ТН1/ТН2 ЦИТОКИНОВ ПРОФИЛ, НИВО НА ХЕМОКИНИ И АДХЕЗИОННИ МОЛЕКУЛИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – КОРЕЛАЦИЯ С ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ЕФЕКТ НА ИМУНОМОДУЛИРАЩОТО ЛЕЧЕНИЕ С INTERFERON β
Д. Стоилова, П. Шотеков, Йв. Търнев 50

ИНТРАКРАНИАЛНИТЕ СТЕНОЗИ - ЕТИОЛОГИЧЕН И РИСКОВ ФАКТОР ПРИ ПАЦИЕНТИ С РАННА МОЗЪЧНО – СЪДОВА БОЛЕСТ
Д. Масларов, Д. Дренска, Ю. Петрова 54

ВЪЗПАЛИТЕЛНИ МЕХАНИЗМИ СЛЕД ИНТРАЦЕРЕБРАЛЕН КРЪВОИЗЛИВ
М. Дановска, М. Александрова 58

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

СУБЕКТИВНИ КОГНИТИВНИ ОПЛАКВАНИЯ И РИСК ЗА ДЕМЕНЦИЯ ПРИ ИЗВАДКА ОТ БЪЛГАРСКО ГРАДСКО НАСЕЛЕНИЕ
И. Димитров, Л. Трайков, И. Миланов, Н. Делева, В. Киркова, Н. Ушева 64

СЕРУМНИ НИВА НА ЕСТРАДИОЛ И ПРОГЕСТЕРОН ПРИ ЖЕНИ С ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
А. Тренова, М. Манова, Д. Терзиева, И. Костадинова, Т. Василева, З.Захариев 68

МУЛТИМОДАЛЕН МОЗЪЧЕН МОНИТОРИНГ ПО ВРЕМЕ НА КАРОТИДНА ЕНДАРТЕРЕТОМИЯ - НАШИЯТ ОПИТ И РЕЗУЛТАТИ
М.Станева, Д. Марков, В.Червенков. И.Стайков, М. Бонев, ...71

МИАСТЕНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ- КЛИНИЧНИ ФОРМИ
А. Асенова 76

ДЕПРЕСИЯТА КАТО НАЙ-ИНВАЛИДИЗИРАЩ ФАКТОР ЗА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ
А. Тодорова 80

ОПИСАНИЕ НА КЛИЧЕН СЛУЧАЙ

МИОПАТИЯ С ТЕЛЦА НА ВКЛЮЧВАНИЯ, БОЛЕСТ НА PAGET И ФРОНТОТЕМПОРАЛНА ДЕМЕНЦИЯ – ПЪРВИ ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН СЛУЧАЙ В БЪЛГАРИЯ
В.Михайлова, В.Гергелчева, С. Краузе, И.Трайкова, М.Валтер, И.Търнев 85

СЪОБЩЕНИЕ

МОТОРНИ ФЛУКТУАЦИИ, ДИСКИНЕЗИИ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПОСТОЯННА ДОПАМИНЕРГИЧНА СТИМУЛАЦИЯ (CDS) 88

ТРЕТА МЕЖДУНАРОДНА КОНФЕРЕНЦИЯ “ХИПЕРТОНИЯ, ЛИПИДИ, ДИАБЕТ И ПРОФИЛАКТИКА НА МОЗЪЧНИЯ ИНСУЛТ“
Д. Масларов 89

ЧЕТВЪРТА МЕЖДУНАРОДНА НАУЧНА СРЕЩА
И. Велчева 90

CONTENTS

REVIEWS

TH1/TH2 CYTOKINES, CHEMOKINES AND ADHESION MOLECULES IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS
S. Stoilova, P. Chotekov, I. Tournev 46

TH1/TH2 CYTOKINE PROFILE, LEVELS OF CHEMOKINES AND ADHESION MOLECULES IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS – CORRELATION WITH THE TREATMENT EFFECT OF IMMUNOMODULATORY INTERFERON β THERAPY
D. Stoilova, P. Shotekov, I. Tarnev 50

INTRACRANIAL STENOSES - ETIOLOGICAL AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH EARLY CEREBROVASCULAR DISEASE.
D. Maslarov,D. Drenska, U. Petrova 54

INFLAMMATORY MECHANISMS AFTER INTRACEREBRAL HEMORRHAGE
M. Danovska , M. Alexandrova 58

ORIGINAL PAPERS

SUBJECTIVE COGNITIVE COMPLAINTS AND RISK FOR DEMENTIA IN A BULGARIAN COMMUNITY-BASED URBAN SAMPLE
I. Dimitrov, L. Traykov, I. Milanov, N. Deleva, V. Kirkova, N. Usheva 64

SERUM LEVELS OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE IN WOMEN WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS
A.Trenova, M. Manova, D. Terzieva, I. Kostadinova, T. Vasileva, Z. Zahariev 68

MULTIMODAL CEREBRAL PERFUSION MONITORING DURING CAROTID ENDARTERECTOMY – OUR EXPERIENCE AND RESULTS
M. Staneva, D. Markov, V. Chervenkoff, I. Staikov, M. Bonev 71

MYASTHENIA IN CHILDHOOD - CLINICAL FORMS
A. Assenova 76

DEPRESSION – THE MOST DISABLING FACTOR IMPACTING QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PARKINSON’S DISEASE
A. Todorova 80

CASE REPORT

INCLUSION BODY MYOPATHY WITH PAGET’S DISEASE AND FRONTO-TEMPORAL DEMENTIA – CASE REPORT OF THE FIRST GENETICALLY VERIFIED PATIENT IN BULGARIA
V,Mihaylova, V. Guergueltcheva, S. Krause, I.Traikova, M. Walter, I.Tournev 85

INFORMATION

MOTOR FLUCTUATIONS, DYSKINESIAS AND THE RATIONALE OF CONTINUES DOPAMINERGIC STIMULATION 88

3 RD INTERNATIONAL CONFERENCE “HIPERTONIYA ,LIPIDS, DIABETES, AND PREVENTION OF STROKE”
D. Maslarov 89

Обзор
ТН1/ТН2 ЦИТОКИНИ, ХЕМОКИНИ И АДХЕЗИОННИ МОЛЕКУЛИ В ПАТОГЕНЕЗАТА НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Д. Стоилова, П. Шотеков, И. Търнев

Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска", София

SUMMARY

TH1/TH2 CYTOKINES, CHEMOKINES AND ADHESION MOLECULES IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

D. Stoilova, P. Shotekov, I. Tournev

In respect of pathogenesis MS is considered as predominantly Th1 immunomediated disease. In humans there are four major subtypes of CD4+ cells according to their cytokine secretion profile: Th1, Th2, Th3 and Th17. Cytokines associated mainly with Th1 cell reactions are proinflammatory: interferon-gamma (IFN-γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin 2 (IL-2) and IL-15. Th2 associated cytokines are antiinflammatory and include IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 and IL-13. Chemokines and their receptors play a significant role in the traffic of inflammatory T-cells to the central nervous system and represent key mediators of inflammation process in case of MS. Chemokines induce and activate LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) and VLA-4 (very late antigen-4) white blood cell adhesion molecules which ensure strong adhesion to the endothelium and establish chemotaxis concentration gradient which enables their transportation to the CNS. It was found that the mutual relations with VLA-4/VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) and LFA-1/ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) endothelium adhesion molecules are decisive for the migration of activated T-cells to the CNS and represent a critical point in disease inducing.

KEYWORDS: Multiple sclerosis, cytokines, chemokines, adhesion molecules.

РЕЗЮМЕ

В патогенетичен план МС се разглежда като предоминантно Th1 имуномедиирано заболяване. При човека CD4+ клетките се обособяват в зависимост от профила на цитокинова секреция на четири основни субтипа: Th1, Th2, Th3 и Th17. Цитокините, асоциирани основно с Th1 клетъчни реакции са проинфламаторните: интерферон гама (IFN-γ), туморнекротизиращ фактор алфа (TNF-α), интерлевкин 2 (IL-2) и IL-15. Th2 асоциираните цитокини са антиинфламаторни и включват IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. Хемокините и техните рецептори играят важна роля в трафика на инфламаторни Т клетки към ЦНС и се явяват ключови медиатори на възпалителния процес при МС. Хемокините индуцират и активират левкоцитните адхезионни молекули LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) и VLA-4 (very late antigen-4), които осигуряват плътната адхезия към ендотела, а също така създават хемотаксичен концентрационен градиент, който обуславя преминаването им към ЦНС. Установено е, че взаимовръзките с ендотелните адхезионни молекули VLA-4/VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) и LFA-1/ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) са решаващи за миграцията на активирани Т клетки към ЦНС и се явяват критично звено в запускането на болестния процес.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Мултиплена склероза, цитокини, хемокини, адхезионни молекули.

Множествената склероза (МС) е заболяване на централната нервна система (ЦНС), характеризиращо се с имуномедиирана деструкция на миелина, астроглиоза, вариабилна по степен аксонопатия и в клиничен план – пристъпно-ремитентен или прогредиентен ход на протичане. Повече от 100 години след като Charcot (1868) описва клиничните и патоанатомични характеристики на МС, заболяването остава предизвикателство за изследователите по отношение на своята етиология, патогенеза, както и с настоящите и бъдещи възможности за терапевтично повлияване на симптомите и предотвратяване прогресията на заболяването.

Развитието на повечето автоимунни заболявания по един или друг начин е свързано с нарушен баланс между T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2) лимфоцити, цитокини и регулаторни Т клетки (1, 24). При човека CD4+ клетките се обособяват в зависимост от профила на цитокинова секреция на четири основни субтипа: Th1, Th2, Th3 и Th17. Цитокините, асоциирани основно с Th1 клетъчни реакции са проинфламаторните: интерферон гама (IFN-γ), туморнекротизиращ фактор алфа (TNF-α), интерлевкин 2 (IL-2) и IL-15. Th2 асоциираните цитокини са антиинфламаторни и включват IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. Диференциацията към Th1, респективно Th2 клетъчен фенотип се влияе от множество фактори, като основно значение имат: взаимодействие лиганд – Т-клетъчен рецептор (TCR); генен полиморфизъм и продукция на цитокини. Решаваща роля за поляризацията на Т клетките, а оттам за обособяването на Т клетъчните отговори към Th1 или Th2 фенотип, играят IL-4 и IL-12, както и IL-18, IL-23 и IFN-γ (9).

Във физиологични условия съществува баланс между Th1 и Th2 – асоциираните клетъчни реакции. При МС повечето клетъчни клонове, извлечени от периферната кръв или ликвора, показват Th1 цитокинов профил (1). Натрупани са множество доказателства, че самият процес на демиелинизация се запуска от Th1 клетъчни отговори (37).

В този контекст, в патогенетичен план МС се разглежда като предоминантно Th1 имуномедиирано заболяване, развиващо се в генетично предразположени индивиди. Активацията на CD4 автореактивните Т клетки и тяхната диференциация към Th1 фенотип се счита за критично звено в запускането на болестния процес. Поредицата от събития, обаче, които инициират тези патологични промени остава неясна. Отчитайки значимата клинична, генетична, невроизобразителна (МРТ) и патоанатомична хетерогенност на МС се приема, че комплекс от патогенни механизми обуславят тъканната увреда.

Възпалителният процес при МС, предшестващ развитието на демиелинизация, въвлича едновременно клетки

на имунната система и ЦНС, както и продуцираните от тях възпалителни медиатори: цитокини, хемокини, адхезионни молекули на ендотелните клетки и матриксни металопротеинази. Автоимунният процес се отключва с активирането в периферията на автореактивни Т лимфоцити (вероятно по механизма на молекулна мимикрия или чрез активация тип "ефект на свидетел" /bystander активация/ от суперантигени, цитокинова свръхсекреция и др.) (10). Тези активирани Т лимфоцити могат да преминат през кръвно-мозъчната бариера (КМБ), като впоследствие се реактивират при срещата със съответстващия им автоантиген. Този транспорт през КМБ се опосредства от хемотаксични цитокини, наречени хемокини.

Хемокините са 4 субтипа (CXC, CC, CX3C и C), като специално CC групата участва в хемотаксиса на макрофагите и Т клетките. Трафикът на инфламаторни Т клетки към ЦНС е критичен момент в патогенезата на МС. Тъй като хемокините и техните рецептори играят важна роля в него, те се явяват ключови медиатори на възпалителния процес при МС. От голямата група хемокинови рецептори – CCR5 и CXCR3 се разглеждат като ключови рецептори за Th1 клетките, а CCR3 и CCR4 – за Th2 клетките. (9,27) Установена е сигнификантно повишена експресия на хемокините CCL5 (RANTES) (4,29, 37), CXCL8 (IL 8) (4, 22, 35) и CXCL10 (29) и техните рецептори в акутната фаза на МС, докато нивото на CCL2 е понижено (4, 37, 39). CCL2 се покачва в периода на ремисия на заболяването, за разлика от стойностите на CCL5 и CXCL8.

Миграцията на Т клетките към ЦНС стартира с лабилно закрепяне към ендотела на КМБ, последвано от устойчива адхезия за лумена и последваща диапедеза. Хемокините индуцират и активират левкоцитните адхезионни молекули LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) и VLA-4 (very late antigen-4), които осигуряват плътната адхезия към ендотела, а също така създават хемотаксичен концентрационен градиент, който обуславя преминаването от кръвоносния съд към ЦНС. Установено е, че взаимовръзките със свръхекспресираните при МС ендотелни адхезионни молекули, а именно: VLA-4/VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), LFA-1/ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) са решаващи за миграцията на активирани Т клетки към ЦНС. Индукцията на протеолитичните ензими улеснява отварянето на КМБ, а впоследствие хемокините медиират ретенцията на левкоцитите в ЦНС (1, 24).

Автореактивните Т клетки разпознават антигена с участието на антиген-представящи клетки /АПК/. Потенциалните МС антигени са: миелин-базичен протеин, миелин-асоцииран гликопротеин, миелин олигодендроцитен гликопротеин, протеолипиден протеин, αB-кристалин, фосфодиестерази, S100 протеин (37). Образуваният тримолекулен комплекс – антиген, TCR и клас II МНС на АПК отключва изразена възпалителна реакция с мощна продукция на проинфламаторни Th1 цитокини. Те увреждат КМБ с последващо преминаване и на други имунни клетки към ЦНС и краен резултат - имуномедиирана увреда на миелина и олигодендроцитите.

Увредата на КМБ е ключов момент в патогенезата на МС. Първият МРТ доловим белег при всяка нова или разрастване на стара демиелинизираща лезия е увредата на КМБ. В ЦНС активираните Т клетки с Th1 профил секретират проинфламаторните цитокини TNF-α и IFN-γ. TNF-α индуцира преминаването на левкоцити през КМБ и заедно с IFN-g имат цитотоксичен ефект върху съдовия ендотел, опосредстван от азотния оксид (NO) (9). Макрофагеалната активация от IFN-γ стимулира NO синтетазата с повишено образуване на NO, който има невротоксичен ефект и засилва пермеабилитета на КМБ. Освен това се предполага, че TNF-α стимулира матриксната металопротеиназа ММР 9.

Протеазите (като ММР 9) усилват миграцията на автореактивни имунни клетки чрез разрушаване на екстрацелуларните матриксни макромолекули (20). TNF-α също така повишава експресията на адхезионни молекули в ендотела и по този начин засилва адхезията и пасажа на активирани Т лимфоцити и моноцити. Установено е, че във физиологични условия мозъчните ендотелни клетки експресират ICAM-1, но след стимулация от TNF-α, IFN-γ и IL-1 се увеличава експресията на ICAM-1, и се експресират също VCAM-1 и E-селектин.

Освен това, от мозъчните ендотелни клетки е налице непрекъсната продукция на ендотелни микропартикули (ЕМП), изградени от мембранни фосфолипиди и протеини. Те експресират, по подобие на ендотелните клетки, някои адхезионни молекули. В активната фаза на болестта, както и при експозиция на високо серумно ниво на проинфламаторни цитокини (напр. TNF-α и IFN-γ) е установено повишена секреция на микропартикули в периферната циркулация. Високото серумно ниво на ЕМП, експресиращи CD31/PECAM-1 и CD54/ICAM-1 в активната фаза на болестта, има проинфламаторен ефект, обусловен чрез конюгация с моноцити и улеснение на трансендотелната им миграция.

Проинфламаторните цитокини участват и в процеса на демиелинизация като: 1/ действат директно токсично на олигодендроцитите (TNF-α и IFN-γ); 2/ активират макрофагите и микроглията, които фагоцитират миелина и 3/ се включват в индукцията на апоптозата (7, 9).

При пациентите с МС се установява увеличена експресия, съответно серумно и ликворно ниво на проинфламаторни цитокини, особено значимо по време на пристъп: IFN-γ (16, 36, 37), TNF-α (3, 17), IL-12 и свързания с него чрез обща верига p40 IL-23 (12, 35, 37, 40), IL-17 (42), IL-27 (9). Обратно, в акутния стадий на заболяването се установява значимо снижение на Th2 асоциираните антиинфламаторни цитокини, като IL-10 (3, 36, 37) и IL-4 (23, 37). В периода на частична ремиелинизация се наблюдава доминиране на Th2 и Th3 цитокините, като IL-10 и TGF-β (transforming growth factor β), със секреция на различни растежни фактори (BNG, TGF, CNF, FGF) от резидентни и Т клетки. Тогава олигодендроцитните прекурсори са също активирани и съхранените олигодендроцити започват да възстановяват оголените зони.

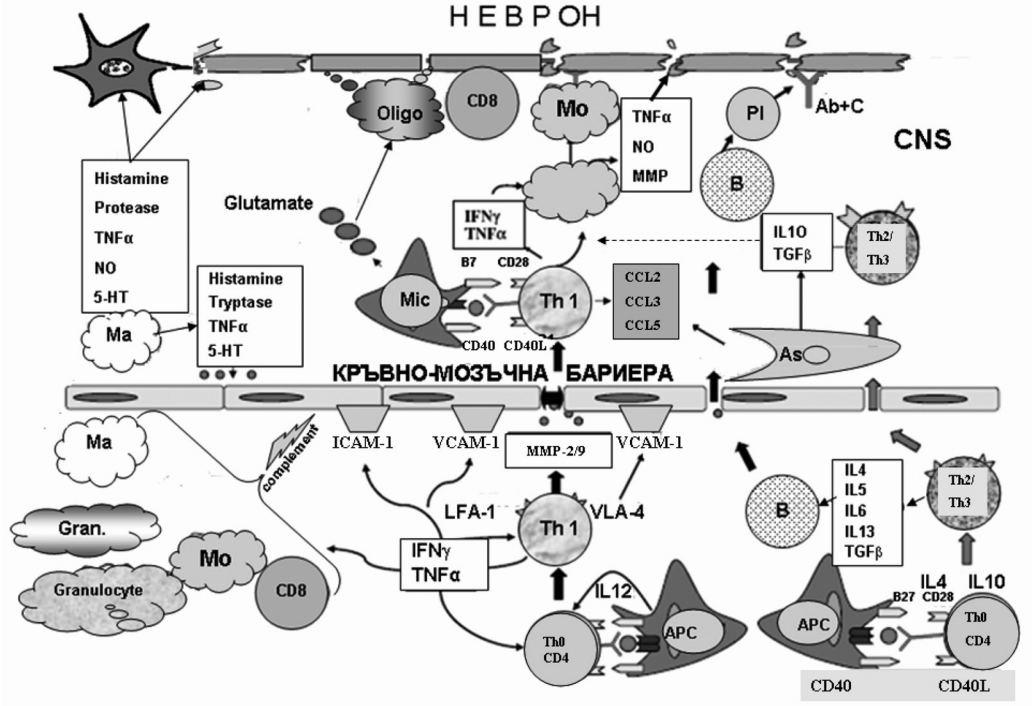
Доколкото МС се разглежда като предоминантно Th1 имуномедиирано заболяване, ролята на CD8 Т клетките в патогенезата на МС едва в последните години започна за се изследва задълбочено (18). Повод за това са нови студии, които показват, че в повечето МС лезии съотношението CD8:CD4 лимфоцити е 10 към 1, като при всичките 4 патоморфологични типа CD8 клетките доминират. Освен това е установено, че всички клетки в ЦНС /олигодендроцити, микроглия, астроцити и неврони/ имат потенциал да експресират клас I HLA молекули, следователно всички те могат да подлежат на Т-клетъчно медиирана цитотоксичност.

Установена е сигнификантна корелация между CD8 клетките и аксоналната увреда в МС лезиите. Fas – лигандът е ефекторната молекула, отговорна за Т-клетъчно медиираната цитотоксична увреда на невроните. Директният механизъм на увреда включва непосредствено разпознаване и свързване с клас I пептидни

епитопи на повърхността на аксона. При алтернативния път Т цитотоксичните лимфоцитите унищожават глиалните клетки, които обграждат аксоните и така ги правят податливи към други увреждащи агенти.

Другите клетъчни типове, които мигрират през увредената КМБ в ЦНС и участват в патогенезата на заболяването са В лимфоцити, NK клетки, дендритни клетки, мастоцити и други клетки на моноцито-макрофагеалната система (ММС). При МС рутинно се установяват антитела срещу миелина, интратекална IgG хиперсекреция, както и В лимфоцити в активните плаки (30). Когато активираните В лимфоцити, експресиращи LFA-1 и VLA-4, преминат КМБ /индукция от хемокини CCL2 и IL8/ те формират герминативни центрове, претърпяват клонална експанзия и продуцират плазматични (PC – short living and long living) и B-memory клетки. PC продуцират в ЦНС автоантитела, които инициират демиелинизацията чрез активиране на комплемента или чрез ефекторни клетки от ММС.

Следователно, автореактивните Т клетки отключват началния възпалителен процес и променят пермеабилитета на КМБ, но в последващия процес на демиелинизация се включват множество имунни механизми с участието и на В лимфоцити, NK клетки и автоантитела: цитокин-медиирана увреда на олигодендроцитите и миелина, поглъщане и разграждане от активирани макрофаги на повърхностни антигени на миелина, свързани с автоантитела (т.нар. антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност), комплемент-медиирана увреда и директна цитолиза на олигодендроцитите от цитотоксични Т клетки (Фиг. 1). Резултатът е деструкция на миелина и оголване на аксоните, което ги прави податливи на последваща лезия (аксонопатия) от различни разтворими медиатори на тъканната увреда – цитокини, комплемент, протеази.



Фиг. 1. Патогенеза на МС /легенда: APC – Антиген представяща клетка; As – астроцит; CCL – хемокин; IL – интерлевкин; Ma – мастоцит; Mo – моноцит; Mic – микроглия; MMP – металопротеиназа/

Автоантителата се прикрепят към съответстващия им миелинов антиген във Fab региона (fragment of antigen binding). Fs – региона (fragment of crystallization), който е свободен, активира един от двата имунопатогенетични механизма: 1/ Свързване на Fs със C1q протеина, което стартира комплемент-медиирано лизиране на клетките чрез MAC (membrane attack complex) и 2/ Прикрепяне на Fs към FsR на макрофаги или CD8 лимфоцити, който комплекс обуславя деструкция по пътя на антитяло-зависимата клетъчна цитотоксичност (ADCC).

Мастоцитите са източник на хистамин, левкотриени, простагландини и TNF-α, които имат увреждащо действие върху КМБ и спомагат масивната клетъчна инфилтрация. Периваскуларните макрофаги имат значение като АПК, активират микроглията, продуцират хемокини и експресират адхезионни молекули – ICAM-1 и VCAM-1. Макрофагите, както и астроглията и микроглията в ЦНС, продуцират IL-12, който е мощен стимулатор на диференциацията към Th1 фенотип и съответно на Th1 клетъчните реакции. NK клетките се активират от IL-12 и IL-18, секретирани от активирани макрофаги и дендритни клетки, като в отговор продуцират IFN-γ и стимулират Th1 клетките. Дендритните клетки играят роля на АПК и могат да активират автореактивните Т лимфоцити (9, 24, 37)

Прогресът в изясняването на патогенезата на МС дава възможност за изграждане на нови терапевтични стратегии, като акцентът се измества към имуномодулация. Като ключови звена за селективни имуноинтервенции се възприемат: модулация на антигенното разпознаване и блокада на свързването, индукция на регулаторни клетки, изместване на имунните отговори към непатогенни или протективни пътища, неутрализация на проинфламаторните цитокини, индукция или приложение на антиинфламаторни цитокини, модулация на левкоцитната миграция (1, 7, 27, 38).

Новите обещаващи терапевтични стратегии включват моноклонални антитела: срещу VLA-4 (Natalizumab), който блокира адхезията на Т-лимфоцитите към ендотела през VCAM-1 и оттам миграцията

на активираните Т клетки през КМБ; срещу α веригата на IL-2R (Daclizumab), който блокира пролиферацията на Т-лимфоцитите; срещу CD20 – антиген, експресиран върху В-лимфоцитите (Rituximab) и срещу CD52 – повърхностен антиген при лимфоцити, моноцити и тимоцити (Alemtuzumab). Други разработвани стратегии включват модулатори на нивото на cAMP, антагонисти на хемокиновите рецептори (CCR5/CXCR4, CCR1, CCR1/CXCR3), средства, блокиращи CD4 и др. Като перспективни се разглеждат възможностите за постигане на модулация на антиген-специфичните клетъчни отговори чрез индукция на анергия или програмирана клетъчна смърт, ДНК, кодираща антиинфламаторни цитокини, индукция на антиидиотипни Т клетки, директно срещу TCR CDR2 или CDR3 регионите на автоантигенно-специфичните TCR вериги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adorini L. Immunotherapeutic approaches in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2004; 223(1): 13-24
2. Al-Shammri S., Rawoot P., Azizieh F. et al. Th1/Th2 cytokine patterns and clinical profiles during and after pregnancy in women with multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2004; 222(1-2): 21-27
3. Baraczka K., Nekam K., Pozsonyi T. et al. Investigation of cytokine (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10) concentrations in the cerebrospinal fluid of female patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Eur J Neurol. 2004; 11(1): 37-42
4. Bartosik-Psujek H., Stelmasiak Z. The levels of chemokines CXCL8, CCL2 and CCL5 in multiple sclerosis patients are linked to the activity of the disease. Eur J Neurol. 2005; 12(1): 49-54
5. Bielekova B., Richert N., Howard T. et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon ?. PNAS 2004; 101(23): 8705-8708
6. Billiau A., Kieseier B.C., Hartung H.P. Biologic role of interferon beta in multiple sclerosis. J Neurol. 2004; 251 Suppl 2:II10-14
7. Buntinx M., Moreels M., Vandenabeele F. et al. M. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. J Neurosci Res. 2004; 76(6): 834-45
8. Cannella B., Raine C. Multiple sclerosis: Cytokine receptors on oligodendrocytes predict innate regulation. Ann Neurol 2004; 55: 46-57
9. Chavarria A., Alcocer-Varela J. Is damage in central nervous system due to inflammation? Autoimmun Rev. 2004; 3(4): 251-60
10. Chitnis T. The role of CD4 T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. Int Rev Neurobiol 2007; 79: 43-72
11. Ersoy E., Kus C., Sener V. et al. The effects of interferon ? on interleukin 10 in multiple sclerosis patients. Eur J Neurol 2005; 12: 208-211
12. Espejo C., Brieva L., Ruggiero G. et al. IFN-beta treatment modulates the CD28/CTLA-4-mediated pathway for IL-2 production in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2004; 10(6): 630-635
13. Gilmore W., Arias M., Stroud N. et al. Preliminary studies of cytokine secretion patterns associated with pregnancy in MS patients. J Neurol Sci. 2004; 224(1-2): 69-76
14. Haase C.G., Faustmann P.M. Benign multiple sclerosis is characterized by a stable neuroimmunologic network. Neuroimmunomodulation. 2004; 11(4): 273-277
15. Huang W.X., Huang P, Hillert J. Increased expression of caspase-1 and interleukin-18 in peripheral blood mononuclear cells in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2004; 10(5): 482-487
16. Hussien Y., Sanna A., Soderstrom M. et al. Multiple sclerosis: expression of CD1a and production of IL-12p70 and IFN-gamma by blood mononuclear cells in patients on combination therapy with IFN-beta and glatiramer acetate compared to monotherapy with IFN-beta. Mult Scler. 2004; 10(1) :16-25
17. Jensen J., Krakauer M., Sellebjerg F. Cytokines and adhesion molecules in multiple sclerosis patients treated with interferon-beta1b. Cytokine 2005; 29(1): 24-30
18. Johnson AJ, Suidan GL, McDole J, Pirko I. The CD8 T cell in multiple sclerosis: suppressor cell or mediator of neuropathology? Int Rev Neurobiol 2007; 79: 73-97
19. Kappos L., Kuhle J., Gass A. et al. Alternatives to current disease-modifying treatment in MS: what do we need and what can we expect in the future? : J Neurol. 2004; 251 Suppl 5: v57-v64
20. Karabudak R., Kurne A., Guc D., Sengelen M. et al. Effect of interferon beta-1a on serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in relapsing remitting multiple sclerosis patients. One year follow-up results. J Neurol. 2004; 251(3): 279-283
21. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. Neurology 2010; 74 Suppl: S2-8
22. Lund B.T., Ashikian N., Ta H.Q., Chakryan Y. et al. Increased CXCL8 (IL-8) expression in Multiple Sclerosis. J Neuroimmunol. 2004; 155(1-2): 161-71
23. Matsui M., Araya S.I., Wang H.Y., Matsushima K., Saida T. Immunomonitoring measures in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2004; 148(1-2): 192-199
24. Minagar A., Carpenter A., Alexander JS. The destructive alliance: interactions of leukocytes, cerebral endothelial cells, and the immune cascade in pathogenesis of multiple sclerosis. Int Rev Neurobiol 2007; 79: 1-11
25. Mitsdoerffer M., Schreiner B., Kieseier B.C. et al. Monocyte-derived HLA-G acts as a strong inhibitor of autologous CD4 T cell activation and is upregulated by interferon-beta in vitro and in vivo: rationale for the therapy of multiple sclerosis. : J Neuroimmunol 2005; 159(1-2): 155-164
26. Molnafri N., Gruaz L., Dayer J.M., Burger D. Opposite effects of IFN? on cytokine homeostasis in LPS and T cell contact-activated human monocytes. J Neuroimmunol 2004; 146: 76-83
27. Muller D.M., Pender M.P., Greer J.M. Chemokines and chemokine receptors: potential therapeutic targets in multiple sclerosis. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2004; 3(3): 279-290
28. Muraro P.A., Liberati L., Bonanni L., Pantalone A. et al. Decreased integrin gene expression in patients with MS responding to interferon-beta treatment. J Neuroimmunol. 2004; 150(1-2): 123-131
29. Narikawa K., Misu T., Fujihara K., Nakashima I., Sato S., Itoyama Y. CSF chemokine levels in relapsing neuromyelitis optica and multiple sclerosis. : J Neuroimmunol. 2004; 149(1-2): 182-186
30. Nikbin B., Bonab MM, Khosravi F, Talebian F. Role of B cells in pathogenesis of multiple sclerosis. Int Rev Neurobiol 2007; 79: 13-42
31. Ochi H., Feng-Jun M., Osoegawa M. et al. Time-dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis patients with interferon beta-1b. J Neurol Sci. 2004; 222(1-2): 65-73
32. Okada K., Kuroda E., Yoshida Y. et al. Effects of interferon-beta on the cytokine production of astrocytes. J Neuroimmunol. 2005; 159(1-2): 48-54
33. Opdenakker G., Nelissen I., Van Damme J. Functional roles and therapeutic targeting of gelatinase B and chemokines in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2003; 2(12): 747-756
34. Pellegrini P., Totaro R., Contasta I. et al. IFNbeta-1a treatment and reestablishment of Th1 regulation in MS patients: dose effects. Clin Neuropharmacol. 2004; 27(6): 258-269
35. Saruhan-Direskeneli G., Yentur S.P. et al. Cytokines and chemokines in neuro-Behcet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. : J Neuroimmunol. 2003; 145(1-2): 127-34.
36. Sega S., Wraber B., Mesec A., Horvat A., Ihan A. IFN-beta1a and IFN-beta1b have different patterns of influence on cytokines. Clin Neurol Neurosurg. 2004; 106(3): 255-258
37. Sospedra M., Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immumol 2005; 23: 683-747
38. Szczucinski A., Losy J. 1. Chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis. Potential targets for new therapies. Acta Neurol Scand 2007; 115(3): 137-46
39. Szczucinski A., Losy J. Long-term effect of IFN-beta 1a therapy on CCL2 (MCP-1) chemokine in patients with multiple sclerosis. Folia Neuropathol. 2004; 42(1) :15-18
40. Vandenbroeck K., Alloza I., Gadina M., Matthys P. Inhibiting cytokines of the interleukin-12 family: recent advances and novel challenges. J Pharm Pharmacol. 2004; 56(2): 145-160
41. Venken K., Hellings N., Liblau R., Stinissen P. Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. Trends Mol Med 2010; 16(2): 58-68
42. Witowski J., Ksiazek K., Jorres A. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. Cell Mol Life Sci. 2004; 61(5): 567-579

Адрес за кореспонденция:
Проф. Д-р Пенко Шотеков, дмн
Клиника по нервни болести
УМБАЛ „Александровска”
ул. „Г. Софийски” 1
1124 София
тел. 02/9230673
e-mail: shotekov@abv.bg

Обзор

ТН1/ТН2 ЦИТОКИНОВ ПРОФИЛ, НИВО НА ХЕМОКИНИ И АДХЕЗИОННИ МОЛЕКУЛИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – КОРЕЛАЦИЯ С ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ЕФЕКТ НА ИМУНОМОДУЛИРАЩОТО ЛЕЧЕНИЕ С INTERFERON β

Д. Стоилова, П. Шотеков, И. Търнев

Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска", София

SUMMARY

TH1/TH2 CYTOKINE PROFILE, LEVELS OF CHEMOKINES AND ADHESION MOLECULES IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS – CORRELATION WITH THE TREATMENT EFFECT OF IMMUNOMODULATORY INTERFERON β THERAPY

D. Stoilova, P. Shotekov, I. Tournev

Inflammation process in MS precedes the development of demyelinization and implicates both immune system and CNS cells, as well as the inflammation markers produced by them: cytokines, chemokines and endothelium cell adhesion molecules. It is supposed that IFN-β advantageous therapeutic effect is mediated by several different mechanisms associated with different components of disease pathogenesis: modulation effect on cytokine secretion; induction of neurotrophic factors; reduction of cell migration to CNS; inhibitory effect on the production of matrix metalloproteinases. A number of studies demonstrate that in the course of IFN-β therapy secretion of proinflammatory cytokines (TNF-α, IFN-γ, IL-12) is significantly decreased while there is significant increase in the levels of antiinflammatory cytokines (IL-4, IL-10). Reported data from various authors are contradictive in respect with the aforementioned cytokines, as well as with the way IFN-β influences the levels of chemokines and adhesion molecules. The present review deals with the latest results from the studies on biomarkers in cases of patients with MS treated with IFN-β in order to clarify the mechanisms of action of the agent and in order to estimate the possibility these immunological indicators to be used for the early prediction of the expected therapeutic effect.

KEYWORDS: Interferon beta, cytokines, chemokines, adhesion molecules, multiple sclerosis

РЕЗЮМЕ

Възпалителният процес при МС, предшестващ развитието на демиелинизация, въвлича едновременно клетки на имунната система и ЦНС, както и продуцираните от тях възпалителни медиатори: цитокини, хемокини, адхезионни молекули на ендотелните клетки. Предполага се, че благоприятният терапевтичен ефект на интерферон бета (IFN-β) е опосредстван от няколко различни механизма, свързани с отделни звена от патогенезата на заболяването: модулаторен ефект спрямо цитокиновата секреция; индукция на невротрофични фактори; редукция на клетъчната миграция към ЦНС; инхибиторен ефект спрямо продукцията на матриксни металопротеинази. В хода на терапията с IFN-β в редица проучвания е установено сигнификантно понижена секреция на проинфламаторни цитокини (TNF-α, IFN-γ, IL-12) и покачване нивото на антиинфламаторните (IL-4, IL-10). Данните от изследователите, както за цитираните по-горе цитокини, така и за повлияване нивото на хемокини и ендотелни адхезионни молекули от лечението с IFN-β са противоречиви. Настоящият обзор разглежда актуалните резултати от изследванията на биомаркери при пациенти с МС на терапия с IFN-β с оглед значението им за изясняване механизмите на действие на медикамента и оценка на възможността тези имунологични показатели да се използват като ранен предиктор за очаквания терапевтичен ефект.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Интерферон бета, цитокини, хемокини, адхезионни молекули, мултиплена склероза.

Въпреки че, понастоящем Interferon β (IFN-β) е най-широко използваното имуномодулиращо лечение при пациенти с множествена склероза (МС), точният механизъм на действие не е изяснен. Предполага се, че благоприятният терапевтичен ефект е опосредстван от няколко различни механизма, свързани с отделни звена от патогенезата на заболяването: модулаторен ефект спрямо цитокиновата секреция; индукция на невротрофични фактори; редукция на клетъчната миграция към ЦНС; инхибиторен ефект спрямо продукцията на матриксни металопротеинази (7).

ТН1/ТН2 ЦИТОКИНИ

През 1986 г. Mosmann et al. изказват предположение, според което CD4+ Т клетките се подразделят на два обособени типа с различни ефекторни функции. Съгласно тази хипотеза Т helper клетките се разделят на Th1 и Th2 според цитокиновата експресия. Техните, както и последващи проучвания доказват, че Th1 клетките секретират основно IL-2, IL-3, TNF-α и IFN-γ и осъществяват контрол върху клетъчно-медиирани функции, като например активация на макрофаги, докато секрецията на IL-4, IL-5 и IL-13 от Th2 клетки води до стимулация на хуморалния имунен отговор чрез В клетъчна активация. Освен това е установено, че цитокините от съответния клетъчен субтип /Th1 или Th2/ са в състояние да стимулират същия клетъчен фенотип, като инхибират развитието на другия (61).

При МС съществуващият баланс между Th1 и Th2 лимфоцити е нарушен с доминиране на Th1 клетъчния фенотип, като активацията на автореактивните Т клетки и тяхната диференциация към Th1 тип тригерира автоимунния болестен процес. Съответно се счита, че изместването на нарушения Th1/Th2 баланс към Th2 клетъчен фенотип, а оттам повишената секреция на Th2 цитокини IL-4, IL-5 и IL-10 има протективен ефект (1).

Диференциацията на лимфоцитите към Th1 или Th2 клетки е зависима главно от продукцията на цитокини от антиген-представящи клетки /АПК/ - основно мак-

рофаги, въпреки че В клетките също могат да играят роля на АПК. Специфичната цитокинова секреция от АПК индуцира Th1 или Th2 клетъчен отговор. Асоциираните с АПК IL-12 и IL-18 играят ключова роля за развитието на Th1 клетъчен фенотип, докато Th2 клетъчната диференциация се стимулира основно от Т клетъчно-свързани цитокини, специално IL-4, с последващо взаимодействие с АПК.

Повлияване от IFN-β терапията на цитокиновия профил е установено в редица проучвания (5, 9, 18, 19, 26, 29, 30, 33, 40, 48, 59). В част от тях, в хода на лечението с IFN-β, е наблюдавана сигнификантно понижена секреция на проинфламаторни цитокини (TNF-α, IFN-γ, IL-12) и покачване нивото на антиинфламаторните (IL-4, IL-10). Интересно е да се отбележат съществуващите противоречия в получените резултати – докато някои автори не намират разлика в серумните концентрации на изследваните цитокини преди и след терапия с IFN-β, то в проучванията на други изследователи се установява тяхното значимо повлияване от имуномодулиращата терапия. Mirandolla et al. (40) установяват сигнификантно по-високи стойности за TNF-α, IFN-γ и IL-12 при пациентите с МС спрямо контроли. След терапия с IFN-β те установяват сигнификантна редукция на нивата на TNF-α и IFN-γ, както и покачване на IL-10, докато концентрацията на IL-12 не се променя. Wiesemann et al. (65) изследват IL-13, IL-10, IL-5, IL-4 и IFN-γ при две групи пациенти: без и с терапия с IFN-β и установяват значимо по-високи стойности на IL-10 и IL-5 в групата с терапия с IFN-β. Graber et al. (26) изследват едновременно серумна концентрация (IL-10 и IL-12p70) и вътреклетъчно ниво (IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IFN-γ) при пациенти с МС преди и след терапия с IFN-β, като подразделят пациентите на две групи: с добър терапевтичен ефект (responders) и с лош терапевтичен отговор (non-responders). Във втората група установяват снижено серумно ниво на IL-10 спрямо преди започване на терапията, докато в групата с добър терапевтичен ефект няма разлика в концентрацията на IL-10 преди и след терапия. За IL-12p70 не намират сигнификантна разлика в серумната му концентрация без и с терапия с IFN-β и за двете групи. При подобно проучване Bartosik-Psujek et al. (5) установяват повишено ниво на IL-10 при пациентите с добър терапевтичен отговор към терапията с IFN-β спрямо концентрацията му преди терапия. Не се установява разлика в стойностите на IL-10 в групата „non-responders". Не установяват и сигнификантна разлика в концентрацията на IL-12 без и с терапия с IFN-β. Hussien et al. (29) сравняват IFN-γ, IL-12p70 и IL-10 при пациенти с МС без терапия, на терапия с IFN-β и на комбинирано лечение IFN-β+GA (Glatiramer acetate). Пациентите без терапия са с по-високи нива на IFN-γ и IL-12p70 спрямо здравите контроли и пациентите на терапия с IFN-β+GA. Не се установява такава разлика, обаче, между нелекуваните болни и тези на монотерапия с IFN-β. За IL-10 са установени по-ниски нива при пациентите без терапия, от една страна, и здравите контроли, болните на терапия с IFN-β или IFN-β+GA, от друга.

Интерес представляват сравнителните проучвания за повлияването на Th1/Th2 цитокиновия профил от IFN-β1a и IFN-β1b. Докато някои автори не установяват различия между тях, то Sega et al. (59) установяват диференциран Th профил в пациентите на IFN-β1a и съответно IFN-β1b. След едногодишна терапия при болните с IFN-β1b те установяват сигнификантно понижение в секрецията на проинфламаторни цитокини, докато нивото на антиинфламаторните цитокини IL-4 и IL-10 е значимо по-високо в групата с IFN-β1a. Авторите изказват хипотезата, че IFN-β1b инхибира едновременно Th1 и Th2 цитокиновата продукция, докато IFN-β1a променя цитокиновия профил към Th2 фенотип.

ХЕМОКИНОВ ПРОФИЛ

Хемокините са хемотаксични цитокини, които играят ключова роля в развитието на възпалителния процес, като съдействат за периваскуларната миграция и ретенцията на левкоцити на мястото на увреда. Хемокините осъществяват действието си по два механизма. Те се свързват със специфични рецептори по повърхността на таргетните клетки и активирайки левкоцитните интегрини стимулират свързването им с адхезионните рецептори по повърхността на ендотелните клетки. От друга страна хемокините директно медиират левкоцитната миграция чрез развитие на концентрационен градиент. CXC подгрупата привличат, съответно медиират миграцията основно на неутрофилите, докато CC хемокините осъществяват хемотаксиса предоминантно на моноцити/макрофаги, Т-клетки, NK-клетки и еозинофили (61).

Съществуват множество изследвания, касаещи нивото на хемокини при пациенти с МС, но твърде ограничени данни са налице за повлияването им от терапия с IFN-β (4, 13, 15, 20, 21, 43, 47, 56, 62). Losy et al. (62) съпоставят концентрацията на CCL2 и CCL5 при пациенти с МС спрямо контроли, като установяват сигнификантно по-ниско ниво на CCL2 при МС, докато за концентрацията на CCL5 липсва значима междугрупова разлика. Rentzos et al. (53) установяват сигнификантно покачване на нивото на CCL5 при МС спрямо контроли. Malmestrom et al. не установяват сигнификантна разлика в серумната концентрация на CCL2 между отделните тествани групи: RRMS - пристъп, RRMS – в ремисия, SPMS и здрави контроли. Обратно, Nakajima et al. (46) установяват сигнификантно по-висока концентрация на CCL2 в ремисия спрямо пациентите с пристъп на МС. Narikawa et al. (47) изследват едновременно в серум и ликвор CCL2, CCL11, CCL17 и CXCL10 при пациенти с МС, Невромиелитис оптика /НО/ и контроли, като за CCL17 установяват сигнификантна разлика в серумната концентрация между МС и контролите. Scarpini et al. (57) при изследване на CCL2 и CXCL10 установяват сигнификантно по-високо серумно ниво на CXCL10 при пациентите с МС, спрямо изследваните здрави контроли, докато при CCL2 е налице сигнификантно понижение на концентрацията спрямо контролите.

Тезата, че IFN-β повлиява нивото на хемокини и хемокинови рецептори е изследвана в единични проучвания (11, 13, 20, 62). Buttman et al. (11) изследват CXCL10 и CCL2 преди и след терапия с IFN-β и установяват покачване на CXCL10 и в по-слаба степен на CCL2 на фона на IFN-β лечение. Szczucinski et al. (62) установяват сигнификантно по-ниска концентрация на CCL2 при пациенти с МС спрямо контроли, като след 1-годишна терапия с IFN-β отчитат сигнификантно покачване на хемокина спрямо нивото му без терапия. Franciotta et al. (20) при своето изследване не установява сигнификантна промяна в нивата на CCL2 и CXCL10 на фона на имуномодулираща терапия.

АДХЕЗИОННИ МОЛЕКУЛИ

Инфлуксът на активирани Т лимфоцити от периферната кръв към ЦНС е зависим от взаимодействието на левкоцитните интегрини, разположени по клетъчната

повърхност, със съответстващите им адхезионни молекули на мозъчния ендотел. Установено е повлияване на адхезионните молекули от имуномодулиращата терапия с IFN-β (24, 30, 34, 45, 60). Доста интересни в клиничен план са резултатите на Muraro et al. (45). Те установяват значима редукция в експресията на адхезионните молекули VLA-4 и LFA-1 след 1 година лечение с IFN-β при пациенти с добър терапевтичен ефект от приложението на медикамента ("responders"). При "non-responders" нивата на VLA-4 и LFA-1 остават непроменени. Изследователите изказват хипотезата, че тези резултати могат да обяснят разликите в терапевтичния ефект на IFN-β.

От друга страна е установено, че взаимовръзката между VLA-4 и ендотелната адхезионна молекула VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), както и на LFA-1 с ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) са решаващи за миграцията на активирани Т клетки към ЦНС (17). Както и за цитираните по-горе цитокини и хемокини, така и за ендотелните адхезионни молекули данните от изследователите са противоречиви. Giovannoni et al. (25) не установяват сигнификантна разлика в нивото на sVCAM-1 при пациенти с МС спрямо здрави контроли, за разлика от sICAM-1, чиято концентрация е значимо по-висока при МС. Alves-Leon et al. установяват сигнификантно по-висока концентрация на sICAM-1 при пациентите с МС спрямо контроли. Soilu-Hanninen et al. (60) установяват сигнификантно повишение на нивото на sVCAM-1 след 6-месечно лечение с IFN-β спрямо изходното ниво, докато при sICAM-1 не се наблюдава значима промяна в концентрацията на фона на IFN-β терапия. Giorelli et al. (24) и Dinka et al. установяват увеличение на sICAM-1 при терапия с IFN-β. Trojano et al. установяват същите резултати за sICAM-1 след терапия с IFN-β. Kilinc et al. (34) намират повишена концентрация на sICAM-1 при МС спрямо контроли, както и покачване нивото на sICAM-1 при пациенти на терапия с IFN-β спрямо нелекувани болни. Jensen et al. (30) също установяват покачване на серумната концентрация на sVCAM-1 на фона на IFN-β лечение при RRMS. Подобни данни съобщават и Rieckmann et al., като установяват сигнификантно повишение на sVCAM-1 след терапия с IFN-β спрямо нивата му без лечение, като особено значимо е покачването при групата пациенти с добър терапевтичен отговор (responders).

Данните от настоящите изследвания хвърлят светлина върху част от механизмите, обуславящи терапевтичния ефект на IFN-β. Въпреки това, понастоящем не съществува надежден биомаркер по отношение на активността, прогресията на заболяването или ефективността на имуномодулиращото лечение с IFN-β. Безспорно задълбочаване на проучванията в тази насока ще даде възможност, както за изясняване на основните механизми на действие на медикамента, така и за разработване на нови терапевтични стратегии, повлияващи ключовите патогенетични звена в развитието на заболяването. От друга страна, детайлното изследване на профила на цитокини, хемокини и адхезионни молекули при МС ще определи значимостта на всеки от тях в патогенезата на заболяването, а оттам и възможността един или повече от тези биомаркери да се използва като надежден маркер за прогресия на болестта или като ранен предиктор за очаквания терапевтичен отговор към IFN-β.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adorini L. Immunotherapeutic approaches in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2004; 223(1): 13-24
2. Al-Shammri S., Rawoot P., Azizieh F. et al. Th1/Th2 cytokine patterns and clinical profiles during and after pregnancy in women with multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2004; 222(1-2): 21-27
3. Baraczka K., Nekam K., Pozsonyi T. et al. Investigation of cytokine (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10) concentrations in the cerebrospinal fluid of female patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Eur J Neurol. 2004; 11(1): 37-42
4. Bartosik-Psujek H., Stelmasiak Z. The levels of chemokines CXCL8, CCL2 and CCL5 in multiple sclerosis patients are linked to the activity of the disease. Eur J Neurol. 2005; 12(1): 49-54
5. Bartosik-Psujek H., Stelmasiak Z. The interleukin-10 levels as a potential indicator of positive response to interferon beta treatment of multiple sclerosis patients. Clin Neurol Neurosurg. 2006; 108: 644-47
6. Bielekova B., Richert N., Howard T. et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon β. PNAS 2004; 101(23): 8705-8708
7. Billiau A., Kieseier B.C., Hartung H.P. Biologic role of interferon beta in multiple sclerosis. J Neurol. 2004; 251 Suppl 2:II10-14
8. Brahmanchari S. and Pahan K. Role of cytokine p40 family in multiple sclerosis. Minerva Med 2008; 99: 105-118
9. Braun-Hashemi CA, Zang YC, Arbona JA et al. Serum immunologic markers in multiple sclerosis patients on continuous combined therapy with beta-interereon 1a, prednisone and azathioprine. Mult Scler 2006; 12(5): 652-8
10. Buntinx M., Moreels M., Vandenabeele F. et al. M. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. J Neurosci Res. 2004; 76(6): 834-45
11. Buttmann M., Merzyn C., Rieckmann P. Interferon-beta induces transient systemic IP-10/CXCL10 chemokine release in patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2004; 156(1-2): 195-203
12. Cannella B., Raine C. Multiple sclerosis: Cytokine receptors on oligodendrocytes predict innate regulation. Ann Neurol 2004; 55: 46-57
13. Cepok S., Schreiber H., Hoffmann S. Et al. Enhanement of chemokine expression by interferon beta therapy in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 2009 Aug 10. [Epub ahead of print]
14. Chavarria A., Alcocer-Varela J. Is damage in central nervous system due to inflammation? Autoimmun Rev. 2004; 3(4): 251-60
15. Croitoru-Lamoury J., Lamoury FM, Zaunders JJ. et al. Human mesenchymal stem cells constitutively express chemokines and chemokine receptors that can be upregulated by cytokines, IFN-beta, and Copaxone. J Interferon Cytokine Res 2007; 27(1): 53-64
16. DiVietro J., Brown D., Sklar L. Et al. Immobilized Stromal Cell-Derived Factor-1 triggers rapid VLA-4 affinity increases to stabilize lymphocyte tethers on VCAM-1 and subsequently initiate firm adhesion. J Immunol 2007; 178: 3903-911
17. Elovaara I., Uklonen M., Leppakynnas M et al. Adhesoin molecules in multiple sclerosis. Arch Neurol 2000; 57: 546-51
18. Ersoy E., Kus C., Sener V. et al. The effects of interferon ? on interleukin 10 in multiple sclerosis patients. Eur J Neurol 2005; 12: 208-211
19. Espejo C., Brieva L., Ruggiero G. et al. IFN-beta treatment modulates the CD28/CTLA-4-mediated pathway for IL-2 production in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2004; 10(6): 630-635
20. Fraciotta D., Martino G., Zardini et al. Serum and CSF levels of MCP-1 and IP-10 in multiple sclerosis patients with acute and stable disease and undergoing immunomodulatory therapies. J Neuroimmunol 2001; 115(1-2): 192-8
21. Franciotta D., Zardini E., Ravaglia S., Piccolo G. et al. Cytokines and chemokines in cerebrospinal fluid and serum of adult patients with acute disseminated encephalomyelitis. J Neurol Sci. 2006; 227: 202-207
22. Galimberti D., Scalabrini D., Fenoglio C. et al. CXCL10 haplotypes and multiple sclerosis: association and correlation with clinical course. Eur J Neurol 2007; 14(2): 162-7
23. Gilmore W., Arias M., Stroud N. et al. Preliminary studies of cytokine secretion patterns associated with pregnancy in MS patients. J Neurol Sci. 2004; 224(1-2): 69-76
24. Giorelli M., De Blasi A., Defazio G. et al. Differential regulation of membrane bound and soluble ICAM 1 in human endothelium and blood mononuclear cells: effects of interferon beta-1a. Cell Commun Adhes 2002; 9(5-6): 259-72
25. Giovannoni G., Miller D., Losseff N. et al. Serum inflammatory markers and clinical/MRI markers of disease progression in multiple sclerosis. J Neurol 2001; 248: 487-495
26. Graber J, Ford D., Zhan M. et al. Cytokine changes during interferon-beta therapy in multiple sclerosis: correlations with interferon dose and MRI response. J Neuoimmunol 2007; 185: 168-74
27. Haase C.G., Faustmann P.M. Benign multiple sclerosis is characterized by a stable neuroimmunologic network. Neuroimmunomodulation. 2004; 11(4): 273-277
28. Huang W.X., Huang P, Hillert J. Increased expression of caspase-1 and interleukin-18 in peripheral blood mononuclear cells in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2004; 10(5): 482-487
29. Hussien Y., Sanna A., Soderstrom M. et al. Multiple sclerosis: expression of CD1a and production of IL-12p70 and IFN-gamma by blood mononuclear cells in patients on combination therapy with IFN-beta and glatiramer acetate compared to monotherapy with IFN-beta. Mult Scler. 2004; 10(1) :16-25
30. Jensen J., Krakauer M., Sellebjerg F. Cytokines and adhesion molecules in multiple sclerosis patients treated with interferon-beta1b. Cytokine 2005; 29(1): 24-30
31. Kappos L., Kuhle J., Gass A. et al. Alternatives to current disease-modifying treatment in MS: what do we need and what can we expect in the future? : J Neurol. 2004; 251 Suppl 5: v57-v64
32. Karabudak R., Kurne A., Guc D., Sengelen M. et al. Effect of interferon beta-1a on serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in relapsing remitting multiple sclerosis patients. One year follow-up results. J Neurol. 2004; 251(3): 279-283

33. Khademi M., Wallsrom E., Andersson M. et al. Reduction of both pro- and anti-inflammatory cytokines after 6 months of interferon beta-1a treatment of multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2000; 103(2): 22-10
34. Kilinc M., Cekirge-Saatci I, Karabudak R. Serial analysis of soluble intercellular adhesion molekule-1 level in relapsing-remitting multiple sclerosis patients during IFN-?1b treatment. J Interferon Cytokine Res 2003; 23(3): 127-133
35. Krakauer M., Sorensen P., Khademi M. et al. Increased IL-10 mRNA and IL-23 mRNA expression in multiple sclerosis: interferon beta treatment increases IL-10 mRNA expression while reducing IL-23 mRNA expression. Mult Scler 2008; 14: 622-30
36. Lund B.T., Ashikian N., Ta H.Q., Chakryan Y. et al. Increased CXCL8 (IL-8) expression in Multiple Sclerosis. J Neuroimmunol. 2004; 155(1-2): 161-71
37. Maimone D., Gregory S. Arnason BG, Reder AT. Cytokine levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol 1991; 32: 62-74
38. Malmestrom C., Andersson B., Haghighi S., Lycke J. IL-6 and CCL2 levels in CSF are associated with the clinical course of MS: Implications for their possible immunopathogenic roles. : J Neuroimmunol 2006; 175: 176-182
39. Matsui M., Araya S.I., Wang H.Y., Matsushima K., Saida T. Immunomonitoring measures in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2004; 148(1-2): 192-199
40. Mirandola SR, Hallal DE, Farias AS et al. Interferon-beta modifies the peripheral blood cell cytokine secretion in patients with multiple sclerosis. Int Immunopharmacol 2009; 9: 824-30
41. Mitsdoerffer M., Schreiner B., Kieseier B.C. et al. Monocyte-derived HLA-G acts as a strong inhibitor of autologous CD4 T cell activation and is upregulated by interferon-beta in vitro and in vivo: rationale for the therapy of multiple sclerosis. : J Neuroimmunol 2005; 159(1-2): 155-164
42. Molnafri N., Gruaz L., Dayer J.M., Burger D. Opposite effects of IFN? on cytokine homeostasis in LPS and T cell contact-activated human monocytes. J Neuroimmunol 2004; 146: 76-83
43. Moreira M., Tilbery C., Monteiro et al. Effect of the treatment with methylprednisolone on the cerebrospinal fluid and serum levels of CCL2 and CXCL10 chemokines in patients with active multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2006; 114:109-113
44. Muller D.M., Pender M.P., Greer J.M. Chemokines and chemokine receptors: potential therapeutic targets in multiple sclerosis. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2004; 3(3): 279-290
45. Muraro P.A., Liberati L., Bonanni L., Pantalone A. et al. Decreased integrin gene expression in patients with MS responding to interferon-beta treatment. J Neuroimmunol. 2004; 150(1-2): 123-131
46. Nakajima H., Fukuda K., Doi Y. et al. Expression of TH1/TH2-related chemokine receptors on peripheral T cel and correlation with clinical disease activity in patients with multiple sclerosis. Eur Neurol 2004; 52(3): 162-8
47. Narikawa K., Misu T., Fujihara K., Nakashima I., Sato S., Itoyama Y. CSF chemokine levels in relapsing neuromyelitis optica and multiple sclerosis. : J Neuroimmunol. 2004; 149(1-2): 182-186
48. Ochi H., Feng-Jun M., Osoegawa M. et al. Time-dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis patients with interferon beta-1b. J Neurol Sci. 2004; 222(1-2): 65-73
49. Okada K., Kuroda E., Yoshida Y. et al. Effects of interferon-beta on the cytokine production of astrocytes. J Neuroimmunol. 2005; 159(1-2): 48-54
50. Opdenakker G., Nelissen I., Van Damme J. Functional roles and therapeutic targeting of gelatinase B and chemokines in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2003; 2(12): 747-756
51. Pellegrini P., Totaro R., Contasta I. et al. IFNbeta-1a treatment and reestablishment of Th1 regulation in MS patients: dose effects. Clin Neuropharmacol. 2004; 27(6): 258-269
52. Rentzos M., Nikolaou C., Rombos A. et al. Effect of treatment with methylpednisolone on the serum levels of IL-12, IL-10 and CCL2 chemokine in patients with multiple sclerosis in relapse. Clin Neurol Neurosurg 2008; 110(10):992-6
53. Rentsoz M., Nikolaou C., Rombos A. et al. Circulating interleukin-15 and RANTES chemokine in MS patients: effect of treatment with methylprednisolone in patients with relapse. Neurol Res 2009 Aug 21. [Epub ahead of print]
54. Rodriguez-Sainz MC, Sanchez-Ramon S. et al. Th1/Th2 cytokine balance and nitric oxide in cerebrospinal fluid and serum from patients with multiple sclerosis. European Cytokine Network 2002; 13: 110-14
55. Salama HH, Kolar OJ, Zang YC, Zhang J. Effect of combination of beta-interferon 1a and prednisone on serum immunologic markers in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2003; 9(1):28-31
56. Saruhan-Direskeneli G., Yentur S.P. et al. Cytokines and chemokines in neuro-Behcet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. : J Neuroimmunol. 2003; 145(1-2): 127-34.
57. Scarpini E., Galimberti D., Baron P. et al. IP-10 and MCP-1 levels in CSF and serum from multiple sclerosis patients with different clinical subtypes of the disease. J Neurol Sci. 2002; 195: 41-6
58. Sellebjerg F., Kakauer M, Hess D. et al. Identification of new sensitive biomarkers for the in vivo response to interferon-beta treatment in multiple sclerosis using DNA-array evaluation. Eur J Neurol 2009 Jun 22. [Epub ahead of print]
59. Sega S., Wraber B., Mesec A., Horvat A., Ihan A. IFN-beta1a and IFN-beta1b have different patterns of influence on cytokines. Clin Neurol Neurosurg. 2004; 106(3): 255-258
60. Solu-Hanninen M., Laaksonen M., Hanninen A. et al. Downregulation of VLA-4 on T cells as a marker of long term treatment response to interferon beta-1a in MS. J Neuroimmunol 2005; 167: 175-82
61. Sospedra M., Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immumol 2005; 23: 683-747
62. Szczucinski A., Losy J. Long-term effect of IFN-beta 1a therapy on CCL2 (MCP-1) chemokine in patients with multiple sclerosis. Folia Neuropathol. 2004; 42(1) :15-18
63. Vandenbroeck K., Alloza I., Gadina M., Matthys P. Inhibiting cytokines of the interleukin-12 family: recent advances and novel challenges. J Pharm Pharmacol. 2004; 56(2): 145-160
64. Venken K., Hellings N., Liblau R., Stinissen P. Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. Trends Mol Med 2010; 16(2): 58-68
65. Wiesemann E., Deb M., Hemmer B. et al. Early identificaton of interferon-beta responders by ex vivo testing in patients with multiple sclerosis. Clin Immunol 2008; 128: 306-13
66. Witowski J., Ksiazek K., Jorres A. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. Cell Mol Life Sci. 2004; 61(5): 567-579
67. Zafranskaya M., Oschmann P., Engel R. et al. Interferon-? therapy reduces CD4+ and CD8+ T- cell reactivity in multiple sclerosis. Immunology 2007; 121:29-39

Адрес за кореспонденция:
Проф. Д-р Пенко Шотеков, дмн
Клиника по нервни болести
УМБАЛ „Александровска”
ул. „Г. Софийски” 1
1124 София
тел. 02/9230673
e-mail: shotekov@abv.bg

Обзор
ИНТРАКРАНИАЛНИТЕ СТЕНОЗИ - ЕТИОЛОГИЧЕН И РИСКОВ ФАКТОР ПРИ ПАЦИЕНТИ С РАННА МОЗЪЧНО – СЪДОВА БОЛЕСТ

Д. Масларов, Д. Дренска, Ю. Петрова*

Неврологично отделение, Първа МБАЛ-София
*Неврологична клиника, УМБАЛ „Александровска" - София

SUMMARY

Unclarified etiological gears in development of an ischemic cerebrovascular accident for patients under 45 are of interest in context of conventional and specific risk factors at possible correlation with an existing physiological and genetic preconditions. Short survey has been accomplished of some peculiarities of the etiopathogenetic mechanisms in cases of development of cerebral infarction in described scale of age as well as a review of consequences of the wide differential diagnostic plan leading to a conclusion for ischemic attacks of cerebral blood circulation in studied contingent.

KEY WORDS: Intracranial stenoses, early cerebrovascular disease, etiological factors.

РЕЗЮМЕ

Неизяснените етиологични механизми в развитието на исхемичен мозъчен инсулт при пациенти до 45 години представляват интерес в контекста на конвенционалните и специфични рискови фактори, при възможна корелация със съществуващи физиологични и генетични предпоставки. Представен е кратък обзор на някои особености в етиопатогенетичните механизми при развитие на мозъчен инфаркт в разглежданата възрастова група. Направен е и преглед на резултатите от широкия диференциално–диагностичен план, довел до заключенията за причините за исхемичните нарушения на мозъчното кръвообращение при изследваните пациенти.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Интракраниални стенози, ранна мозъчно - съдова болест, етиологични фактори.

ЦЕЛ

Етиопатогенетичните механизми в развитието на мозъчни инфаркти при пациенти до 45 години представляват интерес във връзка с детерминиране на конвенционалните и специфични рискови фактори, при възможна корелация със съществуващи физиологични и генетични предпоставки (6,12).

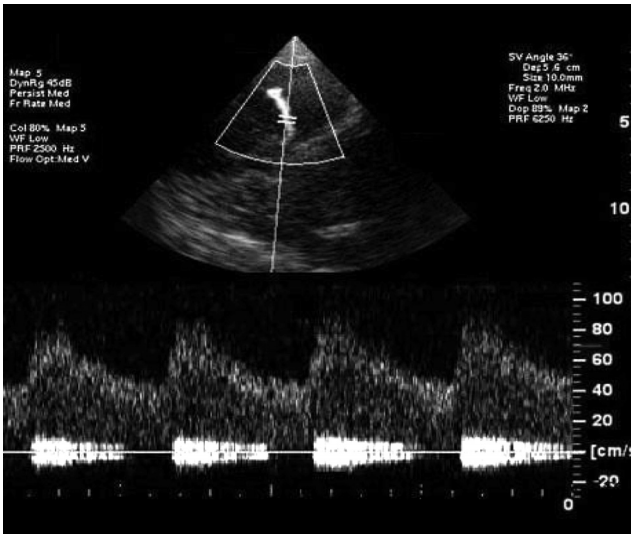
Целта е проучване и сравнителен анализ на етиологичните фактори при пациенти с ранна мозъчно–съдова болест при доказана съдова патология – единични или множествени интракраниални стенози, ангажиращи предилекционно средни и предни мозъчни артерии, които са проследявани в продължение на 18 месеца. Клиничният контингент включва 12 болни (8 жени и 4 мъже) във възрастовата група 35-45 години, с клинико – анамнестични данни за остро настъпили мозъчно-съдови инциденти с некардиоемболична исхемична генеза, без предшестващи заболявания, в това число и транзиторни исхемични атаки (26) и травми. При пациентите от женски пол няма анамнеза за спонтанни аборти, прием на хормонални контрацептиви, наркотични вещества и мигренозен тип главоболие (15). При седем от тях има вредни навици – тютюнопушене (22). При двама е налице фамилна анамнеза за мозъчно – съдови заболявания.

МЕТОДИ

При всички пациенти са извършени комплексни кръвни и генетични изследвания, С-реактивен протеин, екстра- (ЕДС) и транскраниална доплерова (ТДС) сонография, невроизобразяващи изследвания, ехокардиография, соматични и неврологични прегледи. Използваните методи за оценяване на интракраниалната съдова патология са неинвазивни, при трима пациенти е проведена конвенционална панангиография, която потвърди локализацията на стенотичните изменения.

Извършените широки биохимични и имунологични изследвания, вкл. липиден профил, коагулационен статус, D-dimer, антикардиолипинови антитела, анти β2GP1, антиборелиозни антитела, Миелин базичен протеин - MBP, С–реактивен протеин – CRP (29,30), първичен имунологичен статус, представен от AST, RF, ANA-скрининг, ANCA и криоглобулини, щитовидни хормони – TSH, FT3, FT4 (27), са в референтни стойности. Скринингите за HIV, Chlamidia, Toxoplassma и вирусологичните изследвания (39) са също отрицателни. Ликворологичните изследвания са нормални, без електрофоретични данни за олигоклоналност. При генетичните изследвания не се доказа генетично детерминиран ензимен дефицит на MTHFR с последваща хиперхомоцистеинемия, промени във фактор V Leiden и протромбин G/A (38).

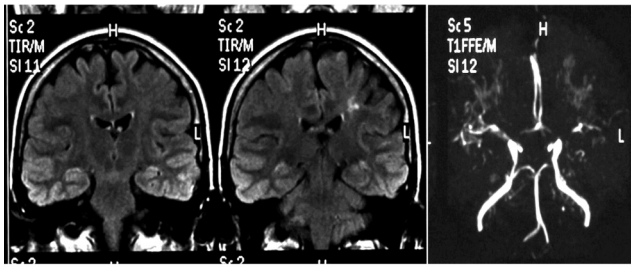
При всички пациенти са направени рутинно: рентгенография на бял дроб и сърце, трансторакална ехокардиография, ехография на коремни органи, разгърнат офталмологичен и хематологичен статус, които са без отклонения от нормата за възрастта. При детайлния кардиу-



Фиг. 1. Високостепенна стеноза на СМА, със силно изразен турбулентен кръвен ток и нискочестотни компоненти с „вретенообразна" форма в систоличната и диастолична част на спектъра при пациентка с двукратни мозъчни инфаркти (2006, 2008г.), с първа проява на заболяването на 36-годишна възраст.

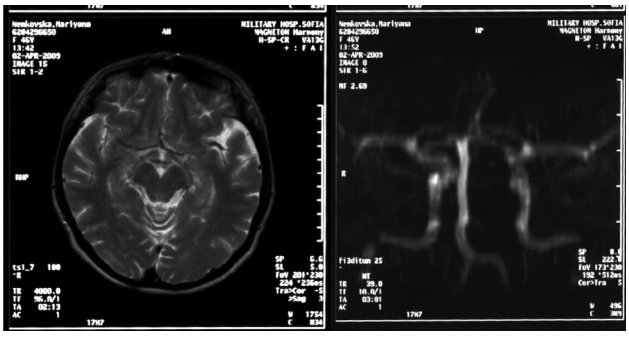
ологичен статус не се установи вродена или придобита сърдечна патология: пролапс на митрална клапа, персистиращ foramen ovale, клинично асимптомни ритъмно – проводни нарушения като рисков фактор за възможен кардиоемболичен произход на мозъчните инфаркти.

ТДС верифицира интракраниални стенотични обструкции, обикновено високостепенни, ангажиращи основно М1 сегменти на средна мозъчна артерия (СМА) и по-рядко, А1 сегмент на предните мозъчни артерии (ПМА), докато чрез ЕДС се отхвърлиха вродени и придобити съдови аномалии (Фиг.1). В динамика са осъществени КТ на главен мозък, а при 9 от пациентите - и МРТ на главен мозък с МР-ангиография, потвърждаващи наличието на исхемични лезии, предимно в територията на проксималните клонове на средни и предни мозъчни артерии (Фиг. 2, 3, 4).



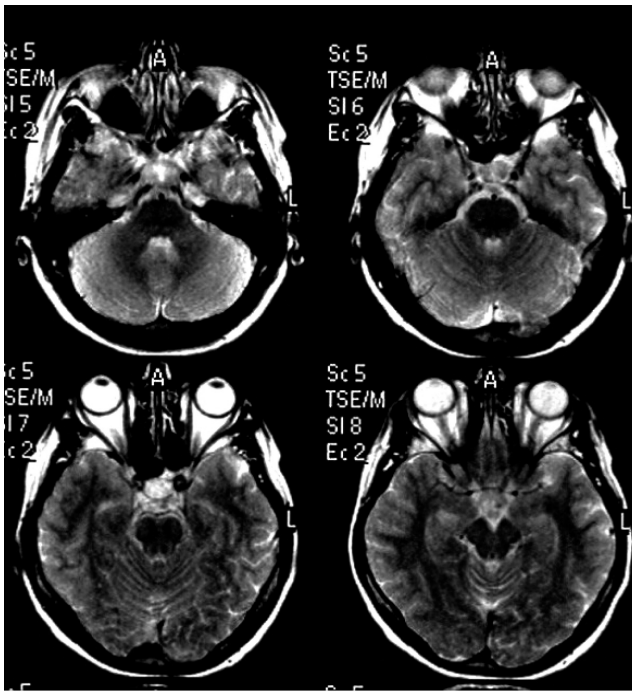
Фиг. 2. МРТ на главен мозък и МРТ-ангиография при същата пациентка. МРТ-ангиографията потвърждава високостепенни стенози на М1-сегменти на двете СМА и обструктивно променени А1-сегменти на двете ПМА.

Степента на неврологичен дефицит при изследваните пациенти бе оценявана съгласно 14 параметъра на European Stroke Scale (17), като клиничните заключения съответстваха на показатели между 88 и 62 т. Резултатите от базисното невропсихологично изследване – Mini Mental State Examination (MMSE) показаха тенденции към липсваща или минимална когнитивна дисфункция (30 – 24т).



Фиг. 3. МРТ на главен мозък и МРТ-ангиография при пациентка с трикратни мозъчни инфаркти, с първа проява на заболяването на 41 годишна възраст (2003г.). Описаните лакунарни фокуси са в областта на дясна капсула интерна, в кората на дясна малкомозъчна хемисфера и вдясно окципитално, в граничната зона между съдовите територии на дясна СМА и дясна ЗМА.

При хоспитализациите се провеждаха 10 дневни терапевтични курсове с Церебролизин в доза 20 ml/дневно. При експериментални модели на мозъчна исхемия при животни медикаментът е показал дозо-зависим ефект за ускорено възстановяване на неврологичната дисфункция, отдадено на невропротективни ефекти върху тъканната ексцитотоксичност, инхибицията на свободни радикали и невротрофично действие, свързано със стимулация на неврогенезата (31). Очакват се резултатите



Фиг. 3. МРТ на главен мозък и МРТ-ангиография при пациентка с трикратни мозъчни инфаркти, с първа проява на заболяването на 41 годишна възраст (2003г.). Описаните лакунарни фокуси са в областта на дясна капсула интерна, в кората на дясна малкомозъчна хемисфера и вдясно окципитално, в граничната зона между съдовите територии на дясна СМА и дясна ЗМА.

от проучването CASTA (18), обхващащо 1060 пациенти, насочено към клинична оценка на лечението с Церебролизин в доза 30 ml/дневно в съчетание с аспирин 100 mg/дневно за 10 последователни дни.

Проведените сравнителни анализи за клинична ефикасност и терапевтичен профил на безопасност при прилагане на антиагреганти (Aspirin - 1300 mg/дневно) и антикоагуланти (Warfarin с желателен INR между 2.0 и 3.0) при пациенти с мозъчно – съдови заболявания в резултат на интракраниални атеросклеротични обструкции (14,37) показват предимствата на антиагрегантите на фона на дългосрочен лечебен курс. Изхождайки от докладваните резултати и изводи, вторичната профилактика при пациентите се провежда с клопидогрел (75 mg/дневно) при десет пациента или аспирин (100 mg/дневно) – при двама пациента.

През периода на проследяване - 18 месеца, при 8 от пациентите (66,7%) – 3 мъже и 5 жени се отбеляза тенденция за задълбочаване на обструктивния процес и високостепенно ангажиране и на предните мозъчни артерии. При останалите 4 пациенти (33,3%) – 1 мъж и 3 жени, не се установи прогресия на интракраниалната съдова патология. Клиничната картина на дискретно утежняване на неврологичния дефицит не корелира със степента на прогресиращо стенотично ангажиране на интракраниалните мозъчни артерии.

На преден план в диференциално – диагностичните възможности при изследваните пациенти се обсъди демиелинизиращ процес, но клиничната прогресия, нормалните ликворологични изследвания, вкл. електрофорези без данни за олигоклоналност, стойностите на миелин базичен протеин и проведените образни изследвания в динамика отхвърлиха тази работна диагноза. Дискутираните първичен и вторичен антифосфолипиден синдром, AIDS-свързан комплекс, церебрална форма на васку-

лит не се потвърдиха на базата на отрицателните антикардиолипинови и анти b2GP1 антитела, нормалния HIV-скрининг и референтните стойности на С-реактивен протеин и разширен имунологичен статус. Липсата на генетично детерминирана вследствие ензимен дефицит хиперхомоцистеинемия, както и промени във фактор V Leiden и протромбин G/A не съответстват на вероятен повишен риск за тромботични заболявания (1,38).

ОБСЪЖДАНЕ

Съществуват различни класификации на характеристиките на мозъчния инсулт - Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP), Stroke Data Bank, Lausanne Stroke Registry, TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), GENIC (Etude du profil Genetigue de l'Infarctus Cerebral), базирани на етиология, патофизиологични механизми, насоки в аспектите на изследвани пациенти, практическо приложение и други с различни предимства и недостатъци (7,28). Една от най – често използваните и модифицирана за практически цели е TOAST класификацията (5) и създадения динамичен алгоритъм SSS TOAST. Съобразно патофизиологичните механизми мозъчните инфаркти се делят на три основни вида (28):

- с изразена атеросклероза за екстракраниалните и за големите интракраниални артерии;
- с кардиогенен емболичен произход;
- с ангажиране на интракраниалните малки кръвоносни съдове – лакунарни инфаркти.

Към останалите подвидове се отнасят каротидните дисекации (19), смесените по разновидност мозъчни инфаркти (вследствие мигрена, васкулити, васкулопатии, венозни тромбози и др.) и криптогенните – с неизяснена причина.

Атеросклеротичният процес, водещ до изменения на мозъчните артерии, има основно значение като етиологичен и рисков фактор в каскадния механизъм на развитие на мозъчния инфаркт. Атеросклерозата на интракраниалните мозъчни съдове обикновено е съчетана с екстракраниална атеросклероза и е разпространена при пациенти с хемодинамично значими стенози на каротидните артерии. *S. J. Lee et al.* (36) описват 121 пациенти със сигнификантни (≥50%) обструктивни процеси за екстракраниалните каротидни артерии, като при 58 от тях (47.9%) е доказано и стенотично ангажиране (≥30%) на интракраниалните мозъчни съдове. Основният етиологичен момент, който се разглежда при пациенти с оклузивно променени екстракраниални каротидни артерии в съчетание с интракраниалната атеросклероза е захарният диабет, но обичайно се коментират и други фактори, предизвикващи увреда на съдовата стена като артериална хипертония и дислипидемия (8). Очевидните различия, които съществуват при етиологичните рискови фактори в насока екстра- и интракраниална атеросклероза, са все още дискутабилни. В редица проучвания са споменати географски и расови различия спрямо локализацията на обструктивния атеросклеротичен процес. Интракраниалната атеросклероза е с по–висока честота сред представители на азиатска, иберийска и афро-американската популация, докато при ангажиране на екстракраниалните каротидни артерии не се наблюдават различия спрямо представители на бялата раса (34,36). Освен етиологичния момент за развитие на атеросклероза на интракраниални мозъчни артерии с клинична изява исхемичен мозъчен инсулт, не са напълно изяснени и патофизиологичните механизми. О. *Y. Bang et al.* представят изследване и проследяване на 272 пациенти на средна възраст 62.4 години в продължение на повече от три годишен период, при които е описана обратна корелация между нивата на С-реактивен протеин и атеросклероза на средните мозъчни артерии (29,30). Установено е, че възпалителните маркери имат по–високи нива при болни с каротидна патология – атеросклеротични лезии в областта на каротидната бифуркация и, по-рядко - каротисния синус, отколкото при пациенти с изолирани лезии в проксималния сегмент на средните мозъчни артерии. При пациенти с оклузия на СМА инфарктите в граничните зони са сравнително чести и територията на съдовия басейн (вътрешен – IBZ и кортикален – CBZ) предполага възникване в резултат на хемодинамични нарушения или руптура на минимална атеросклеротична плака с образуване на минимални по обем тромботични маси (30). Докладваните актуални данни за по–широко разпространение на описаните гранични мозъчни инфаркти, както и такива в областта на перфорантните артерии и на лептоменингеалните клонове на СМА при пациенти със съпътстващи екстракраниални стенози, особено с тандемни лезии поставят на преден план припокриване на хемодинамичните нарушения с артериално–артериален емболизъм като вероятен основен патофизиологичен механизъм за развитие на исхемичен мозъчен инсулт (21,23).

Gorelick et al. съобщават за интракраниалната оклузивна болест, ангажираща широки артерии – LAICOD, при която най – често се засяга СМА, интракраниалната част на вътрешна каротидна артерия и предни и задни артерии и обикновено се асоциира с повишен риск от мозъчно – съдови инциденти, отново с висока честота на разпространение сред населението на Азия (16).

Независимо от задълбочените анализи в насока атеро- и артериолосклероза, етиологията на исхемичния мозъчен инсулт при млади пациенти остава неизяснена в 25-39% от случаите (6,12,25). Характерни за ранната мозъчно – съдова болест са и някои специфики в етиопатогенетичните механизми при съответната възрастова група (4). Обръща се специално внимание на AIDS-свързания комплекс, вродени съдови аномалии - бримки, хипо- и аплазии на екстракраниални мозъчни съдове (3), хиперхомоцистеинемия, васкулитите - гигантоклетъчен артериит на Takayasu, системен еритематозен лупус, болест на Behcet, Churg-Strauss синдром, рецидивиращ полихондрит (3,11,33) и др., васкулопатиите – болест на Моуатоуа и синдром на Моуатоуа (13), преходна церебрална артериопатия, травми в шийната област и CADASIL (20). Като етиологични фактори за развитие на мозъчен инфаркт при пациенти под 45 години се разглеждат първичните и вторични хиперкоагулабилни състояния, към групата на които се отнася и антифосфолипидния синдром и артериалните дисекации – спонтанни и травматични (2). При венозните тромбози, наблюдавани при млади пациенти, най – често срещаната генетична причина (в около 30-40% от описаните случаи) е мутация на фактор V Leiden, съчетана с резистентност към активиран протеин С (APC) и нарушени механизми на системата на кръвосъсирване. Други важни генетично обусловени фактори са дефицит на протеин С, протеин S и антитромбин III, с честота между 5 и 10% от случаите, като рискът от развитие на венозни тромбози нараства при съпътстващи състояния като бременност, прием на естрогени, кахексия (33). Тоталният плазмен хомоцистеин е съществен и независим рисков фактор в развитието на атеросклеротичния процес и мозъчни инфаркти, периферни и сърдечно – съ-

дови заболявания. Доказано е съществуването на пряка зависимост между хиперхомоцистеинемията и завишения риск от атеротромботични процеси (1, 38). При асоциация на други рискови фактори като артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия и тютюнопушене се увеличава вероятността за развитие на артериални тромбози, а при комбиниране на хиперхомоцистеинемия и Factor V Leiden – за поява на венозни тромбоемболии (32).

Сред водещите причини за исхемичен мозъчен инсулт в разглежданата възрастова група се отбелязват употребата на антиконцептивни хормонални медикаменти, тютюнопушене (10,40), мигрена с аура и с развитие на мигренозен статус (35). При изследване, представено от *Barinagarrementeria et al.*, включващо 130 жени под 41 годишна възраст с мозъчно – съдова болест с оглед верификация на рискови фактори и механизми за развитие на мозъчен инфаркт е установено, че независими рискови фактори са мигрена – 15%, тютюнопушене – 15% и прием на хормонални антиконцептивни медикаменти – 12% (9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаните изолирани интракраниални стенози при проследявания контингент се разглеждат като етиологичен и рисков фактор за ранна мозъчно – съдова болест в насока интракраниална атеросклероза, ангажираща предимно широки интракраниални артерии и несъчетана със сигнификантни стенози на каротидните артерии. Със събирането и обработването на повече пациенти, се надяваме да успеем да хвърлим повече светлина върху етиопатогенезата на ранните мозъчно-съдови заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василева, Е., Даскалов, М., Тотева, Н., Михайлов, Р. Хомоцистеин при болни с исхемичен мозъчен инсулт. Българска неврология, 5, 2005, 5, 287-289.
2. Стайков, И., Станева, М., Петров, И., Петрова, Ю., Стаменова П. Дисекации на каротидните артерии. Българска неврология, 5, 2005, 2, 65-67.
3. Шотеков, П. Клинична картина на каротидната недостатъчност. В: Патология на каротидната артерия. /П. Шотеков ред./, София, „Арсо" 2008, 29-30; 33-34.
4. Янчева, Сп., Стаменова П. Съдови заболявания на нервната система. В: Клинична неврология, том II. /Сп. Янчева ред./, София, „Знание" 2000, 19-40.
5. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24:35-41.
6. Adams Jr HP, Kappelle LJ, Biller J, et al. Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of Stroke in Young adults. Arch Neurol 1995; 52:491-495.
7. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R., Donnan G.A., Hennerici M.G. Classification of Stroke Subtypes. Cerebrovasc Dis 2009; 27 : 493–501.
8. Bae Hee-J, Lee J, Park Jong-M, Kwon Oh, Koo Ja-S, Kim Byung-K, Pandey K.D. Risk factors of Intracranial Cerebral Atherosclerosis among Asymptomatics. Cerebrovascular Diseases. September, 2007. Vol. 24. No 4:355-360.
9. Barinagarrementeria, F., Gonzalez-Duarte, A., Miranda, L., Cantu C. Cerebral Infarction in Young Women: Analysis of 130 Cases. European Journal Vol. 40, No. 4, 1998.
10. Bhat Viveca M.; Cole John W.; Sorkin John D.; Wozniak Marcella A.; Malarcher Ann M.; Giles Wayne H.; Stern Barney J.; Kittner Steven J. Dose-Response Relationship Between Cigarette Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Women. Stroke. 2008, Vol. 39, No 9, pp. 2439-2443.
11. Biller J, Mathews KD, Love BB. Stroke in Children and Young Adults. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1994.
12. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. Neurol Clin 1992; 10:113-124.
13. Chang, Steven D. and Steinberg, Gary K. Surgical Management of Moyamoya Disease Stanford University Medical Center, Stanford, California, U.S.A August, 2009.
14. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al., "Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis", N Engl J Med (2005);352: pp. 1305–1316.
15. Gerard W. Frank. Headache and Stroke in a Young Woman. UCLA, Department of Medicine. September, 2008. Gorelick B.P, Wong K.S., Bae HJ, Pandey K.D. Large Artery Intracranial Occlusive Disease: A Large Worldwide Burden but a Relatively Neglected Frontier. Stroke 2008;39;2396-2399.
16. Hantson L, De Weerdt W, et al. The European Stroke Scale. Stroke. 1994; 25: 2215-2219
17. Hong Z., Moessler H., Bornstein N., Brainin M., Heiss W.D. for the CASTA-Investigators. A double – blind, placebo – controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with Acute ischaemic Stroke in Asia – CASTA. International Journal of Stroke. 2009 October. Vol. 4. 406-412.
18. JM de Bray, et al. History of spontaneous dissection of the cervical carotid artery. Arch Neurol. 2005; 62:1168-1170.
19. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch 3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. Nature 1996; 383:707-710.
20. Lee DK, Kim JS, Kwon SU, Yoo SH, Kang DW. Lesion patterns and stroke mechanism in atherosclerotic middle cerebral artery disease: early diffusion-weighted imaging study. Stroke. 2005 Dec; 36 (12):2583-8.
21. Levine SR, Fagan SC, Pessin MS, Silbergleit R, Floberg J, Selwa JF, Vogel CM, Welch KM. Accelerated intracranial occlusive disease, oral contraceptives, and cigarette use. Neurology, Dec. 1991.
22. Man BL, Fu YP, Chan YY, Lam W, Hui AC, Leung WH, Mok V, Wong KS. Lesion patterns and stroke mechanisms in concurrent atherosclerosis of intracranial and extracranial vessels. Stroke. 2009 Oct;40(10):3211-5.
23. Marinho JL, Piovesan EJ, Leite Neto MP, Kotze LR, Noronha L, Twardowschy CA, Lange MC, Scola RH, Zetola VH, Novak EM, Werneck LC. Clinical, neurovascular and neuropathological features in Sneddon's syndrome. Arq Neuropsiquiatr. 2007. Jun; 65(2B):390-5.
24. Michael T.Y. Chan, Zurab G. Nadareishvili, John W. Norris for the Canadian Stroke Consortium. Diagnostic Strategies in Young Patients with Ischemic Stroke in Canada. Can. J. Neurol. Sci. 2000; 27: 120-12.
25. Nedeltchev K., der Maur TA, Georgiadis D., Arnold M., Caso V., Mattle HP, Schroth G., Remonda L., Sturzenegger M., Fischer U., Baumgartner RW. Department of Neurology, University Hospital of Bern, Switzerland. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Feb; 76 (2) : 191-5.
26. Ni J; Gao S; Cui LY; Li SW. Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730. Intracranial arterial occlusive lesion in patients with Graves' disease. Chin Med Sci J. 2006; 21 (3):140-4.
27. Norrving, Bo. Classification of Stroke Subtypes. In Bornstein NM (ed): Stroke. Basel, Karger, 2009, pp 50–63.
28. O. Y. Bang. Intracranial atherosclerotic stroke: Specific focus on the metabolic syndrome and inflammation. J. Current Atherosclerosis Reports. Volume 8, Number 4 / July, 2006, 8:330-336.
29. O. Y. Bang, P. H. Lee, S. R. Yoon, M. A. Lee, I. S. Joo, K. Huh. Inflammatory markers, rather than conventional risk factors, are different between carotid and MCA atherosclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005; 76:1128–1134.
30. Rena JM., Sietsmaa D., Qiua S., Moesslerb H., Finklesteina S. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. Restorative Neurology and Neuroscience 25 (2007) 25–31 25.
31. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. Circulation. 1997;95:1777-82.
32. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, deVeber G, Ferriero D, Jones BV, Kirkham FJ, Scott RM, Smith ER. Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Stroke. 2008. September. Vol 39:2644-2691.
33. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC, for the Northern Manhattan Stroke Study. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. Stroke. 1995; 26:14-20.
34. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth, T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2009; Oct. 339:b3914.
35. Soo Joo Lee; Soo-Jin Cho; Heui-Soo Moon; Young-Min Shon; Kwang Ho Lee; Dong-Ik Kim; Byung-Boong Lee; Hong Sik Byun; Seol-Heui Han; Chin-Sang Chung. Combined Extracranial and Intracranial Atherosclerosis in Korean Patients. Arch. Neurology. 2003; 60:1561-1564.
36. The Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Design, progress and challenges of a double blind trial of warfarin versus aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. Neuroepidemiology 2003;22:106-117.
37. Varga, Elizabeth; Sturm, Amy; Misita, Caron; Moll Stephan. Homocysteine and MTHFR – Mutations: Relation to Thrombosis and Coronary Artery Disease. Circulation. 2005; 111:e 289-293.
38. Walsh and Hoyt's. In Clinical Neuroophthalmology: Volume Three. Neil R. Miller, Frank Burton Walsh, Nancy J Newman, William Fletcher Hoyt, Valerie Bionse, John B. Kerrison, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 2619-2620.
39. Welch KMA. Relationship of stroke and migraine. Neurology. 1994;44: 33-36.

Адрес за кореспонденция
Доц. Д-р Димитър Масларов, доктор
Неврологично отделение
Първа МБАЛ-София, ЕАД
Бул. Патриарх Евтимий" № 37
София 1000
e-mail: maslarovdb@abv.bg

Обзор
ВЪЗПАЛИТЕЛНИ МЕХАНИЗМИ СЛЕД ИНТРАЦЕРЕБРАЛЕН КРЪВОИЗЛИВ

М. Дановска[1], М. Александрова[2]

[1] Катедра „Неврология и неврохирургия", УМБАЛ" Д-р Георги Странски", Плевен
[2] Сектор „Физика и биофизика", Медицински Университет, Плевен

SUMMARY

INFLAMMATORY MECHANISMS AFTER INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

M. Danovska[1] , M. Alexandrova[2]

[1] Department of Neurology, UMHAT, Pleven, Bulgaria
[2] Department of Biophysics, Medical University, Pleven, Bulgaria

Intracerebral hemorrhage (ICH) is a medical problem of great social significance characterized by high rates of morbidity and mortality among the adult population. Despite the remarkable advances in modern diagnostics of cerebrovascular events, there is still no effective treatment of that devastating disease. Recently, experimental and clinical evidence has been accumulated indicating the importance of inflammation in the progression of ICH-induced brain damage. The present article reviews the role of local and systemic inflammation in the pathogenesis and clinical outcome after ICH. A better understanding of the complex pathophysiological mechanisms triggered by ICH and the role of biochemical markers associated with inflammation may provide additional opportunities to improve functional outcome, reduce mortality and develop new therapeutic strategies.

KEY WORDS: Intracerebral Hemorrhage, Inflammation, Cytokines, Brain Edema, Oxidative Stress, Apoptosis.

РЕЗЮМЕ

Интрацеребралният кръвоизлив (ICH) е важен медицински и социален проблем, който се характеризира с висока заболеваемост и смъртност сред възрастното население. Въпреки изключителния напредък в модерната диагностика на мозъчно-съдовите заболявания, на този етап не съществува ефективна терапия на това унищожително заболяване. През последните години нарастващ брой експериментални и клинични доказателства предполагат участието на възпалителни механизми в прогресията на индуцираното от интрацеребралния кръвоизлив мозъчно увреждане. Настоящият обзор е посветен на ролята на локалното и системно възпаление в патогенезата и клиничния изход от мозъчния кръвоизлив. Доброто познаване на сложните патофизиологични механизми, които се отключват след ICH и свързаните с тях биохимични маркери предоставят допълнителни възможности за подобряване на функционалния изход, намаляване на смъртността и разработване на нови терапевтични стратегии.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Интрацеребрален Кръвоизлив, Възпаление, Цитокини, Мозъчен Оток, Оксидативен Стрес, Апоптоза.

ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчният инсулт е основна причина за заболеваемост и смъртност на населението в индустриалните страни и заема второ място сред причините за смърт (22). Неговата медицинска и социална значимост непрекъснато нараства поради световната тенденция за увеличаване продължителността на живота и застаряване на населението. През последните десетилетия бяха направени авангардни открития, довели до значими успехи в своевременната диагностика на мозъчно-съдовите заболявания и предоставящи добри възможности за успешното и ефективно лечение на исхемичния мозъчен инсулт.

Необяснимо защо мозъчният кръвоизлив, който се характеризира с изключително висока смъртност, тежка инвалидизация и силно ограничени терапевтични възможности, остава незабелязан от масовия изследователски интерес. През последното десетилетие обаче се очертава отчетлива тенденция за нарастване на експерименталните и научни проучвания, посветени на интрацеребралния кръвоизлив (ICH), които предлагат нови виждания за моделируемите рискови фактори и сложните патофизиологични механизми на неговото възникване и развитие, обещавайки възможности както за превенция, така и за терапевтично повлияване на това разрушително заболяване (42, 46).

Понастоящем не съществува ефективна терапия на спонтанната интрацеребрална хеморагия и най-добрата възможност за пациентите си остава тази да бъдат своевременно диагностицирани и хоспитализирани. Резултатите от съвременното комплексно лечение на мозъчния кръвоизлив имат неудовлетворителен и противоречив характер, а големите очаквания за революционни успехи след финализирането на двете мащабни проучвания: *STICH-I* - за ранно оперативно лечение на ICH (36) и Novoseven - за приложение на *рекомбинантен фактор* VIIa (32, 33, 34) останаха неоправдани. Анализът на всичко постигнато до сега по безспорен начин разкрива острата необходимост от насочване на изследователските приоритети към сложните патологични събития, отключващи се по каскаден механизъм в момента на настъпване на ICH. Особено полезно в този аспект би било идентифицирането на биохимични и молекулни маркери, корелиращи с тези събития в ранната фаза на ICH, които да се превърнат в средство за определяне на прогнозата и терапевтичния подход към това страдание (20).

ВИДОВЕ ИНТРАЦЕРЕБРАЛЕН КРЪВОИЗЛИВ. ФАЗИ НА НЕВРОНАЛНО УВРЕЖДАНЕ

Спонтанният интрацеребрален кръвоизлив съставлява 15-20% от всички инсулти, което прави 2 милиона от около 15 милиона инсулти годишно в световен мащаб (3). Приблизително 40% от пациентите завършват летално в рамките на първите 30 дни от началото на инцидента, а 66% от преживелите никога не възстановяват функционалната си независимост (43). Финансовите разходи за всеки нововъзникнал случай на ICH се оценяват на $ 120000 (45). Комплексната преценка на всички тези факти взети заедно налага извода, че ICH си остава не само нерешен медицински, но също така и важен социален проблем със сериозни икономически последствия за обществото.

Нетравматичният интрацеребрален кръвоизлив възниква в резултат от разкъсване на кръвоносен съд в мозъка и се характеризира с висока степен на инвалидизация и смъртност сред населението. Въз основа на причината, довела до кървене, интрацеребралните кръвоизливи се класифицират на ***първични*** (несвързани с вродени или придобити аномалии) и ***вторични*** (свързани с конгенитални и придобити аномалии). Първичните ICH възлизат на 78-88% от всички случаи и се причиняват от спонтанно настъпила руптура на малки артерии или артериоли, увредени по две основни причини: хипертензивна артериолосклероза и амилоидна ангиопатия (33, 41, 48). Вторичните мозъчни кръвоизливи възникват сравнително по-рядко и най-често са свързани с мозъчни тумори, съдови малформации, коагулопатии, като усложнение при тромболитично лечение на исхемичен инсулт или продължителен прием на антикоагуланти с цел вторична профилактика на мозъчно-съдови и сърдечно-съдови заболявания (33, 53).

Внезапно настъпващото кървене в мозъчния паренхим отключва сложни каскадни механизми, доброто познаване на които е необходимо условие за провеждането на правилно комплексно лечение с цел ограничаване на мозъчното увреждане и обезпечаване на възможности за търсене на нови терапевтични подходи. Проучването на сложните патофизиологични процеси, протичащи в хематома и около него, се фокусира основно върху ранното му нарастване, развитието на перихематомен мозъчен оток и резултантното тъканно увреждане. Серийни компютърно-томографски изследвания до 3-ия час от началото на ICH показват, че при 1/3 от пациентите настъпва ранно нарастване на хематома, което най-често се дължи на продължаващо кървене през първите часове на кръвоизлива (38, 8). Ранното нарастване на хематома най-често причинява и ранно неврологично влошаване. Мозъчната тъкан, заобикаляща хематома се дефинира като ***перихематомен хиподенсен пръстен (PHR)***. Проведените хистопатологични изследвания разкриват многообразни промени в зоната на пръстена - от оток и възпалително-клетъчна инфилтрация до апоптоза и некроза (42). PHR също се свързва с ранното неврологично влошаване, но той освен това определя в значителна степен дългосрочната прогноза и степента на възстановяване след ICH (43).

Механизмите, водещи до ранното нарастване на хематома и формирането на перихематомния пръстен не са напълно изяснени (1). Процесът на формиране на перихематомния пръстен започва непосредствено след настъпване на кървенето, обикновено през първите 3 часа и достига максималната си изява на 72-ия час. В PHR протичат редица последователни събития, всяко от които има определена роля и се явява необходимо условие за преминаване към следващия етап на този продължителен патологични процес (38).

Първоначално ICH предизвиква увреждане на неврони и глия чрез механична деструкция, но това пряко увреждащо въздействие върху мозъчните структури далеч надхвърля рамките на елементарна механична компресия, или т. н. „mass effect". Очевидно създалото се хидростатично налягане води до намаляване на регионалния кръвен ток, последвано от освобождаване на невротрансмитери, митохондриална дисфункция и мембранна деполяризация (42). В зависимост от тежестта на митохондриалната дисфункция степента на индуцираното мозъчно увреждане би могла да варира от състояние на ***временна метаболитна супресия*** (хибернационна фаза) до ***клетъчно набъбване и некроза*** (24). Следва ***втора фаза***, при която настъпва активиране на коагулационната каскада с продукция на тромбин, който води до хемотаксис на левкоцити, освобождаване на възпалителни цитокини, локална продукция на металопротеинази, нарушаване на кръвно-мозъчната бариера с развитие на вазогенен мозъчен оток и последваща апоптоза на неврони и глия (4, 11, 42) (Фиг.1). ***Третата фаза*** на невронално увреждане настъпва приблизително 3 дни след началото на кръвоизлива и се определя основно от последиците на еритроцитния лизис и хемоглобиновата токсичност. Освободеното от хемоглобина желязо инициира верижни свободно-радикални реакции с краен резултат свръхпродукция на активни форми на кислорода (ROS) и липидна пероксидация (52). Желязото и липидната пероксидация имат съществен принос за настъпващото мозъчно увреждане след ICH (2).

ЛОКАЛЕН ВЪЗПАЛИТЕЛЕН ОТГОВОР СЛЕД ICH

Установено е, че пациенти, при които настъпва ранно нарастване на хематома, реагират с мощен възпалителен отговор, който най-често се характеризира с увеличен общ брой периферни левкоцити и високи нива на възпалителни цитокини, корелиращи с ранното неврологично влошаване и неблагоприятния клиничен изход (16, 28).

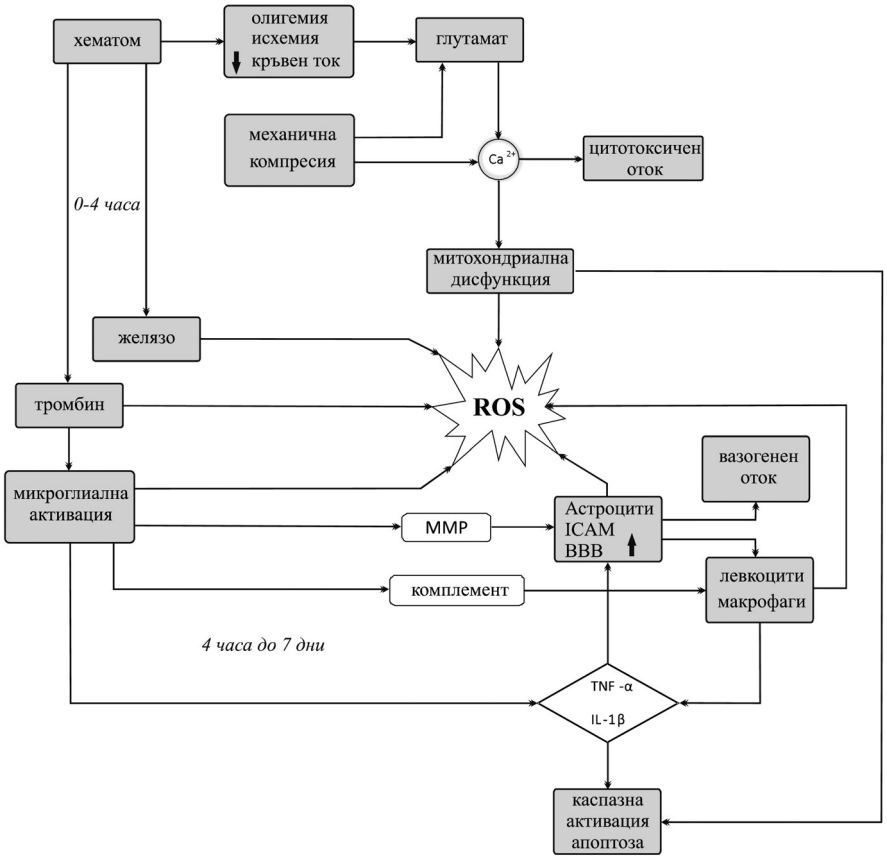
Нарастващ брой експериментални и клинични доказателства сочат участие на сложни възпалителни механизми в индуцираното от хематома мозъчно увреждане (4, 53, 55). Съгласно редица проспективни проучвания, индуцираното от ICH вторично мозъчно увреждане се характеризира с остро локално възпаление (10, 23, 52).

Клетъчни компоненти на възпалението. След ICH компоненти на кръвта - еритроцити, левкоцити, макрофаги и плазмени протеини (тромбин, плазмин и др.) попадат директно в мозъчния паренхим. Следва ***локален възпалителен отговор***, който причинява ензимна активация, освобождаване на медиатори, миграция на възпалителни клетки, активация на глия с разрушаване на тъкани и съответно последващо възстановяване (53). Основните възпалителни клетки, които се активират и натрупват в мозъчния паренхим след ICH са произхождащите от кръвта левкоцити, макрофаги и резидентна микроглия (Фиг.1). Именно активираните инфилтрирани левкоцити, макрофаги и глиални клетки са източници на цитокини, хемокини и други свързани с възпалението молекули в централната нервна система (ЦНС) (4, 6, 15).

Известно е, че ***левкоцитите*** изпълняват важна роля в нормалните защитни функции на организма, но все повече доказателства сочат, че левкоцитите, в частност, неутрофилите, действат и като медиатори на вторичното мозъчно увреждане след ICH (52). Резултати от експериментални проучвания при животни потвърждават наличието на левкоцитна инфилтрация в областта на хематома (12, 53, 57). Неутрофилна инфилтрация се наблюдава още на първия ден след инцидента, като тя достига максимална изява на 2-3-ия ден и изчезва на 6-7-ия ден. Според *Savill* и *Haslett* (44) неутрофилите загиват от апоптоза два дни след попадането им в хематома. Нещо повече, *Mayne и съавт.* (35) докладват, че клетките, ограждащи хематома и морфологично наподобяващи левкоцитите, са позитивни за туморен некротичен фактор-алфа (TNF-α). Инфилтрираните неутрофили могат да увредят мозъчната тъкан ***пряко*** като генерират активни форми на кислорода (ROS) и секретират проинфламаторни протеази (54). От друга страна наличието на умиращи левкоцити би

могло да предизвика тъканно увреждане и ***индиректно***, стимулирайки макрофагите да освобождават проинфламаторни медиатори. Точните механизми на участието на левкоцитите в патофизиологичните процеси, инициирани от хематома не са напълно изяснени. Разработваните антилевкоцитни стратегии с цел терапевтично повлияване и ограничаване на индуцираното от ICH мозъчно увреждане все още намират ограничено приложение в комплексното лечение на кръвоизлива.

Тя настъпва твърде рано след началото на кръвоизлива и продължава приблизително 3-4 седмици. Практически е невъзможно да бъде поставена точна разграничителна линия между увреждащите и протективни ефекти на активираните микроглиални клетки. В експериментални условия са прилагани някои тетрациклинови деривати с цел потискане на микроглиалната активация и ограничаване на нейното увреждащо действие, но трябва да се има предвид, че това би могло да има и сериозни не-



Фиг.1 Хипотетична схема на невронално увреждане, инициирано от ICH.
През първите 4 часа увреждането се обуславя пряко от хематома. Следващите фази на увреждане са свързани с продуктите, които се освобождават при разграждането на хематома.
BBB - кръвно-мозъчна бариера; MMP - матрикс металопротеинази; TNF - туморен некротичен фактор; ROS - активни форми на кислорода, IL – интерлевкини; ICAM - вътреклетъчна адхезионна молекула

Микроглиалните клетки съставляват 12% от всички клетки в ЦНС и 5 до 20% от цялостната глиална популация на ЦНС (18). При мозъчно увреждане микроглията преминава в активно състояние, което се характеризира с определени морфологични промени, изразяващи се в увеличаване размера на клетките и задебеляване на техните израстъци (процесуси). Възниква апрегулация на специфични гени и протеини, което по своята същност е един мигриращ и пролиферативен отговор и тя възприема фагоцитиращо поведение (53). Въпреки че основната първична роля на микроглията след ICH е да отстрани хематома, тя също така отделя различни цитокини (47), ROS (5, 37), азотен оксид (NO) (31) и други потенциално токсични фактори, което дава основание да се предполага, че активираната микроглия (макрофаги) има значителен принос за индуцираното от ICH мозъчно увреждане (40) (Фиг.1). Според *Кеер и съавт.* (23) ролята на микроглиалната активация зависи както от фактора време, така и от размерите на хематома. желани резултати като например потискане на невропротективната й функция.

Астроцитите, преобладаващи клетки от глиален тип в ЦНС, изпълняват важни функции, в частност поддържане на йонната хомеостаза, метаболизъм на токсините, регулация на ръбцовата тъкан, предпазване от неоваскуларизация, подкрепа на синаптогонезата и неврогенезата - процеси, които са от жизнена важност за нормалните мозъчни функции и изхода от мозъчен инсулт (39). Има данни, че астроцитите имат по-голям антиоксидантен потенциал от невроните. При мозъчно увреждане астроцитите могат да способстват пряко за невронното оцеляване чрез продукция на ангиогенни и невротрофични фактори (50). Също така те могат да регулират експресията на NMDA рецепторите и на глутаматния транспортьор, които от своя страна повлияват невронната чувствителност към глутаматната токсичност. Именно по този начин астроцитите благоприятстват оцеляването на невроните в постхемо-

рагичния период, защото в присъствието на астроцити невроните стават по-устойчиви на оксидативен стрес (50). Освен това астроцитите по индиректен механизъм редуцират невронното увреждане, модулирайки мозъчното възпаление посредством намаляване продукцията на микроглиални възпалителни медиатори. Напоследък някои нови проучвания показаха, че астроцитите могат да се кооперират с микроглията и да предотвратят възпалението чрез регулиране на продукцията на ROS от микроглията (37).

Молекулни компоненти на възпалението. Редица анализи доказват, че след ICH се експресират множество проинфламаторни гени, включително транскрипционни фактори, топлинно-шокови протеини, цитокини, хемокини, екстрацелуларни протеази и адхезионни молекули (30). Много от тях, като TNF-α, IL-1β, NO-синтаза и вътреклетъчни адхезионни молекули (ICAM) се регулират *in vitro* от нуклеарен фактор карра-β.

Установено е, че съдържанието на ***цитокини*** се увеличава в мозъка при инсулт (Фиг.1). Цитокините са предимно гликопротеини, които играят критична роля в предаването на сигнали от клетка до клетка и са свързани с възпалението, имунната активация и клетъчната диференциация или смърт (51). Въпреки че цитокините могат да бъдат освобождавани от много клетъчни видове, основни техни източници в мозъка са активираните микроглия/макрофаги (15). Има доказателства за въвличане и на периферни цитокини в мозъчното възпаление. След ICH се нарушава целостта на кръвномозъчната бариера (26) и произхождащите от периферията мононуклеарни фагоцити, Т-лимфоцити, естествени клетки-килъри и полиморфонуклеарни левкоцити, които продуцират цитокини биха могли да преминат през кръвномозъчната бариера и също да допринасят за локалното мозъчно възпаление. Цитокините притежават както про- така и антивъзпалителни качества. Те заедно със своите рецептори са отговорни за инициирането и регулацията на възпалителния отговор и способстват за инфилтрацията на левкоцити и моноцити/макрофаги в мозъка. Доказателства за приноса на провъзпалителните цитокини в мозъчното възпаление се откриват както в експериментални, така и в клинични проучвания. Провъзпалителните цитокини могат да индуцират и потенциират продукцията и на други цитокини, което означава, че цитокините могат да се индуцират взаимно (TNF-α и IL-1β) по механизъм на положителна обратна връзка (51). Именно балансът между про- и антивъзпалителни медиатори се явява критичната детерминанта за невронално увреждане и съответно клиничен изход от ICH. Особен интерес представляват IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, MCP-1 и CINC, TNF-α и IL-1β, които се увеличават при мозъчно увреждане. TNF-α е плейотропен цитокин, който се продуцира от различни мозъчни клетки и упражнява разнообразни биологични активности, като секреция на острофазови протеини и промяна на съдовия пермеабилитет (9). IL-1 съществува в две форми - IL-1α и IL-1β, които се регулират от ендогенният рецепторен антагонист IL-1ra. Предполага се, че при ICH класическите провъзпалителни цитокини TNF-α и IL-1β обострят индуцираното от кръвоизлива увреждане. Редица изследователи проучват ефекта на ICH върху променената експресия на цитокини и установяват, че повишеното отделяне на TNF-α допринася за образуване на посткръвоизливния мозъчен оток (19). Публикуваните единични измервания на цитокини при пациенти с ICH, показват увеличени циркулиращи IL-6, корелиращи с тежестта на мозъчното увреждане (14). Резултатите от тези клинични проучвания напълно подкрепят тезата за увреждащата роля на провъзпалителните цитокини в развитието на вторично мозъчно увреждане след ICH, което дава основание на някои изследователи да търсят нови терапевтични възможности именно в тяхното повлияване.

Хемокините са фамилия от около 40 цитокини, проявяващи хемотаксична активност и включващи рецептори и лиганди. Хемокините медиират едновременно левкоцитна миграция и микроглиална активация и тяхното ниво се повишава при мозъчно увреждане (13).

Акумулирането и инфилтрацията на левкоцитите в мозъка е сложен процес, който изисква взаимодействие между хемокини и адхезионни молекули. Идентифицирани са три фамилии на левкоцитни адхезионни молекули: селектини, интегрини и имуноглобулинова генна суперфамилия. В експерименталните проучвания на ICH особена популярност придоби ICAM-1, която се открива в повишени концентрации в мозъка и основно се свързва с появата на перихематомния мозъчен оток (Фиг.1).

Системата на комплемента се състои от повече от 20 циркулиращи протеини, повърхностни клетъчни рецептори и регулаторни протеини. Активирането на комплемента генерира опсонини, възпалителни медиатори и цитолитични белтъчни комплекси (13). Според *Wang и съавт*. (52) активирането на комплементната каскада допринася за предизвиканото от ICH мозъчно увреждане.

Напоследък специално внимание се отделя на екстрацелуларните протеази и тяхната връзка с невроналната клетъчна смърт при мозъчно-съдовите заболявания (53). ***Матриксните металопротеинази*** **(MMP)** са голяма фамилия цинк-зависими ендопептидази, притежаващи възможността да разграждат екстрацелуларния матрикс. Те се категоризират в 4 групи ензими: колагенази, стромелизини, желатинази и мембранен тип металопротеинази. **MMP** са изключително важни за нормалните физиологични функции на мозъка, но в ранния стадий на ICH могат да имат вреден ефект. Активността на MMP се контролира от свободни радикали или посредством активиране на латентни формили чрез индукция на mRNA. Те повишават пермеабилитета на капилярите и по този начин допринасят за увеличаване на вазогенния мозъчния оток (29) (Фиг.1). От друга страна MMP са есенциални за неврогенезата, миелиногенезата и аксоналния растеж (56), което дава основание да се направи извода, че потискането на MMP при възстановяване от ICH би могло да донесе повече вреди отколкото ползи. Въпреки нарастващия брой доказателства за вредните ефекти на MMP при остър исхемичен инсулт, данните за тяхната роля при ICH са оскъдни. Експерименталните проучвания върху MMP при ICH са фокусирани основно върху MMP-2, 3, 9 и 12 (30). Освобождаването на MMP-9 води до разрушаване на екстрацелуларния матрикс и загуба на микроваскуларния интегритет на перихематомната тъкан. Всичко това повишава пермеабилитета на кръвно-мозъчната бариера и позволява миграция на фибрин, левкоцити, тромбоцити и комплемент в областта, обграждаща хематома. Експериментални и клинични проучвания върху MMP предполагат увреждаща роля на MMP-3 и 9 при тежък ICH, докато значимостта на MMP-12 при остър ICH трябва да бъде доказана в клинични условия.

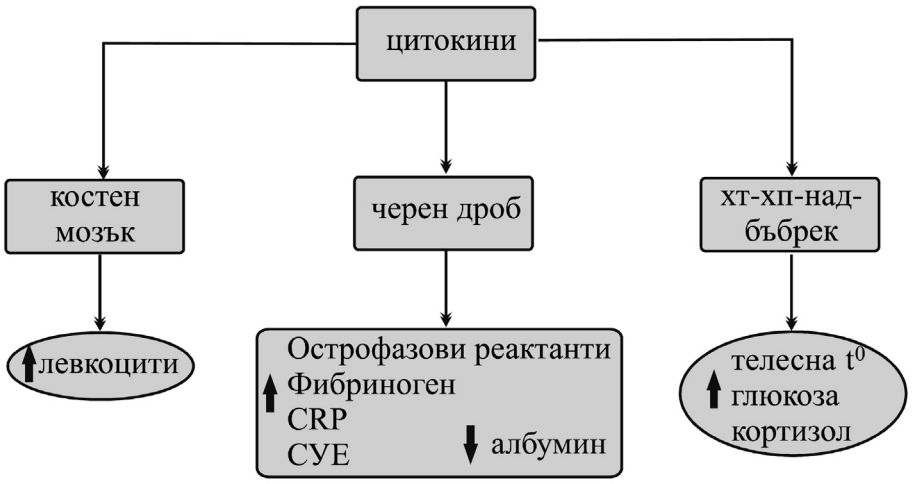
Централно място в комплекса от патологични събития и каскадни патофизиологични механизми, водещи до индуцирано от ICH мозъчно увреждане се отделя на тромбина. ***Тромбинът*** е серумна протеаза, произхожда-

ща от протромбин и есенциален компонент от коагулационната каскада. Той се продуцира веднага след настъпване на ICH с основно физиологично предназначение - спиране на кървенето и предотвратяване нарастването на хематома. Във високи дози тромбинът оказва увреждащо въздействие върху мозъка посредством цитотоксичност, инициириране на възпаление и разрушаване целостта на кръвно-мозъчната бариера (10, 25, 55). *Liu и съавт*. (29) установяват, че активността на тромбина е значимо повишена след ICH, което причинява невронална смърт и загуба на мозъчна тъкан (Фиг.1). Разбира се тромбинът упражнява и благоприятни ефекти като спира кървенето и предотвратява нарастването на хематома. Именно те са послужили за основа в клиничното изследване на рекомбинантен фактор VIIa при лечение на ICH. Освен това в ниски дози той има подчертано невропротективни свойства (19).

Лизирането на еритроцитите, настъпващо няколко дни след началото на ICH, води до освобождаване на големи количества хемоглобин и произхождащите от него деградационни продукти. Повишава се концентрацията на желязо в мозъка, което инициира верижни свободнорадикални реакции с краен резултат свръхпродукция на ROS, липидна пероксидация и оксидативен стрес (Фиг.1). Добре известно е, че продукцията на ROS е неизбежно следствие от нормалния оксидативен метаболизъм, но тяхното екстремно повишаване може да бъде летално (21). Активните форми на кислорода имат значим принос за исхемичното мозъчно увреждане, а също така допринасят и за изхода от ICH (2,4,53). Експерименталното приложение обаче на медикаменти, повлияващи продукцията на ROS и целящи невропротекция на този етап се оказа неефективно *(NXY-059, the SAINT-2 trial)*. Съществуват достатъчно експериментални и клинични данни за настъпване на мозъчна атрофия 1-2 месеца след ICH, причините за която не са напълно уточнени. Често тази мозъчна атрофия се съчетава с пролонгиран неврологичен дефицит (20). Приложението на дефероксамин, железен хелатор, в експериментални условия води до намаляване размерите на хематома и оксидативния стрес, ограничаване на мозъчната атрофия и подобряване дългосрочната прогноза на болни след ICH (19).

СИСТЕМЕН ВЪЗПАЛИТЕЛЕН ОТГОВОР СЛЕД ICH

Освен локален възпалителен процес в мозъка, инсултът причинява имунен отговор на системно ниво. ***Системният възпалителен отговор*** е добре известен феномен при различни видове инсулт, инфекции и неинфекциозни заболявания и се нарича Синдром на Системния Възпалителен Отговор (SIRS).



Фиг. 2. Системен възпалителен отговор и невровъзпаление.
CRP – С-реактивен протеин; СУЕ – скорост на утаяване на еритроцити; хт – хипоталамус; хп - хипофиза

Основен маркер на SIRS е повишеният брой на периферни левкоцити. Резултатите от малкия брой клинични проучвания подкрепят тезата за ролята на периферните левкоцити при ICH. При пациенти с мозъчен кръвоизлив се регистрира увеличен левкоцитен брой в периферната кръв, който корелира с размерите на хематома (7, 49). Повишени нива на периферни левкоцити се откриват още през първите 12 часа след инсулта. Нещо повече, те се оказват независим предиктор за ранно неврологично влошаване, лоша прогноза, необходимост от продължителна хоспитализация и смъртност след ICH (13,17, 27) (Фиг.2).

Класическите острофазови реактанти и телесната температура също търпят промяна при ICH (Фиг.2). Освен това те имат значима прогностична стойност за адекватна преценка на клиничния изход и терапевтичния подход. В действителност точната взаимовръзката между периферните възпалителни маркери и изхода от мозъчния инсулт остава ненапълно уточнена (13). Въпреки, че цитокините се откриват в биологично активни концентрации на мястото на възпалението, IL-6 е основният циркулиращ цитокин, който се произвежда в отговор на мозъчен инсулт или инфекция и е потенциален стимул за продукция на чернодробни острофазови протеини (13) включително С-реактивен протеин (CRP). CRP е член на фамилията пентраксини, чието концентрация нараства при тъканно увреждане или възпаление. Произвежда се в черния дроб и се състои от 5 идентични субединици с молекулно тегло 21,500. Функцията на CRP се свързва с неговата способност да разпознава чужди патогени и увредени клетки и да инициира тяхното елиминиране чрез взаимодействие с клетъчните и хуморални системи на кръвта (13). По този начин CRP упражнява едновременно разпознавателна и ефекторна функция (13). Той има дълъг плазмен полуживот и се разглежда не само като медиатор, но и

като маркер за мозъчно-съдово заболяване (13). CRP има важна роля в патогенезата на мозъчния инсулт. Установена е не само връзка между повишените нива на CRP и клиничния изход при исхемичен инсулт, но и риска от повторен мозъчно-съдов инцидент (13). На този етап обаче остава неизяснена ролята на CRP в патогенезата на мозъчния кръвоизлив. Не е известно дали CRP е само маркер на системно възпаление или е директен участник в механизмите на мозъчно увреждане (17). Някои автори свързват повишените нива на CRP с ранното нарастване на хематома, развитието на перихематомен мозъчен оток, ранното неврологично влошаване и лошата прогноза (17). Разбира се категорично потвърждаване на това становище ще доведе до евентуалното успешно приложение на нови медикаменти, с насочен блокиращ ефект върху проинфламаторните свойства на CRP *in vivo*. Понастоящем се експериментират антивъзпалителни терапии при пациенти с ICH (25), но все още потискането на възпалението след инсулт не е доказало своята ефективност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

През последното десетилетие резултатите от редица експериментални и клинични проучвания предоставят важна информация за механизмите, по които настъпва индуцираното от ICH мозъчно увреждане. Нарастващи доказателства указват участието на различни клетъчни и молекулни компоненти на възпалението в процеса на вторичното мозъчно увреждане. Все по-убедително възпалението се възприема като ключов фактор в сложната патогенеза и често непредсказуемия клиничен изход на мозъчния кръвоизлив. И тъй като възпалението представлява само един компонент от сложния каскаден механизъм на индуцираното от ICH увреждане , необходимо е добро познаване на неговия огромен потенциал за въздействие, от увреждащ до благоприятстващ, който да бъде включен в комплексния подход за лечение на пациенти с мозъчен кръвоизлив. В най-близко бъдеще допълнителни терапевтични стратегии, насочени към възпалението вероятно ще отворят нови хоризонти в жестоката битка с мозъчния кръвоизлив и неговите тежки медицински и социални последствия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abilleira, S., Montaner, J., Molina, C., Monasterio, J., Castillo, J., Alvarez-Sabin, J. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurosurg, 2003, 99, 65-70.
2. Alexandrova, M., Bochev, P. Oxidative stress in stroke. Oxidative stress and neurodegenerative disorders, 2007 Elsevier, 307-362.
3. American Heart Organisation. International cardiovascular statistics: cardiovasvular disease (CVD), assessed Nov 21, 2007.
4. Aronowski, J., Hall, C. New horizons for primary intracerebral hemorrhage treatment: experience from preclinical studies. Neurol Res, 2005, 27, 268-79.
5. Banno, M., Mizuno, T., Kato, H., Zhang, G., Kawanokuchi, J., Wang, J., Kuno, R., Jin, S.,Takeuchi, H., Suzumura, A. The radical scavenger edavarone prevents oxidative neurotoxicity induced by peroxynitrite and activated microglia. Neuropharmacology, 2005, 48, 283-90.
6. Barone, F., Feuerstein, G. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. J Cereb Blood F Metab, 1999, 19, 819-34.
7. Bestue-Cardiel, M., Martin-Martinez, M., Iffuriaga-Heras, C., Ara-Callizo, J., Oliveros-Juste, A. Leukocytes and primary intracerebral hemorrhage. Rev Neurol, 1999, 29, 968-71.
8. Broderick, J., Diringer, M., Hill, M. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. Stroke, 2007, 38, 1072-75.
9. Burger, D., Dayer, M. Cytokines, acute-phase proteins and hormones: IL-l and TNF-? production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. Ann NY Acad Sci, 2002, 966, 464-473.
10. Butcher, K. Inflammation in intracerebral hemorrhage: clearly present, but what is its role? Neurol India, 2006, 54, 352-3.
11. Davis, S., Broderick, J., Hennericci, M., Brun, N., Diringer, M., Mayer, S., Begtrup, K., Steiner, T. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. Neurology, 2006, 66, 1175-1181.
12. Del Bigio, M., Yan, H., Buist, R., Peeling, J. Experimental intracerebral hemorrhage in rats. Magnetic Resonance Imaging and histopathological correlates. Stroke, 1999, 27, 2312-9.
13. Di Napoli, M., Arakelyan, A., Boyajiyan, A., Godoy, D., Papa, F. The acute phase inflammatory response in stroke: systemic inflammation and neuroinflammation. Progress in Inflammation Research, 2006, Nova Science Publishers Inc, 95-145.
14. Dziedzik, T., Bartus, S., Klimkowicz, A., Motyl, M., Slowik, A., Szczudlik, A. Intracerebral hemorrhage triggers Interleukin-6 and interleukin-l0 release in blood. Stroke, 2002, 33, 2334-5.
15. Emsley, H., Tyrrel, P. Inflammation and infection in clinical stroke. J Cerebr Blood F Met, 2002, 22, 1399-419.
16. Godoy, D., Pineiro, G. Inflammatory response in spontaneous intracerebral hemorrhage. Rev Neurol, 2005, 40, 492-7.
17. Godoy, D., Di Napoli, M. Relationship between white blood cell and CRP with mortality in patients with spontaneous ICH. In press
18. Gonsales-Scarano, F., Baltuch, G. Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases. Annu Rev Neurosci, 1999, 22, 219-40.
19. Hua, Y., Keep. R., Hoff, J., Xi, G. Brain injury after intracerebral hemorrhage: the role of thrombin and iron. Stroke, 2007, 38, 759.
20. Juvela, S., Kase, S. Advances in intracerebral hemorrhage management. Stroke, 2006, 37, 301.
21. Juranek, I., Bezek, S. Controversary of free radical hypothesis: reactive oxygen species – cause or conscequence of tissue injury? Gen Physiol Biophys, 2005, 24, 263-78.
22. Ingall, T. Stroke - incidence, mortality, morbidity and risk. J Insur Med, 2005, 36, 143-53.
23. Keep, R., Xi, G., Hua, Y., Hoff, T. The deleterious or beneficial effects of different agents in intracerebral hemorrhage: think big, think small, or is hematoma size important? Stroke, 2005, 36, 1594-6.
24. Kim-Han, J., Kopp, S., Dugan, I., Diringer, M. Perichematomal mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage. Stroke, 2006, 37, 2457-62.
25. Kleinig, T., Vink, R. Suppression of inflammation in ischemic and hemorrhagic stroke: therapeutic options. Curr Opin Neurol, 2009, 22, 294-301.
26. Lampl, Y., Shmuilovich, O., Lockman, J., Sadeh, M., Lorberboym, M. Prognostic significance of blood brain barrier permeability in acute hemorrhagic stroke. Cerebrovasc Dis, 2005, 20, 433-7.
27. Leira, R., Davalos, A., Silva, Y., Gil-Peralta, A., Tejada, A., Garcia, M., Castillo, J. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. Neurology, 2004, 63, 461-7.
28. Liang, F., Xi, G., Xian, C. Cerebral hemorrhage.2008, Springer 300.
29. Liu, J., Rosenberg, G. Matrix metalloproteinases and free radicals in cerebral ischemia. Free Radic Biol Med, 2005, 39, 71-80.
30. Lu, A., Tang, Y., Ran, R., Ardizzone T., Wagner K., Sharp F. Brain genomics of intracerebral hemorrhage. J Cerebr Bood F Met, 2006, 26, 230-52.
31. Mander, P., Borutaite, V., Moncada, S., Brown, G. Nitric oxide from inflammatory-activated glia synergyzes with hypoxia to induce neuronal death. J Neurosci Res, 2005, 79, 208-215.
32. Mayer, S., Davis, M., Skolnick, B.,Brunn, N. Can a subset of intracerebral hemorrhage patient benefit from hemostatic therapy with Recombinant activated factor VII. Stroke, 2009, 40, 833.
33. Mayer, S., Rincon, F. Treatment of intracerebral hemorrhage. Lancet Neurol, 2005, 4, 662-72.
34. Mayer, S., Brun, N., Begtrup, K., Broderick, J., Davis, S., Diringer, M. et al. Recombinant activated factor VII for the treatment of intracerebral hemorrhage. N Eng J Med, 2005, 352, 777-785.
35. Mayne, M, Ni, W, Yan, H., Xue, M., Johnston, J., Del Bigio, M., Peeling, J., Power, C. Antisense olygodeoxynucleotide inhibition of tumor necrosis factor-alpha expression is neuroprotective after intracerebral hemorrhage. Stroke, 2001, 32, 240-8.
36. Mendelow, A., Gregson, B., Fernandes, H., Murray, G., Teasdale, G., Hope, D., Karimi, A., Shaw, M., Barrer, D. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial hematoma in the International Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH), a randomized trial. Lancet, 2005, 365, 387-397.
37. Min, K., Yang, M., Kim, S., Jou, I., Joe, E. Astrocytes induce hemeoxygenase-l expression in microglia: a feasible mechanism for preventing excessive brain inflammation. J Neurosci, 2006, 26, 1880-7.
38. Montaner, J., Rodrigez-Yanez, M., Castellanos, M. Molecular signatures of course and prognosis of intracerebral hemorrhage. Seminars in Cerebrovascular Disease and Stroke, 2006, 5 (3),178-188.
39. Panickar, K., Norenberg, M. Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations. Glia, 2005, 50, 287-98.
40. Power, C., Henry, S., Del Bigio, M., Larsen, P., Corbett, D., Imai, Y., Yong, W., Peeling, J. Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metaloproteinases. Ann Neurol, 2003, 53, 731-42.
41. Qureshi, A., Tuhrim, S., Broderick, J. Spontaneous intracerebral hemorrhage. N Engl J Med, 2001, 344, 1450-60.
42. Qureshi, A., Mendelow, D., Hanley, D. Intracerebral hemorrhage. Lancet, 2009, 373, 1632-44.
43. Ribo, M., Grotta, J. Latest advances in intracerebral hemorrhage. Curr Neurol Neurosci, 2006, 6, 17-22.
44. Savill, J., Haslett, C. Resolution of inflammation. Physiology of inflammation New York. Oxford University Press, 2001, 496-525.
45. Shaya, M., Dubey, A., Berk, C., Gonzales-Toledo, E., Zhang, J., Caidito, G., Nanda, A. Factors influencing outcome in intracerebral hematoma: simple, reliable and accurate method to grade. Surg Neurol, 2005, 63, 343-348.
46. Skolnick B., Mendelow D. Advances in the treatment and management of intracerebral hemorrhage. Seminars in Cerebrovascular Disease and Stroke, 2006, 5(3), 202-208.
47. Stoll, G., Schroeter, M., Jander, S., Siebert, H., Wollratt, A., Kleinschnitz, C., Bruck, W. Lesion associated expression of TGF-beta-2 in the rat nervous system: evidence for down regulating the phagocytic activity of microglia and macrophages. Brain Pathol, 2004, 14, 51-8.
48. Sutherland, G., Auer, R. Primary intracerebral hemorrhage. J Clin Neurosci, 2006, 13, 511-17.
49. Suzuki, S., Kelly, R., Dandapani, B., Reyes-Iglesias, Y., Dietrich, D., Duncan, R. Acute leukocyte and temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage. Stroke, 1995, 26, 1020-3.
50. Swanson, R., Ying, W., Kauppinen, T. Astrocyte influences on ischemic neuronal death. Curr Mol Med, 2004, 4, 193-205.
51. Turrin, N., Plata-Salaman, C. Cytokine-cytokine interactions and the brain. Brain Res Bull, 2000, 51, 3-9.
52. Wang, J, Dore, S. Inflammation after intracerebral hemorrhage. J Cerebr

Blood F Met 2007 894-908.
53. Wang, J., Tsirka, S. Contribution of extracellular proteolysis and microglia to intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care, 2005, 3, 77-85.
54. Weiss, S. Tissue destruction from neutrophils. N Engl J Med, 1989, 320, 365-76.
55. Xi, G., Keep, R., Hoff, J. Mechanisms of brain injury after intracerebral hemorrhage. Lancet Neurol, 2006, 5, 53-63.
56. Yong, V., Power, C., Forsyth, P., Edwards, D. Metalloproteinases in biology and regeneration of the CNS. Nat Rev Neurosci, 2005, 2, 202-11.
57. Zhang, Y., Strong, R., Grotta, J., Aronowski, J. 15d-Prostaglandin-J2 activates peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, promotes expression of catalase, and reduces inflammation, behavioral dysfunction, and neuronal loss after intracerebral hemorrhage in rats. J Cerebr Blood F Met 2006, 26, 811-20.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Мая Дановска
Втора Неврологична Клиника
УМБАЛ"Д-р Георги Странски"-Плевен
Бул."Георги Кочев 8а
Плевен 5800
Тел.064 886 276
E-mail: mdanovska@yahoo.com

Оригинални статии
СУБЕКТИВНИ КОГНИТИВНИ ОПЛАКВАНИЯ И РИСК ЗА ДЕМЕНЦИЯ ПРИ ИЗВАДКА ОТ БЪЛГАРСКО ГРАДСКО НАСЕЛЕНИЕ

И. Димитров[1], Л. Трайков[2], И. Миланов[3], Н. Делева[1], В. Киркова[2], Н. Ушева[4]

[1] Първа клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Марина"– Варна
[2] Неврологична клиника, УМБАЛ „Александровска" – София
ЗСБАЛНП „Св. Наум" – София
[4] Катедра по социална медицина и биостатистика, Медицински университет – Варна

SUMMARY

SUBJECTIVE COGNITIVE COMPLAINTS AND RISK FOR DEMENTIA IN A BULGARIAN COMMUNITY-BASED URBAN SAMPLE

I. Dimitrov[1], L. Traykov[2], I. Milanov[3], N. Deleva[1], V. Kirkova[2], N. Usheva[4]
[1] Dept. of Neurology, Sveta Marina University Hospital, Varna
[2] Clinic of Neurology, Alexandrovska University Hospital, Sofia
[3] St. Naum University Neurological Hospital, Sofia
[4] Dept. of Social medicine and biostatistics, Varna Medical University

INTRODUCTION: Subjective cognitive complaints represent an important feature of cognitive deficit. Their presence is required for establishing the diagnosis of MCI according to common criteria. On the other hand, their occurrence, even without objective neuropsychological confirmation, is discussed in the literature as a possible predecessor of MCI and dementia.

OBJECTIVE: To study subjective cognitive complaints in a community-based urban sample over the age of 65 years from the city of Varna, Bulgaria, and their connection with the risk for dementia. Design and methods: A dedicated short questionnaire for subjective cognitive complaints was applied as a part of the screening protocol of the first Bulgarian study of cognitive disturbances. The influence of subjective complaints on dementia risk according to DSM-IV was analyzed.

RESULTS: A statistically significant positive correlation was found between different subjective cognitive complaints and dementia. The risk for dementia was 3 times higher in persons with subjective disturbances of calculation, 6 times higher in those with difficulties in the recall of recent information, and 10 times higher in the presence of orientation troubles.

DISCUSSION: Our results conform to the possible predictive value of subjective cognitive complaints for the development of dementia, which is discussed in the literature. They could support a more focused attention towards the problem in Bulgarian general and neurological practice, as well as in future scientific research.

KEY WORDS: subjective cognitive complaints, dementia, MCI, risk.

РЕЗЮМЕ

ВЪВЕДЕНИЕ: Субективните когнитивни оплаквания представляват важен компонент на когнитивния дефицит. Наличието им е необходимо за поставяне на диагнозата леко когнитивно нарушение (MCI) според възприетите критерии. От друга страна, те се обсъждат, дори и без невропсихологично потвърждение, като възможен предиктор на MCI и деменция.

ЦЕЛ: Да се проучат субективните когнитивни оплаквания сред извадка от българско градско население и тяхната връзка с риска за деменция. Дизайн и методи: В рамките на скрининговия протокол на първото проучване на честотата на когнитивните нарушения в България е приложен кратък специализиран въпросник за субективни когнитивни оплаквания. Проучено е тяхното влияние върху риска за деменция, диагностицирана според критериите на DSM-IV.

РЕЗУЛТАТИ: Установена е статистически значима положителна корелация между изследваните субективни когнитивни оплаквания и диагнозата деменция. Рискът от деменция е около 3 пъти по-висок при лицата със субективни оплаквания за затруднения при смятане, около 6 пъти по-висок при затруднения в запомнянето на нова информация и най-висок при затруднения в ориентацията.

ОБСЪЖДАНЕ: Нашите резултати са в съответствие с обсъжданата в литературата възможна предсказваща роля на субективните когнитивни оплаквания за развитието на деменция. Те биха могли да насочат вниманието към проблема в българската медицинска и неврологична практика, както и в бъдещи научни изследвания.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: субективни когнитивни оплаквания, деменция, леко когнитивно нарушение, риск

ВЪВЕДЕНИЕ

Акцентът в диагностиката на деменциите все по-често се поставя върху установяването на начални когнитивни нарушения, появяващи се още преди развитието на класическата клинична картина на заболяването (1). Значението на ранната диагноза се подчертава и от съобщаваните по-добри резултати при започване на лечение в началните стадии, включително при най-често срещания тип деменция – болестта на Алцхаймер (3). Неслучайно в последните години в литературата се отделя все по-голямо внимание на състояния като лекото когнитивно нарушение (Mild cognitive impairment, MCI), паметовото нарушение, свързано с възрастта (Age-associated memory impairment, AAMI), както и други, назовавани с различни термини, но всички обсъждани като възможни предиктори на развитието на деменция. Със задълбоченото изучаване на описаните състояния се идентифицират функции, увреждащи се специфично и рано. В същото време се търсят методи и инструменти, в т.ч. невропсихологични, образно-диагностични, лабораторни и др., чрез които нарушенията да се откриват с висока чувствителност и специфичност.

Субективните когнитивни оплаквания представляват съществен компонент на когнитивния дефицит и са задължителни за идентифициране на MCI и AAMI според възприетите критерии (4,15). Тяхното наличие, дори без обективно невропсихологично потвърждение, се обсъжда в литературата като възможен предиктор на леки когнитивни нарушения и деменция (12). Някои автори предлагат въвеждането на понятието „субективно когнитивно нарушение" (Subjective cognitive impairment, SCI), характеризиращо клиничния стадий, който предхожда MCI в континуума на БА и се характеризира с наличие на субективни паметови оплаквания при липса на обективен когнитивен дефицит (16). За SCI са предложени диагностични критерии (2). От друга страна, данни от проучвания сочат, че субективните оплаквания от нарушения на паметта могат да засегнат 22% до 56% от възрастното население (6). Подобен значителен дял насочва към търсене и доказване на отделни фактори с по-висока предиктивна значимост и включването им във въпросници с достатъчна чувствителност и специфичност. Така например е установено, че когнитивните оплаквания се асоциират с по-ниски резултати не само при тестовете за памет, но и при някои задачи за изследване на екзекутивните функции (17). Някои автори подкрепят тезата, че наличието на субективни когнитивни оплаквания не би следвало да се възприема като рисков фактор за MCI и деменция, тъй като най-често са асоциирани с депресивни симптоми, а не с обективен когнитивен дефицит (13). Липсата на когнитивни оплаквания обаче може да бъде основание за отхвърляне на тези диагнози (14). Резултатите от наличните в литературата проучвания на този етап не потвърждават категорично, но и не отхвърлят възможността отделни субективните оплаквания или комплекс от тях да бъдат разглеждани като рисков фактор за последващо развитие на обективни когнитивни нарушения и деменция. В този смисъл се изисква допълнително бъдещо изучаване на проблема (5,8,10,18).

ЦЕЛ

Целта на настоящата работа е да се проучи взаимовръзката между субективните когнитивни оплаквания и риска за деменция в рамките на първото клинико-епидемиологично проучване на деменциите в България.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Проведено е двуфазово срезово проучване на деменциите и леките когнитивни нарушения сред населението на гр. Варна. На случаен принцип е подбрана извадка от 605 лица на възраст над 65 г. Информирано съгласие са подписали 540 лица, включени впоследствие в проучването, а необхванатите са 65 (Табл. 1).

Табл 1. Брой на участниците в проучването, разпределени по възраст и пол.

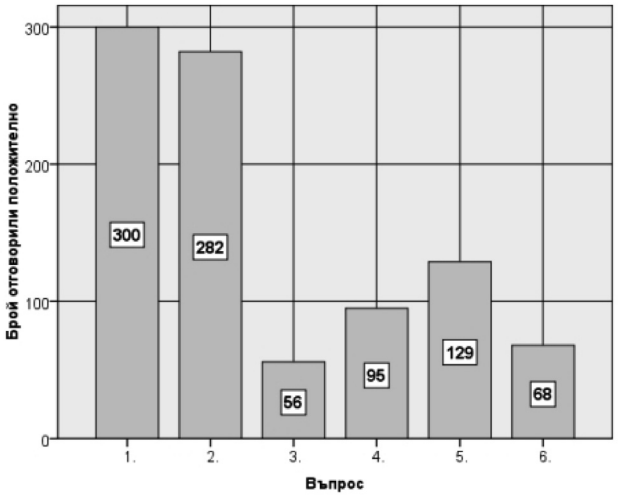
Група	Брой (Мъже/Жени)	Възраст (г.) (ср. ± SD)
Извадка	605 (260/345)	73,2±5,7
Респонденти	540 (223/317)	73,0±5,5
Необхванати лица	65 (37/28)	74,8±6,9

При всички 540 участници във фаза 1 на проучването, чрез анкетиране, е попълнен предварително изработен специализиран протокол, включващ демографски данни, анамнеза, вредни навици, приемано лечение. Проведено е невропсихологично изследване. Включен е специално разработен кратък въпросник за субективни когнитивни оплаквания (Табл. 2).

Табл. 2. Кратък въпросник за субективните когнитивни оплаквания.

Имате ли обичайно някои от следните оплаквания:
1. Да забравяте в ежедневието (какво да купите, как да използвате дом. уреди...);
2. Трудно да запомняте нови неща (кратковременна памет);
3. Трудно да си припомняте стари спомени (дългосрочна памет);
4. Да се затруднявате при смятане (повече от по рано);
5. Да се затруднявате при говорене (да намирате думи, да назовавате предмети);
6. Трудно да се ориентирате в града, на улицата, вкъщи;
Ако е налице поне 1 от предходните симптоми:
7. Съветвали ли сте се с лекар във връзка с това?
8. Лекували ли сте се във връзка с това?
(Възможни отговори: „Да", „Не", „Не може да отговори")

Във втората фаза на проучването при всички лица, скринирани положително за когнитивни нарушения, е извършено подробно клинично, образно и лабораторно изследване. Впоследствие участниците са класифицирани като такива с деменция (и нейните подвидове), с MCI или без когнитивни нарушения, според съответни консенсусни критерии (7).



Фиг. 1. Субективни когнитивни нарушения: брой лица, отговорили положително на всеки от въпросите 1. до 6.

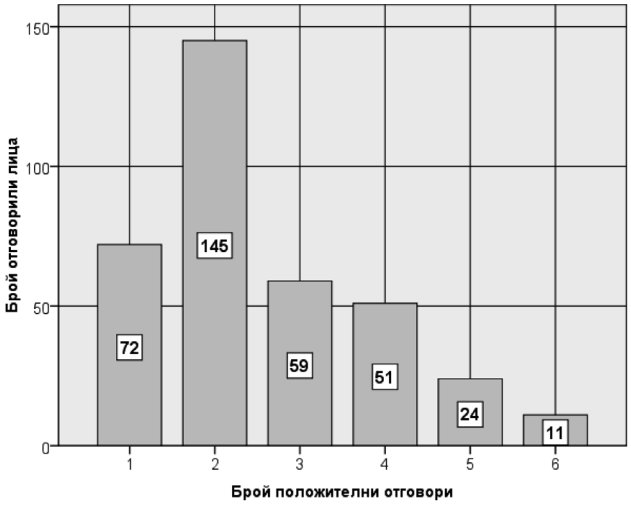
Табл. 3. Разпределение на отговорите на въпросите от 1 до 6.

Въпрос № отговор	Да	Не	Без
1. (забравяне в ежедневието)	300 (55,6%)	238 (44,1%)	2 (0,4%)
2. (трудно запомняне на нова информация)	282 (52,2%)	255 (47,2%)	3 (0,6%)
3. (трудно припомняне на стари спомени)	56 (10,4%)	480 (88,9%)	4 (0,7%)
4. (затруднения при смятане)	95 (17,6%)	441 (81,7%)	4 (0,7%)
5. (затруднения при говорене)	129 (23,9%)	408 (75,6%)	3 (0,6%)
6. (затруднена ориентация)	68 (12,6%)	469 (86,9%)	3 (0,6%)

Взаимовръзката между субективните когнитивни оплаквания, разглеждани като рискови фактори, и окончателната диагноза е проучена чрез непараметричен корелационен анализ, а за оценка на риска е приложен множествен логистичен регресионен анализ.

РЕЗУЛТАТИ

Цялостната анкета, както и въпросникът за субективни когнитивни оплаквания са попълнени за всички 540 участници. Лицата, съобщили наличие на поне едно субективно когнитивно оплакване, са 420 или 77,8% от всички респонденти. Разпределението по отговори на въпросите от 1 до 6 е представено в Табл. 3, а по брой положителни отговори на всеки от въпросите – на Фиг.



Фиг. 2. Субективни когнитивни нарушения: брой посочени симптоми (положителни отговори)

1. Разпределението според броя посочени симптоми (положителни отговори) е показано на Фиг. 2.

От 420 лица, съобщили, че имат поне 1 от горепосочените субективни когнитивни нарушения, 18 (3,3%) са посочили, че са се съветвали с лекар във връзка с това, а 13 лица (2,4%) – че се лекуват.

Табл. 4. Корелационен анализ на Kendall за показателя субективни когнитивни оплаквания по диагнози, според номерацията от въпросника (Табл. 2)

τb	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Деменция	0,216**	0,233**	0,143**	0,298**	0,185**	0,441**
БА	0,161**	0,172**	0,043	0,167**	0,122**	0,219**
СД	0,102*	0,111*	0,166**	0,153**	0,165**	0,222**
MCI	0,089*	0,136**	0,083	0,149**	0,076	0,167**

**p<0,01
*p<0,05

При изследване взаимовръзката между диагнозата и субективните когнитивни оплаквания се получават някои статистически значими корелации (Табл. 4).

Най-висока степен на зависимост, средна положителна, се открива между наличието на деменция и оплакванията от затруднена ориентация (въпрос №6). Всички останали оплаквания показват слаба положителна корелация с диагнозата деменция. С БА слабо положителна корелация показват всички въпроси, с изключение на този за затруднено припомняне на стари спомени (№3). При СД, на фона на слабо положителна корелация за всички въпроси, тези за забравяне в ежедневието (№1) и за трудно припомняне на нова информация (№2) са с по-ниска статистическа значимост. Диагнозата MCI има слаба положителна корелация с въпроси №1, 2, 4 и 6 като за въпрос №1 статистическата значимост е по-ниска.

С оглед определяне на риска за наличие на деменция при лицата със субективни когнитивни оплаквания е осъществен множествен логистичен регресионен анализ (Табл. 5).

Установено е, че рискът за деменция е около 3 пъти по-висок при лицата със субективни оплаквания за затруднения при смятане (OR=3,07, p=0,014), около 6 пъти по-висок при затруднения в запомнянето на нова информация (OR =6,9, p=0,031) и най-висок при затруднения в ориентацията (OR=10,15, p<0,001). Оплакванията от проблеми с ориентацията в проучвания контингент носят над пет пъти по-висок статистически значим риск от развитие на болест на Алцхаймер (OR=5,596, p=0,005).

ОБСЪЖДАНЕ

Регистрирането на наличието и типа субективни когнитивни нарушения е важен компонент в процеса на диагностициране на деменция и същевременно дава възможност за определяне на значението им като ранни рискови фактори. Анализът на резултатите от въпросите за субективни когнитивни нарушения в настоящото проучване показва най-висока честота на оплакванията от забравяне в ежедневието и трудно припомняне на нова информация (над 50% от скринираните лица). Най-голям е делът на лицата, съобщаващи за до две различни оплаквания (2 положителни отговора). Относителните дялове на изследваните, дали между 3 и 6 положителни отговора, прогресивно намаляват. Това разпределение съответства на очаквания за изследвания контингент по-малък дял на пациентите с деменция, представящи се с увреждане на повече от една когнитивна сфера и по-голям на лицата с изолирани субективни когнитивни оплаквания, непотвърдени от обективно невропсихологично изследване (9). Описаното наличие на поне едно субективно когнитивно оплакване при повече от 77% от участниците потвърждава ниската специфичност на оплакванията при разглеждането им по отделно, а не като цялостен набор. Важно за отбелязване е, че на фона на високата честота на субективните оплаквания, само 18 (3,3%) от интервюираните са се обърнали към лекар във връзка с това и само 13 (2,4%) от всички лица се лекуват. Това би могло да е отражение на ниската здравна информираност на населението в това отношение, както и на недостатъчната медицинска активност.

Интерес представляват данните от статистическия анализ за характера и степента на корелацията между отделните субективни оплаквания и наличието/вида на деменцията. Закономерно при всички тях е

Табл. 5. Логистичен регресионен анализ на рискови фактори за развитие на деменция (субективни когнитивни оплаквания)

	B	Станд. грешка	Wald	p	OR	OR (95% доверителен интервал)	
						От	До
Забравяне в ежедневието	0,882	0,829	1,132	0,287	2,416	0,476	12,272
Забравяне на нова информация	1,775	0,825	4,627	0,031	5,903	1,171	29,764
Забравяне на стари спомени	0,291	0,507	0,329	0,566	1,337	0,496	3,609
Затруднения при смятане	1,122	0,455	6,087	0,014	3,072	1,259	7,492
Затруднения при говорене	-0,287	0,464	0,382	0,536	0,751	0,302	1,864
Затруднена ориентация	2,318	0,452	26,347	<0,001	10,152	4,190	24,597

налице положителна корелация. Тя е по-изразена (средна положителна) при показателите „затруднена ориентация“ и „затруднения при смятане“. Това вероятно се дължи на тяхната по-висока специфичност, т.е. по-рядко срещане при лица с липса на деменция. В същото време, фактор като „забравяне в ежедневието“, макар и често срещан сред болните от деменция, е характерен и за лицата без обективно доказан когнитивен дефицит (9). Анализът за фактора „трудно припомняне на стари спомени“ показва статистически значима положителна корелация с диагнозата деменция, с подвидовете съдова и смесена деменция, но не и с БА. Тази находка не съответства на данните от литературата, според които припомнянето на стара информация е сравнително по-слабо засегнато при съдово когнитивно нарушение (11,19). Интерес представляват резултатите от проведения логистичен регресионен анализ, показващи неколкократно повишен риск от деменция при наличие на някои специфични субективни оплаквания – затруднения при смятане, при запомняне на нова информация и най-вече при ориентация. Те подкрепят становището, че е необходимо да се търсят оплаквания и от други когнитивни сфери, а не само от паметта, тъй като е възможно те да имат по-висока специфичност, съответно и предсказваща диагностична стойност.

Въпреки че получените данни от изследваната в настоящото проучване извадка не са достатъчни за потвърждаване на обсъжданата в литературата възможна предсказваща стойност на субективните когнитивни оплаквания за бъдещо развитие на деменция, те са основание за повишено внимание и насочено търсене както при научни изследвания на проблема, така и в неврологичната практика. Въвеждането на въпросници за субективни когнитивни оплаквания с достатъчна чувствителност и специфичност в рутинното изследване на пациенти с възможен когнитивен дефицит може не само да осигури важна допълнителна информация, но и да направи изследването широко достъпно, включително и за лекари-неспециалисти в областта на дементологията.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трайков, Л. Ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. София, 2006.
2. Abdulrab, K., Heun, R. Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. Eur Psychiatry, 2008, 23, 321-330.
3. Boustani, M., Peterson, B., Hanson, L., Harris, R., Lohr, K.N. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2003, 138, 927-937.
4. Crook, T., Bartus, R., Ferris, S., Whitehouse, P., Cohen, G., Gershon, S. Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - Report of a National Institute of Mental Health work group. Dev Neuropsychol, 1986, 2, 261-276.
5. de Groot, J.C., de Leeuw, F.E., Oudkerk, M., Hofman, A., Jolles, J., Breteler, M.M. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: the Rotterdam Scan Study. Neurology, 2001, 56, 1539-1545.
6. DeCarli, C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. Lancet Neurol, 2003, 2, 15-21.
7. Dimitrov, I., Traykov, L., Deleva, N. Cognitive impairment in a community-based urban sample: preliminary results of a study in Varna, Bulgaria. Eur J Neurol, 2008, 15, 227-228.
8. Geerlings, M.I., Jonker, C., Bouter, L.M., Ader, H.J., Schmand, B. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. Am J Psychiatry, 1999, 156, 531-537.
9. Hanninen, T., Reinikainen, K.J., Helkala, E.L., Koivisto, K., Mykkanen, L., Laakso, M., Pyorala, K., Riekkinen, P.J. Subjective memory complaints and personality traits in normal elderly subjects. J Am Geriatr Soc, 1994, 42, 1-4.
10. Jorm, A.F., Masaki, K.H., Davis, D.G. , Hardman, J., Nelson, J., Markesbery, W.R., Petrovitch, H., Ross, G.W., White, L.R. Memory complaints in nondemented men predict future pathologic diagnosis of Alzheimer disease. Neurology, 2004, 63, 1960-1961.
11. Looi, J.C., Sachdev, P.S. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. Neurology, 1999, 53, 670-678.
12. Luck, T. , Riedel-Heller, S.G., Luppa, M. , Wiese, B., Wollny, A., Wagner, M., Bickel, H., Weyerer, S., Pentzek, M., Haller, F., Moesch, E., Werle, J., Eisele, M., Maier, W., van den, B.H., Kaduszkiewicz, H. Risk factors for incident mild cognitive impairment - results from the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). Acta Psychiatr Scand, 2009, Epub.
13. Minett, T.S., Da Silva, R.V., Ortiz, K.Z., Bertolucci, P.H. Subjective memory complaints in an elderly sample: a cross-sectional study. Int J Geriatr Psychiatry, 2008, 23, 49-54.
14. Mitchell, A.J. The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry, 2008, 23, 1191-1202.
15. Portet, F., Ousset, P.J., Visser, P.J., Frisoni, G.B., Nobili, F. , Scheltens, P., Vellas, B., Touchon, J. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77, 714-718.
16. Rodda, J.E., Dannhauser, T.M., Cutinha, D.J., Shergill, S.S., Walker, Z. Subjective cognitive impairment: increased prefrontal cortex activation compared to controls during an encoding task. Int J Geriatr Psychiatry, 2009, 24, 865-874.
17. Rouch, I., Anterion, C.T., Dauphinot, V., Kerleroux, J., Roche, F., Barthelemy, J.C., Laurent, B. Cognitive complaints, neuropsychological performance and affective disorders in elderly community residents. Disabil Rehabil, 2008, 30, 1794-1802.
18. Schmand, B., Jonker, C., Hooijer, C., Lindeboom, J. Subjective memory complaints may announce dementia. Neurology, 1996, 46, 121-125.
19. Traykov, L., Baudic, S., Raoux, N., Latour, F., Rieu, D., Smagghe, A., Rigaud, A.S. Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. J Neurol Sci, 2005, 229-230, 75-79.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Иван Димитров
УМБАЛ „Света Марина”, Първа клиника по нервни болести
9010 Варна, ул. Христо Смирненски 1
Тел./Факс: 052/306101
E-mail: indimitrov@yahoo.com

Оригинални статии
СЕРУМНИ НИВА НА ЕСТРАДИОЛ И ПРОГЕСТЕРОН ПРИ ЖЕНИ С ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

А. Тренова[1], М. Манова[1], Д. Терзиева[2], И. Костадинова[3], Т. Василева[1], З.Захариев1

[1] Катедра по Неврология,
[2] Катедра по Клинична лаборатория,
[3] Катедра по Фармакология и Клинична фармакология, МУ-Пловдив

SUMMARY

SERUM LEVELS OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE IN WOMEN WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

A.Trenova, M. Manova, D. Terzieva, I. Kostadinova, T. Vasileva, Z. Zahariev

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system, which affects more often the females. Experimental and clinical studies suggest a role of sex hormones in its pathogenesis.

The aim of this study is to investigate serum concentrations of estradiol and progesterone in women with relapsing-remitting MS (RRMS) and to assess their correlation with the phases of the disease.

Thirty five women with RRMS, according to McDonald criteria, aged between 18 and 50 years were examined during a relapse and the consequent remission. The degree of disability was determined by EDSS and SNRS. Serum levels of the hormones were measured by microparticle enzyme immunoassay (MEIA). The control group comprised 35 healthy women of the same age.

Twenty one of the patients (60.00%±8.28%) had abnormally low serum levels of estradiol and/or progesterone in one or in both phases of the disease. In this clinical group the concentrations of both hormones increased significantly during the remission, compared to the relapse. Women with RRMS had significantly lower levels of estradiol in relapse and of progesterone in both phases than the control group. Higher degree of disability, measured by SNRS in remission was found in women with abnormal hormonal status.

Our results demonstrate the impact of estradiol and progesterone on the disease activity and justify the development of new therapeutic agents among female sex hormones.

KEY WORDS: multiple sclerosis, estradiol, progesteron.

РЕЗЮМЕ

Множествената склероза (МС) е автоимунно заболяване на централната нервна система, с подчертано почесто ангажиране на женския пол. Експериментални и клинични изследвания насочват вниманието към ролята на половите хормони в патогенезата на болестта.

Цел на настоящото проучване е да се изследват серумните концентрации на естрадиол и прогестерон при жени с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС) и да се анализира връзката им с фазите на заболяването.

Проучени са 35 жени с ПРМС, верифицирана по критериите на McDonald, на възраст между 18 и 50 години по време на пристъп и в последващата ремисия. Тежестта на неврологичния дефицит е оценена по клиничните скали EDSS и SNRS. Серумните концентрации на хормоните са определени чрез микрочастичков имуноензимен анализ (MEIA). В проучването са включени и 35 здрави жени от същия възрастов интервал.

При двадесет и една от пациентките (60.00%±8.28%) се установяват абнормно ниски нива на естрадиол и/или прогестерон в едната или и в двете фази на болестта. В тази група концентрациите и на двата хормона се повишават сигнификантно по време на ремисия в сравнение с пристъп. Пациентките с ПРМС показват значимо по-ниски серумни нива на естрадиол в пристъп и на прогестерон в двете фази при съпоставка със здравите лица. По-тежък неврологичен дефицит по SNRS в ремисия се отчита при болните с абнормни нива на изследваните хормони.

Резултатите от настоящото проучване доказват влиянието на естрадиола и прогестерона върху болестната активност при МС и обосновават разработването на нови терапевтични средства в групата на женските полови хормони.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: множествена склероза, естрадиол, прогестерон.

УВОД

Множествената склероза (МС) е автоимунно демиелинизиращо заболяване на централната нервна система (ЦНС) с неизвестна етиология и неизяснени детайли от патогенезата. Данни от експериментални и клинични изследвания показват намаляване на тежестта на клиничните прояви и честотата на пристъпите по време на бременност и нарастването им в пуерпериума (1,2,4,7,10). Проучвания при жени с пристъпно-ремитентна МС (ПРМС) установяват редукция на активните магнитно-резонансни лезии в ЦНС при прилагане на високи дози естрогени и прогестерон и насочват изследователския интерес към ролята на женските полови хормони в патологичния процес при това заболяване (14).

Проучвания върху опитни животни с експериментален алергичен енцефаломиелит (ЕАЕ) и върху клетъчни култури доказват, че естрадиолът и прогестеронът проявяват антиинфламаторен и невропротективен ефект, но не обясняват по-честото засягане на женския пол от болестта (съотношение жени/мъже – 2:1 до 3:1 по данни на различни автори) (3,5,6,9,16,17). Изследвания на хормоналния статус при пациентки с МС показват разнопосочни резултати и не изясняват връзката между клиничните фази (пристъп и ремисия) и промените в серумната концентрацията на женските полови хормони (20,21).

ЦЕЛ

Да се изследват серумните концентрации на естрадиол и прогестерон при жени с пристъпно-ремитентна множествена склероза и връзката им с фазите на болестта.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

I. Контингент:

Проведено е открито, проспективно, рандомизирано проучване. Изследвани са 35 болни, отговарящи на следните критерии:

Включващи критерии:

1. жени на възраст от 18 до 50 години
2. клинично и резонансно потвърдена МС по критериите на McDonald (2000)
3. пристъпно-ремитентна форма на протичане
4. редовен менструален цикъл.

Изключващи критерии:

1. придружаващи автоимунни заболявания, остри или хронични инфекции, чернодробни, бъбречни, сърдечни и гинекологични заболявания, алергии, неоплазми;
2. прием на медикаменти, повлияващи хормоналния статус и имуносупресори;
3. първично хронично – прогресивна и вторично прогресивна форма на МС;

Пациентките са изследвани двукратно:

- По време на пристъп, който се дефинира като поява на нови симптоми или утежняване на съществуващите с продължителност над 24 часа, след период на 30 дневно подобрение или стабилно състояние, при липса на фебрилитет.
- По време на ремисия – най-малко 2 месеца след пореден пристъп.

В проучването е включена и контролна група от 35 клинично здрави жени с редовен менструален цикъл, съпоставими с пациентките по възраст.

Доброволното участие на лицата за целите на проучването е удостоверено с писмено информирано съгласие.

II. Методи:

1. Клинични методи – извършено е клиничното изследване, включващо:

- анамнестични данни за начало и продължителност на заболяването; начало, развитие и вremетраене на пристъпа; съпътстващи заболявания; провеждано лечение;
- диагностични критерии на McDonald, 2000г.
- неврологичен статус с оценка на обективния неврологичен дефицит по EDSS и SNRS

2. Клинично-лабораторни методи:

Серумната концентрация на естрадиол и прогестерон е измерена с имунометричен „сандвичев" метод (MEIA) на анализатор AXSYM™ system (Abbott Lab., USA).

3. Статистически методи:

Статистическата обработка на събраната първична информация е извършена с помощта на програмен пакет SPSS версия 13.0. Използвани са алтернативен, вариационен и непараметричен анализ.

Проучването е одобрено от Комисията по Научна етика към МУ- Пловдив с протокол № 3/28.03.2005 и е финансирано от МУ-Пловдив.

РЕЗУЛТАТИ

Средната възраст на жените с ПРМС е 34.80±1.53 години. Средната възраст, при която започва заболяването е 29.14±1.29 години, а средната продължителност на болестта- 5.66±0.91 години. Всички пациентки са регистрирани между 3. и 22. ден от началото на съответния пристъп. При 19 от жените с МС (54.29%) пристъпът започва 1 до 5 дни преди или по време на менструация.

Таблица 1. Тежест на неврологичния дефицит по EDSS и SNRS в пристъп и ремисия

Скала	Фаза на МС	Брой	x±Sx	Sx	u	Pu
EDSS	пристъп	35	3.63±0.25	1.45	9.62	<0.001
	ремисия	35	2.26±0.22	1.28		
SNRS	пристъп	35	74.23±1.97	11.67	7.99	<0.001
	ремисия	35	84.66±1.89	11.19		

В таблица 1 е представена тежестта на неврологичния дефицит в пристъп и ремисия, оценена по EDSS и SNRS.

Установява се, че степента на инвалидизация по време на релапс, оценена по двете скали е сигнификантно по-висока в сравнение с ремисия (P<0.001).

Данни за средните концентрации на серумния естрадиол и прогестерон при жените с ПРМС в пристъп и ремисия и при лицата от контролната група са представени в таблица 2.

Установява се статистически значимо по-ниска концентрацията на серумен прогестерон при пациентките в пристъп P<0.01(u=2.99) и в ремисия P<0.05(u=2.02) в сравнение със здравите лица. Средните стойности на естрадиола при болните са сигнификантно по-ниски от тези на контролите само по време на пристъп P<0.05(u=2.28).

Не се намира статистически значима разлика между нивата на естрадиола и прогестерона в двете фази на МС (P>0.05).

Повишени стойности на изследваните хормони над референтните граници, посочени от производителя на тест-набора не са отчетени при нито една пациентка. При 21 от жените с МС (60.00%±8.28%) се установяват абнормно ниски серумни концентрации на естрадиол и/или прогестерон в едната или и в двете фази на бо-

Таблица 2. Средни концентрации на серумен естрадиол и прогестерон при пациентките с МС и контролната група

Показател	Група (n=35)	$\bar{x}\pm\bar{Sx}$	Sx	u	Pu
Естрадиол	Пациенти-пристъп	285.28±32.43	183.47	**2.28**	**<0.05**
(pmol/l)	Контроли	370.01±20.56	121.61		
Пациенти-ремисия		391.17±57.66	341.10	0.37	>0.05
	Контроли	370.01±20.56	121.61		
Прогестерон	Пациенти-пристъп	11.46±2.98	17.62	2.99	<0.01
(nmol/l)	Контроли	21.43±1.51	8.91		
	Пациенти-ремисия	14.18±3.26	19.30	2.02	<0.05
	Контроли	21.43±1.51	8.91		

лестта.

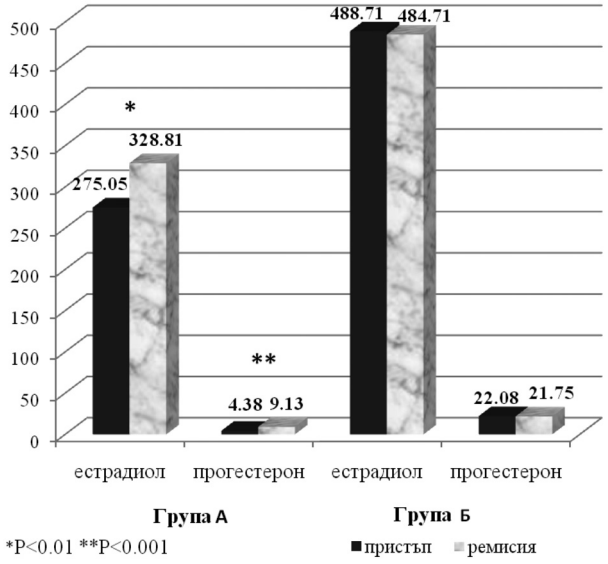
В зависимост от стойностите на изследваните показатели пациентките са разделени в две клинични подгрупи:

Група А- пациентки с абнормно ниски серумни концентрации на естрадиол и прогестерон (под долната референтна граница);

Група Б- пациентки със серумни концентрации на естрадиол иprогестерон в референтния интервал.

В група А нивата и на двата хормона статистически значимо нарастват по време на ремисия в сравнение с пристъп. При група Б не се установява сигнификантна разлика в серумните концентрации на хормоните през двете фази на МС (Фиг. 1).

Не се открива сигнификантна разлика в тежестта на



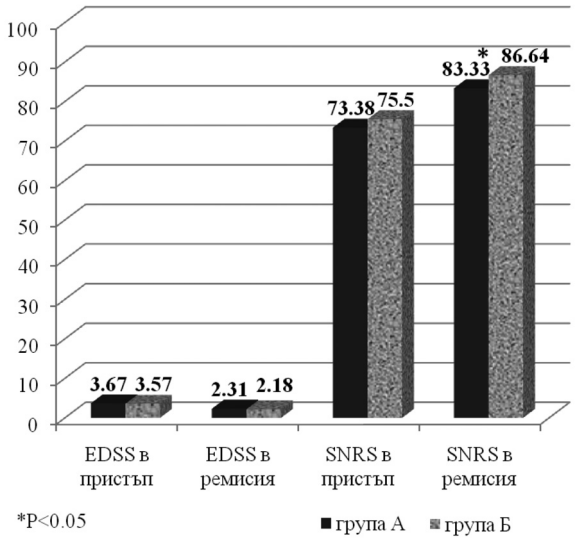
Фиг. 1 Средни концентрации на серумен естрадиол (pmol/l) и прогестерон (nmol/l) при пациентките от Група А и Група Б в пристъп и ремисия

неврологичния дефицит, оценена по EDSS между болните от група А и група Б (P>0.05), но степента на инвалидизация по SNRS в ремисия е статистически значимо по-тежка при пациентките от група А P<0.05 (u=2.81) (Фиг. 2).

ОБСЪЖДАНЕ

Данните от настоящото проучване показват абнормно ниски нива на серумен естрадиол и/или прогестерон в близо две трети от изследваните пациентки. Средните серумни концентрации на двата хормона по време на пристъп и на прогестерона в ремисия са значимо понижени спрямо стойностите на здравите лица.

Промени в хормоналния статус при жените с МС с различна честота намират и други автори. Wei T. и Lightman SL. (1997) установяват ниски серумни нива на естрадиол при 25% от пациентките с редовен менструален цикъл (20). Zakrzewska-Pniewska B. и съавт. (2005) намират повишена серумна концентрация на β-естрадиол, докато нивата на прогестерона са понижени в случаите, при които те са извън референтните граници. Отклонения в хормоналния баланс при това проучване са установени общо в 53% от пациентките, като тези нарушения корелират с наличието на демиелинизация в хипоталамуса при MRI (21). Според Nicot AB. (2009) поло-



Фиг. 2. Субективни когнитивни нарушения: брой посочени симптоми (положителни отговори)

вите хормони оказват влияние върху патологичния процес при МС, но и лезии в областта на хипоталамуса могат да причинят дисфункция на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос или нарушен метаболизъм, а оттам и промяна в серумните нива естрадиола, прогестерона и тестостерона (12). Не може да се изключи възможността, сигнификантното понижение на прогестерона при пациентките в сравнение със здравите лица в настоящото проучване да е отражение и на подобни морфологични промени.

Установеното от нас значимо нарастване на концентрациите на двата изследвани хормона по време на ремисия в сравнение с пристъп при група А е в съгласие с доказаното намаление на пристъпната честота в края на бременността, когато се регистрират физиологично най-високи нива на женските полови стероиди. Нашите резултати подкрепят и данните от проучвания при опитни животни с EAE, показващи затруднено индуциране и по-малка тежест на клиничните прояви при третиране с естрадиол и прогестерон самостоятелно или в комбинация (5,8,13,15,18,19) и потвърждават влиянието на половите хормони върху активността на болестния процес. Възможните механизми за реализиране на благоприятен ефект върху клиничния ход на МС са повлияване на автоимунното възпаление и невропротекция (12,17).

По-високата стойност на SNRS в ремисия при болните със серумни нива на естрадиола и прогестерона в референтни граници може да се свърже с невропротективния ефект на тези хормони, тъй като резидуалния неврологичен дефицит корелира в най-висока степен с тежестта на аксоналното и невроналното увреждане (11,12,17).

ИЗВОДИ:

1. Честотата на хормоналните нарушения сред жените с МС е висока
2. Пациентките с ПРМС имат по-ниска серумна концентрация на естрадиол в пристъп и на прогестерон в двете фази на болестта в сравнение със здравите лица.
3. При пациентките с абнормен хормонален статус настъпването на клинично подобрение корелира със значимо повишаване на концентрациите на

естрадиола и прогестерона.

4. Абнормният хормонален статус е свързан с по-тежък остатъчен неврологичен дефицит в ремисия, оценен по SNRS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M.M., et al. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. New J En Med, 339, 1998, 5, 285-291.
2. Devonshire, V., Duquette, P., Dwosh, E., et al. The immune system and hormones: review and relevance to pregnancy and contraception in women with MS. Int MSJ, 10, 2003, 2, 45-50.
3. Duquette, P. Hormonal factors in multiple sclerosis. Int MSJ, 9, 2001, 1, 17-25.
4. Duquette, P. Hormones and pregnancy. Int MSJ, 10, 2003, 2, 35-36.
5. Garay, L., Deniselle, M.C., Meyer, M., et al. Protective effects of progesterone administration on axonal pathology in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. Brain Res, 2009, 1283, 177-185.
6. Hoffman, G.E., Le, W.W., Murphy, A.Z., et al. Divergent effects of ovarian steroids on neuronal survival during experimental allergic encephalitis in Lewis rats. Exp Neurol, 171, 2001, 2, 272-284.
7. Keyhanian, K., Davoudi, V., Amin, M., et al. Multiple sclerosis and pregnancy; a long term follow up of MS patients. Mult Scler Clin Lab Res, 2007, 13, 94
8. Kim, S., Liva, S.M., Dalal, M.A., et al. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease. Implications for multiple sclerosis. Neurol, 1999, 52, 1230-1238.
9. Koski, C.L., Hila, S., Popescue, T., et al. Ovarian hormones differentially effect neuron death mediated by TNF? via expression of anti-apoptotic proteins and activation of JNK1 pro-apoptotic signal cascade. Mult Scler Clin Lab Res, 8, 2002, 1, 18-19.
10. Langer-Gould, A., Garren, H., Slansky, A., et al. Late pregnancy suppress relapses in experimental autoimmune encephalomyelitis: Evidence for a suppressive pregnancy-related serum factor. J Immunol, 2002, 169, 1084-1091.
11. Motamed, M.R., Fereshtehnejad, S.M. The comparison of sex hormones` and interferon`s impacts on the number of relapses and progressionof disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler Clin Lab Res,11, 2005, 1, 174-175.
12. Nicot, A.B. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy Front Biosci, 2009, 14, 4477-4515.
13. Palaszynski, K.M., Liu, H., Loo, K.K., Voskuhl, R.R. Estriol treatment ameliorates disease in males with experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. J Neuroimmunol, 149, 2004, 2, 84-89.
14. Sicotte, N.L., Liva S.M., Klutch, R., et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. Ann Neurol, 52, 2002,4 , 421-428.
15. Subramanian, S., Matejuk, A., Zamora, A., et al. Oral feeding with ethinyl estradiol suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice and inhibits the recruitment of inflammatory cells into the central nervous system. J Immunol, 2003, 170, 1548-1555.
16. Takao, T., Flint, N., Lee, L., et al. 17beta-estradiol protects oligodendrocytes from cytotoxicity induced cell death. J Neurochem, 3, 2004, 89, 660-673.
17. Tiwari-Woodruff, S., Morales, L.B.J., Lee, R., at al. Differential neuroprotective and antiinflammatory effects of estrogen receptor (ER)? and ER? ligand treatment. Proc Natl Acad Sci, 104, 2007, 37, 14813–14818.
18. Voskuh, R.R. Gender issues and multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep, 2, 2002, 3, 277-286.
19. Voskuhl, R.R., Palaszynski, K. Sex hormones in experimental autoimmune encephalomyelitis:implications for multiple sclerosis. Neurosci, 7, 2001, 3, 258-270.
20. Wei, T., Lightman, S.L. The neuroendocrine axis in patients with multiplesclerosis. Brain, 1997, 120, 1067–1076.
21. Zakrzewska-Pniewska, B., Zajda, M., Golebiowski M., et al. Sex hormone patterns in women with multiple sclerosis as related to the disease activity. Mult Scler Clin Lab Res,11, 2005, 1, 41.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Анастасия Тренова,
Катедра по Неврология, Медицински Университет-Пловдив, бул. „Васил Априлов" 15А,
Пловдив 4000,
тел.: +359 32 602 205
e-mail: atrenova@yahoo.com

Оригинални статии

МУЛТИМОДАЛЕН МОЗЪЧЕН МОНИТОРИНГ ПО ВРЕМЕ НА КАРОТИДНА ЕНДАРТЕРЕТОМИЯ - НАШИЯТ ОПИТ И РЕЗУЛТАТИ

М. Станева[1], Д. Марков[1], В. Червенков[1]. И. Стайков[3], М. Бонев[2],

МБАЛ „Tokyda" София
[1] Клиника по съдова хирургия и ангиология
[2] Отделение по анестезиология и реанимация
[3] Клиника по неврология

SUMMARY

MULTIMODAL CEREBRAL PERFUSION MONITORING DURING CAROTID ENDARTERECTOMY – OUR EXPERIENCE AND RESULTS

M. Staneva[1], D. Markov[1], V. Chervenkoff [1], I. Staikov [3], M. Bonev [2]

Tokuda Hospital Sofia
[1] Clinic of Vascular surgery and angiology,
[2] Department of anaesthesiology and intensive care,
[3] Clinic of neurology

Objective of the present study was to evaluate the intraoperative monitoring of the cerebral perfusion during CEA, to specify the indications for shunting during clamping of ICA and to optimise the cerebral perfusion before the surgery.

CONTINGENT AND METHODS: The study was conducted on 305 patients (193 men and 112 women, at the age from 40-83 years) who had carotid stenosis > 60% for the period from January 2007 to February 2010. We intraoperatively applied multi-modal cerebral perfusion monitoring – a combination of transcranial doppler monitoring (TDM) of the blood flow velocity in the middle cerebral artery (MCA); Near infrared spectrometry (NIRS); measuring the stump pressure of the ICA and monitoring of the jugular internal vein bulbus blood saturation (SjO_2). Before the surgery, colour duplex doppler sonography of the extra and intracranial arteries and a neurological exam on the 3rd and 30th day, 6th, 12th, 18th and 24th month was provided.

RESULTS: 329 carotid endarteroctomies in 305 patients at the age of 40 to 83 years were performed. The patients were divided into 2 groups – In the 191 (58,01%) patients CEA was performed with no shunt and in 138 (41,99%) CEA was accomplished with shunt. During the ICA clamping, a shunt was applied because of the following reasons: reduction in maximal blood flow velocity of the MCA > 30%; stump pressure in ICA <50 mmHg; SjO_2 <20%, and NIRS reduction >20%. We did not observe a statistically significant difference between the two groups. In all patients, postoperative stroke did not occur. Two of the patients (0,6%) developed acute myocardial infarction, one of which was fatal. In 18 patients (5,90%) were observed early non-fatal, reversible complications: 9 (2,95%) patients had peripheral postoperative traumatic lesions of 7 and 12th cranial nerve whose clinical manifestation disappeared within 3 months; 4 (1,31%) of the patients developed hyper perfusion syndrome; 2 (0,6%) of the patients had haemorrhage from the operative wound and paroxysmal tachyarrhythmia - in 3 of the patients. In 3

(0,98%) of the patients a mild restenosis up to 24th month after the surgery was examined.

CONCLUSION: The multimodal cerebral monitoring presents us the best possible idea of the cerebral perfusion in the case of clamped ICA and it allows application of selective shunting to the appropriate patients in order to reduce the postoperative complications.

KEYWORDS: carotid endarterectomy, transcranial doppler monitoring, near infrared spectrometry

РЕЗЮМЕ

Цел на настоящето проучване е оценка на интраоперативния мозъчен мониторинг по време на каротидна ендартеректомия (КЕА) за прецизиране на показанията за шънтиране по време на клампажа на ВСА и оптимизиране на мозъчната хемодинамика периоперативно.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ: Проучването е проведено на 305 болни (193 мъже и 112 жени, на възраст от 40 до 83 г.) за периода от 2007 до 02.2010 г. с каротидни стенози > 60 %. Интраоперативно приложихме мултимодален мозъчния мониторинг – комбинация от: транскраниално доплерово мониториране (ТКДМ) на скоростта на кръвотока в средна мозъчна артерия (СМА); NIRS (Near infrared spectrometry - близкоспектърна инфрачервена спектрометрия); измерване stump pressure на ВСА и мониторинг на сатурацията на венозната кръв в bulbus v.jugularis int. (SjO2). Предоперативно, на 3-я и на 30-я ден, както и на 6, 12, 18 и 24-я месец се проведе цветно кодирана дуплекс-доплер сонография на мозъчни артерии и неврологичен преглед.

РЕЗУЛТАТИ: Направени са общо 329 КЕА при 305 болни на възраст от 40 год. до 83 год. (ср. възраст – 63,6 г.). Болните бяха разделени в две групи – КЕА без шънт (191 (58,01%) операции) и КЕА с шънт (138 (41,99%) операции). Шънт по време на клампажа на ВСА се постави поради: редукция на максималната систолна скорост на СМА > 30%; Stump pressure в ВСА <50 mm Hg; SjO_2 < 20 %; NIRS - редукция >20%). Не се наблюдава статистически значима разлика в честотата на постоперативните усложнения в двете групи. При всички болни не настъпи мозъчен инсулт. При двама (0,6%) болни се развиостър миокарден инфаркт (ОМИ), като единият завърши летално. Ранни нефатални, обратими усложнения се наблюдаваха при 18 (5,90%) пациенти: при 9 (2,95%) - периферни постоперативни травматични лезии на 7 и 12 ЧМН; хиперперфузионен синдром при 4 (1,31%); при 2 (0,6%) - хеморагия от оперативната рана и при 3 (0,91%) - пристъпна тахиаритмия. Установи са лекостепенна рестеноза до 24-я месец при 3 (0,98 %) болни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Мултимодалният мозъчен мониторинг позволява да получим възможно най-пълна представа за състоянието на мозъчната хемодинамика по време на КЕА, да приложим селективно шънтиране на подходящите случаи и да намалим постоперативните усложнения.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: каротидна ендартеректомия, транскраниално доплерово мониториране, близкоспектърна инфрачервена спектрометрия

УВОД

Най-честото и инвалидизиращо неврологично нарушение е исхемичния мозъчният инсулт (ИМИ). Атеросклерозата на каротидните артерии, показана за реваскуларизация причинява около 1/3 от всички ИМИ и от 5% до 12 % от първичните ИМИ (3). Каротидната атеросклероза се третира успешно с каротидна ендартеректомия (КЕА) (2, 10).

През 1953 год. от Eastcott осъществява първата класическа каротидна тромбендартеректомия. По време на КЕА се налага клампиране на вътрешната сънна артерия (ВСА). Поставянето на интралуменен шънт за оптимизиране на мозъчната перфузия периоперативно зависи преди всичко от предпочитанията на оператора. Това изисква интраоперативно мониториране на мозъчната перфузия за определяне на индикациите за шънт на ВСА, тъй като поставянето му интралуменно крие риск от дистална емболизация (2). Разработени са различни методи за мониториране на мозъчната хемодинамика в условията на клампаж на ВСА.

ЦЕЛ

Цел на настоящето проучване е оценка на интраоперативния мозъчен мониторинг по време на каротидна ендартеректомия (КЕА) за прецизиране на показанията за шънтиране по време на клампажа на ВСА и оптимизиране на мозъчната хемодинамика и перфузия периоперативно.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Проучването е проведено на 305 болни (193 мъже и 112 жени, на възраст от 40 г. до 83 г.) за периода от м.01.2007г. до м. 02.2010 г. в Клиниката по съдова хирургия и ангиология на МБАЛ „Токуда" София. Индикации за оперативно лечение бяха симптоматични и асимптоматични каротидни стенози (КС) > 60%. За по-прецизно и достоверно диагностициране на неврологичните компликации, при всеки пациент се извършваше предоперативна и постоперативна консултация с невролог (преди дехоспитализацията). Всички операции бяха проведени под обща анестезия. При всички пациенти интраоперативно използвахме мултимодален подход за мозъчния мониторинг в условията на клампаж на ВСА, а именно комбинация от: транскраниално доплерово мониториране (ТКДМ) на скоростта на кръвотока в средна мозъчна артерия (СМА); NIRS (Near infrared spectrometry - Близкоспектърна инфрачервена спектрометрия); измерване на „пънчовото" артериално налягане в клампираната ВСА - т.нар. stump pressure и мониторинг на сатурацията на венозната кръв в bulbus v. jugularis interna (SjO_2).

Транскраниалното доплерсонографско мониториране на кръвотока в СМА преди, по време на клампажа , както и след деклампажа на ВСА се осъществи с 2 MHz трансдюсер, фиксиран над слепоочната кост, на оперираната страна. Този метод дава информация за мозъчната перфузия периоперативно (1, 6, 9).

NIRS (Near infrared spectrometry - Близкоспектърна инфрачервена спектрометрия). Това е метод за неинвазивно продължително мониториране на регионалната мозъчна кислородна сатурация (SrO_2). Тя колерира с конвенционалното измерване на глобалния мозъчен метаболизъм и е маркер за регионалната мозъчна оксигенация. Мозъчния оксиметър е ранен мониторинг за възникнала недостатъчност в кислородната доставка на мозъка. Тъй като границите на нормалните нива са индивидуални, NIRS дава информация по тенденцията за отклонение от базисните нива (алармиращо е снижаване по-големи от 25% от изходните стойности) (7, 8).

Мониторинг на оксихемоглобиновото ниво във венозната кръв в bulbus v. jugularis int. (SjO_2) чрез фиброоптичен катетър и монитор. SjO_2 е сатурацията на венозната кръв в bulbus v. jugularis и изразява процентното на-

Таблица 1. Демографска и клинична характеристика на изследвания контингент

ПОКАЗАТЕЛИ	ОБЩО КЕА	Група 1 КЕА без шънт	Група 2 КЕА с шънт	p
Брой болни	305	174 (57,04%)	131 (42,95%)	0,06
Мъже	193 (63,27%)	116 (66,66%)	87 (66,41%)	ns
Жени	112 (36,73%)	58 (33,34%)	44 (33,59%)	ns
Възраст	63,6±10,4	62,8±9,4	64,7±11,4	ns
АХ	286 (93,77%)	162 (93,10%)	124 (94,65%)	ns
ЗД	202 (66,22%)	87 (50,0%)	115 (87,78%)	<0,05
Тютюнопушене	245 (80,32%)	115 (66,09%)	130 (99,23%)	<0,05
Дислипидемия	278 (91,14%)	150 (86,20%)	128 (97,70%)	ns
ИБС	97 (31,8%)	52 (29,88%)	45 (34,35%)	ns
ХАНК	119 (39,0%)	58 (33,34%)	61 (46,56%)	ns
ИБС+ХАНК	58 (19,0%)	28 (16,09%)	30 (22,90%)	<0,05
ХБН IV ст	5 (1,64%)	2 (1,15%)	3 (2,29%)	ns

КЕА – каротидна ендартеректомия; АХ – артериална хипертония, ЗД - захарен диабет, ИБС – исхемична болест на сърцето; ХАНК – хронична артериална недостатъчност на крайниците; ХБН – хронична бъбречна недостатъчност.

сищане на хемоглобина с кислород във венозната кръв в булбуса. Нормата е от 50 -75% и показва, че мозъкът консумира 25 - 50% от кислородната доставка. SjO_2 намалява, когато има дисбаланс между кислородната доставка и кислородната консумация (5).

Предоперативно, на 3-я и на 30-я ден, на 6, 12, 18 и 24-я месец (средно 12 месеца) се проведе цветно кодирана клампажа на ВСА - 191 (58,1%) операции и група 2 – КЕА с шънт - 138 (41,9%) операции (фиг.2, фиг.3). В таблица 1 е дадена демографска и клинична характеристика на изследвания контингент. Ние установихме статистически значима по-голяма честота на тютюнопушене, захарен диабет и коморбидност ИБС+ХАНК в групата с КЕА и шънт в сравнение с групата с КЕА без шънт. На

Таблица 2. Характеристиката и честотата на каротидните стенози в изследваните групи

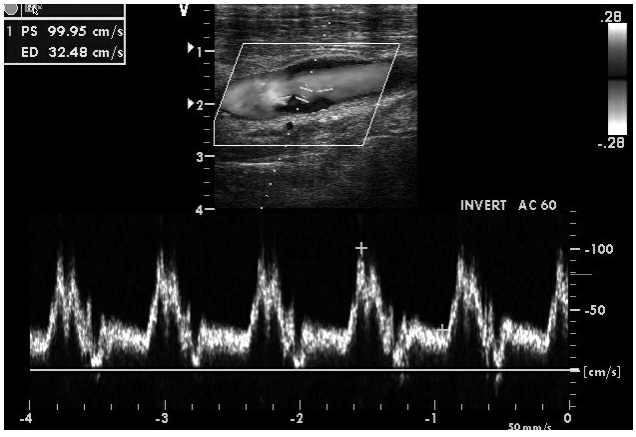
ПОКАЗАТЕЛИ	ОБЩО КЕА	Група 1 КЕА без шънт	Група 2 КЕА с шънт	p
Брой КЕА	329	191 (58,01%)	138 (41,99%)	0,055
Симптоматична				
КС > 60%	224 (68,27%)	109 (57,07%)	115 (83,33%)	0,055
Асимптоматична				
КС > 60%	105 (31,73%)	82 (42,93%)	23 (16,66%)	< 0,05
Едностранна КС > 60%	269 (81,6%)	173 (90,57%)	96 (69,56%)	0,06
Двустранна КС > 60%	24 (7,29%)	2 (1,04%)	22 (15,94%)	< 0,05
КС > 60% + тромбоза на КА	6 (1,82%)	0	6 (4,34%)	< 0,05
КС > 60% + КС < 60%	30 (9,11%)	16 (83,76%)	14 (10,14%)	< 0,05

КС-Каротидни стенози; КЕА – каротидна ендартеректомия; КА – каротидна стеноза

дуплекс-доплер сонография на екстра и интракраниални мозъчни артерии за оценка на мозъчната хемодинамика и рестенози (фиг.1).

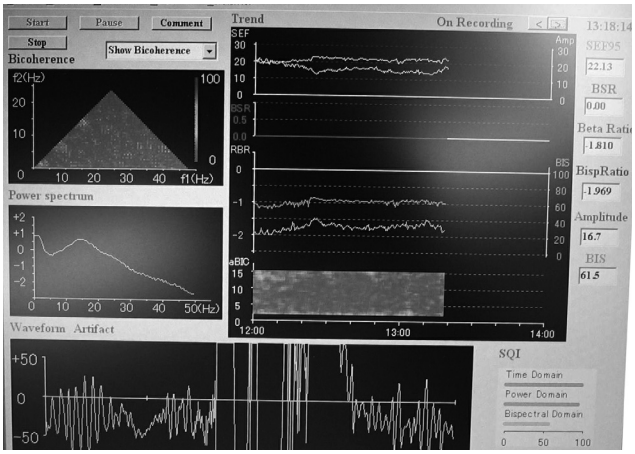
РЕЗУЛТАТИ

Направени са общо 329 КЕА при 305 болни на възраст от 40 до 83 год. (ср. възраст – 63,6 год.). Болните са разделени в две групи: група 1- КЕА без шънт по време на



Фиг.1. Нормален кръвоток след КЕА с пач пластика на ВСА

таблица 2 е представена характеристиката и честотата на каротидните стенози (КС) при двете групи оперирани болни. При 224 (68,27%) КЕА се направи при симптоматични стенози (amavrosis fugas, транзиторна исхемична атака (ТИА) или ИМИ), а при 105 (31,73%) - асимптомарични стенози. При 24 (7,86%) болни се диагностицираха и съответно последователно оперираха двустранни високостепенни стенози на ВСА. В групата



Фиг. 2. Интраоперативен мониторинг на NIRS

Таблица 3. Средни стойности на мониторираните показатели в групата с КЕА без шънт

Мултимодален мониторинг	NIRS Ляво / дясно	ТКДМ Ssmax / Dsmax cm/cek	SjO_2%	Пънчово налягане mm Hg
Преди увод в анестезия	63/66 изходни	65/12	76	
След интубация	63/62	60/15	77	
Преди клампаж	60/65	62/13	76	
По време на пробен клампаж	**54/59**	**61/25**	**77**	**75**
По време на шънтирането	62/59	82/32	78	
След деклампаж /шънтиране/	64/63	74/35	76	
Преди екстубация	63/60	77/36	77	
След екстубация	65/68	72/32	79	

с КЕА и шънт, статистически по-често се установява двустранна високостепенна стеноза или контралатерална тромбоза на ВСА, докато в групата без шънт – сигнификантно повече болни са с едностранна високостепенна КС. В табл. 3 са показани средните стойности на мониторираните показатели в групата с КЕА без шънт, а в табл. 4 – в групата с КЕА и шънт. Решение за поставяне на интраваскуларен шънт се вземаше при следните условия: редукция повече от 30% на максималната скорост в средната мозъчна артерия; намаляване на стойността на SrO_2 и SjO_2 повече от 20% от изходните; намаляване на т.нар.пънчево налягане на ВСА под 50 мм Hg, което е фатално за мозъчната перфузия и намаляване на кислородната сатурация над 25%, измерена с NIRS сравнена със стойностите преди клампажа.

При 303 пациенти не настъпиха инсулти или летален изход пери и постоперативно. Не се установиха усложнения от страна на високоинвазивната ни намеса при канюлирането на съдовете, по време на мониторинга. В табл. 5 са дадени постоперативните усложнения. Не се наблюдава статистически значима разлика в настъпилите усложнения в двете оперирани групи. При двама (0,6%) пациенти на втори следоперативен ден се разви остър миокарден инфаркт (ОМИ). При единия (0,3%), който два месеца по-рано беше опериран с троен аорто-коронарен бай пас, ОМИ завърши с летален изход. Ранни нефатални, обратима усложнения се наблюдаваха при 18 (5,90%) пациента. При 9 (2,95%) болни се установиха периферни постоперативни травматични лезии на 7 и 12 черепно-мозъчни нерви, като симптоматиката отзвуча до третия месец. Хиперперфузионен синдром се наблюдава при 4 (1,31%) пациенти, който беше диагностициран още в начален стадий и успешно подтиснат медикаментозно. При 2 (0,6%) пациенти се наложи ревизия по повод хеморагия от оперативната рана. Пристъпна тахиаритмия имаше при 3 (0,91%) пациенти, която се овладя медикаментозно. Късните усложнения включват лекостепенна рестеноза до 24-ти месец при 3 (0,98%) болни. Дехоспитализацията на оперираните пациенти беше между 3-ти и 5-ти постоперативен ден, като средният престой е 3,5 дни. Двамата пациенти, които развиха ОМИ на втория постоперативен ден бяха преведени в кардиологична клиника за коронарография и лечение.

Таблица 4. Средни стойности на мониторираните показатели в групата с КЕА с шънт

Мултимодален мониторинг	NIRS Ляво / дясно	ТКДМ Ssmax / Dsmax cm/cek	SjO_2%	Пънчово налягане mm Hg
Преди увод в анестезия	75/70 изходно	58/29	75	
След интубация	74/68	57/25	77	
Преди клампаж	75/70	57/26	76	
По време на пробен клампаж	**56/48**	**39/18**	**58**	**42**
По време на шънтирането	68/69	58/28	78	
След деклампаж /шънтиране/	70/76	61/28	78	
Преди екстубация	71/73	50/20	80	
След екстубация	73/77	52/22		

ОБСЪЖДАНЕ

Хирургическата ексцизия на атеросклеротична плака на мястото на бифуркацията на ОСА се извършва за предотвратяване на мозъчно-съдови усложнения. Извършването на КЕА само по себе си води до риск от това, че колатералният мозъчен кръвоток от ипсилатералната хемисфера през Вилизиевият кръг може да не е достатъчен за поддържане на невроналния интегритет, което да причини хемодинамичен или емболичен мозъчен



Фиг.3. Интралуменен шънт във ВСА интраоперативно

инсулт. Рутинното шънтиране не е оптималния начин за менажиране на пациентите подложени на КЕА. Много интраоперативни техники за мониториране се използват, за да предупредят хирурга за възможността от неблагоприятен изход, но те са насочени само към опасността от мозъчна хипоперфузия по време на клампажа на каротидните артерии. Нужен е мултимодален подход. Ние извършвахме мултимодален невромониторинг, за да оптимизираме невропротекцията при КЕА и да редуцираме честота на интраоперативните мозъчни инсулти. Интраоперативно по време на клампажа на ВСА и след деклампажа, резултатите от различните методи на мозъчен мониторинг се съпоставяха и интерпретацията на данните влизаха в съображение за вземане на решение за 1) поставяне на интралуменен шънт при опасност от хипоперфузия, 2) нуждата от мозъчна протекция по време на клампажа с шънт и ефективността на поставения щънт, 3) възможността да се повлиява мозъчния кръвоток и метаболизъм, а оттам и кислородната доставка и консумация, 4) да се открие ранна исхемия от емболизация или хипоперфузия и да се започне адекватно лечение, 5) ранно откриване на вазоспазъм и

Таблица 5. Постоперативни усложнения в изследваните групи

ПОКАЗАТЕЛИ	ОБЩО КЕА	Група 1 КЕА без шънт	Група 2 КЕА с шънт	p
Брой КЕА	329	191 (58,01%)	138 (41,99%)	n.s.
Остър миокарден инфаркт (ОМИ)	2 (0,6%)	1 (0,52%)	1 (0,72%)	n.s.
Смърт от ОМИ	1 (0,3%)	0	1 (0,72%)	n.s.
Периферна постоперативна лезия на ЧМН	9 (2,73%)	4 (2,09%)	5 (3,62%)	n.s.
7 ЧМН	5 (1,92%)	2 (1,04%)	3 (2,17%)	n.s.
12 ЧМН	4 (1,31%)	2 (1,04%)	2 (1,45%)	n.s.
Хиперперфузионен синдром	4 (1.31%)	2 (1,04%)	2 (1,45%)	n.s.
Ревизия по повод хеморагия от оперативната рана	2 (0,6%)	1 (0,52%)	1 (0,72%)	n.s.
Пристъпна тахиаритмия	3 (0,98%)	1 (0,52%)	2 (1,45%)	n.s.
Среден болничен престой (дни)	3,5 ± 1,2	3,0 ± 0,8	3,6 ± 1,3	n.s.
Рестеноза < 50% до 24 месеца след КЕА	3 (0,98%)	1 (0,52%)	2 (1,45%)	n.s.

КС- Каротидни стенози; КЕА – каротидна ендартеректомия;

ранно начало на медикаментозното му повлияване, 6) откриване и лечение на хиперперфузионния синдром след каротидната реконструкция. Все още няма общоприети критерии за поставяне на шънт. Въз основа на различни публикации, ние решихме да поставяме интраваскуларен шънт при следните условия: редукция повече от 30% на скоростта в средната мозъчна артерия; намаляване на стойността на SrO_2 и SjO_2 повече от 20% от изходните; намаляване на т. нар. пънчево налягане на ВСА под 50 мм Hg, което е фатално за мозъчната перфузия и намаляване на кислородната сатурация над 25%, измерена с NIRS, сравнена със стойностите преди клампажа (1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 11). В клиничните проучвания най-често се използува един и рядко два метода за мониторинг. Ние използваме четири метода, за да получим по-пълна картина на мозъчната перфузия и метаболизъм. По време на клампажа на ВСА при 110 (33,43%) КЕА, скоростта на кръвотока в СМА намаляваше с повече от 30 %, сравнена със стойността преди клампажа и беше съпроводена с понижаване 32% на стойностите отчетени с NIRS, както и редукция в стойностите на SjO_2-мониторинга с 25%, а пънчовото налягане – се понижи под 40 мм Hg. При тях веднага се постави интралуменен шънт и показателите се нормализираха. При 6 (1,82%) КЕА кръвотока в СМА се понижи над 32%, пънчовото налягане – се понижи под 38 мм Hg, а редукция в стойностите на SjO_2 беше само с 7%, а на стойностите отчетени с NIRS – само с 5%. По време на 22 (8,51%) КЕА, стойностите на скоростта на кръвотока в СМА (при нормални изходни стойности) намаля по-малко от 10 % от стойността преди клампажа, но при тях клампирането на ВСА предизвика значителен спад на стойностите, отчетени с NIRS (под 33%) и с SjO_2- (под 28%) мониторинга. Резултатите се съпоставяха и поради опасност от хипоперфузия поставяхме шънт. След шънтирането на ВСА показанията на NIRS и SjO_2- мониторинга се възстановиха за кратко време в изходни стойности. За допълнителна достоверност се измерваше и stump pressure. Някои автори показват некосвена връзка между SjvO2 (показател за глобалната мозъчна оксигенация и метаболизъм) и SrO_2 (информативен за регионалната мозъчна оксигенация и метаболизъм). Има доказана връзка между постоперативните неврокогнитивни нарушения с различна тежест и интраоперативната кислородна тъканна мозъчна десатурация (SrO_2 < 30% за повече от 10 минути) (5, 6, 8).

При 60 (18,23 %) от операциите (от които 25 (13,08%) без шънт и 35 (25,32%) с шънт, p<0,05) след деклампажа регистрирахме стойности на кислородно насищане до два пъти над изходните. Мерките за профилактика на хиперперфузията включваха интраоперативен временен частичен клампаж на общата сънна артерия (ОСА), снижаване на артериалното налягане, индукция на хипокарбия чрез увеличена белодробната вентилация (7, 8). В резултат на това не се наблюдаваха в последствие неврологични усложнения от мозъчна хиперперфузия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прилаганият от нас мозъчен мониториг може би не е „идеалният“ но ние смятаме, че е необходимо използването на повече от един мониторинг (т. нар. “мултимодален подход“) по време на КЕА. Трудно е да се определи кой от използуваните методи е по-важен или по-информативен, защото те взаимно се допълват и дават информация за различни аспекти от мозичната хемодинамика и перфузия. Приетите от нас критерии за шънтиране и профилактика на хиперперфузия по време на КЕА ние смятаме за оптимални, защото в нашето проучване не се наблюдава нито един ИМИ. Продължителното неинвазивно транскраниално мониториране на мозъчния кислороден баланс извършено с NIRS, SjO_2, ТКДМ и пънчовото налягане, спомагат за бързото откриване и корекция на недостатъчността на мозъчната кислородната доставка и консумация и оптимизиране на периоперативната стратегия с цел намаляване на постоперативните усложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захариев Т., Гроздински Л., Станкев М.Чирков А. Транскраниално доплерово мониториране в каротидната хирургия. Мозъчносъдови заболявания 8, 2000,14-19.
2. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Circulation 97, 1998,501–9.
3. Bogousslavsky J, Van MG, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 19, 1988,1083–92.
4. CalligaroKD,Daugherty M. Correlation of carotid artery stump pressure and neurologic changes during 474 carotid endarterectomies performed in awake patients. J Vasc Surg 42, 2005,684-688.
5. Feldman Z, Robertson CS, Monitoring of cerebral hemodynamics with jugular bulb catheters. Crit Care Clin 13, 1997,51-77.
6. Ghali R. Transcranial Doppler intraoperative monitoring during carotid endarterectomy: ehperiance with regional or general anesthesia, with and without shunting. Ann Vasc Surg 11, 1997,1, 9-13.
7. Jansen C. Impact of microembolism and hemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy. Stroke 25,1994,5,992-997.
8. Joseph C, McGowan, Wallace S.K. Synergy of a Combined Near-Infrared Spectroscopy and blood Oxygenation Level-Dependent Functional Activation Study . Am J Neurorad 25, 2004, 8, 1127-1128.
9. Kirkpatrick PJ,Smielewski P, Whitfield PC et al. An observational study of near-infrared spectroscopy during carotid endarterectomy. J Neurosurg. 82,1995,756-763.
10. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists Collaborative Group. The finals results of the NASCET trial. N Engl J Med 339, 1998,1415–1425.
11. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Relation between middle cerebral artery blood flow velocity and stump pressure during carotid endarterectomy. Stroke 23, 1992, 1439-1445.

Оригинални статии
МИАСТЕНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ- КЛИНИЧНИ ФОРМИ

Ася Асенова

УСБАЛНП „Св.Наум”, София, Детска неврологична клиника

SUMMARY

MYASTHENIA IN CHILDHOOD - CLINICAL FORMS

A. Assenova

Clinic of Child Neurology, University Hospital of Neurology and Psychiatry “S. Naum”-Sofia

PURPOSE: To study the frequency and the clinical peculiarities of different forms of myasthenia in childhood.

Material: During the period 1999-2009 in the Clinic of child neurology 48 children with myasthenia were diagnosed on the basis of clinical characteristics, EMG with decremental response at repetitive stimulation and mediastinal CT. In Myasthenia gravis patients the titer of antibodies to the Ach-receptor protein was examined. DNA analysis was performed in patients with congenital myasthenia.

According the pathogenesis and clinical characteristics the childhood myasthenia was divided in 2 groups: congenital myasthenia and myasthenia gravis with auto immune pathogenesis.

RESULTS: ***Congenital myasthenia*** was diagnosed in 21 children (38.2%) with verified gene defect (homozygous ε1267delG mutation in 19 children and mutation CHRNE 1259del23 and CHRNE Q140X in two monozygotic twins). In all patients ophthalmoplegia was the basic symptom and 17 of the children had generalized muscular weakness.

Myasthenia gravis with autoimmune pathogenesis (n=34 or 61.8%) started most often between 11-14 years (37%) or 5-7 years of age (29%).

Generalized form had 18 out of 34 children (52.9%), and *ophthalmic form* – 16 children (47%). Myasthenic crises had only 5 children with generalized forms (27.7%). *Thymus hyperplasia* was diagnosed in 61% (11/18 children) with generalized forms and in 25% (4 /16 children) with ophthalmic forms. The children with generalized forms had higher titers of anti-Ach receptor antibodies 50% (9/18 children) than the patients with ophthalmic forms (31% or 5/16 children).

CONCLUSIONS: In the generalized forms of myasthenia gravis with autoimmune pathogenesis, higher frequency of thymus hyperplasia and higher titers of anti-Ach receptor antibodies is found in comparison with ophthalmic forms. In patients with high titers of anti-Ach receptor antibodies more often pathogenic immunomodulatory therapy with corticosteroids was used … Good clinical effect with decreased titers of anti-Ach receptor antibodies was established after thymectomy in cases with generalized form, while in ophthalmic form the titers of anti-Ach receptor antibodies also decreased, but the clinical symptomatic has an insignificant improvement of the symptoms.

In children with congenital myasthenia the opthalmoplegia is the basic symptom. The treatment with AChE inhibitor (Pyridostigmine) improved the generalized weakness, while the opthalmoparesis is unchanged

KEY WORDS: Myasthenia gravis, congenital myasthenia, thymectomy, anti Acetylcholine receptor antibodies, genetic examinations.

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛ: Изследване на честотата и клиничните характеристики на отделните форми на миастения в детска възраст.

МАТЕРИАЛ: За периода 1999-2009 г. в Детска неврологична клиника са диагностицирани 55 деца с миастения на базата на клиничните характеристики, ЕМГ изследване- репетитивна нервна стимулация и КАТ на медиастинума. На децата с миастения гравис е изследван титъра на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори, а на тези с вродена миастения е направен и ДНК анализ за установяване на генния дефект. В зависимост от патогенезата и клиничната характеристика пациентите са разделени на 2 групи – с вродена миастения и с myasthenia gravis с автоимунна патогенеза.

РЕЗУЛТАТИ: С вродена миастения са диагностицирани 21 деца (38.2%) с верифициран генен дефект (хомозиготна ε1267delG мутация при 19 деца и мутация CHRNE 1259del23 и CHRNE Q140X при двама монозиготни близнаци. Офталмоплегията е основен симптом, а 17 от децата имат и генерализирана мускулна слабост.

С myasthenia gravis с автоимунна патогенеза са 34 деца (61.8%). Възрастта на изява на първите симптоми на заболяването е най-често между 11-14 г. (37%) и между 5-7 годишна възраст (29%).

С генерализирана форма са 18 деца, а с очна-16. Миастенни кризи са имали 5 от децата с генерализирана форма. Тимусна хиперплазия е установена при 61% (11/18) от децата с генерализирана форма и при 25% (4 /16) от тези с очна. Децата с генерализирана форма на myasthenia gravis имат по-често повишен титър на антителата срещу ацетилхолиновия рецептор - 50% (9/18) в сравнение с тези с очна форма- 31% (5/16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: При генерализираните форми на myasthenia gravis се наблюдава по- висока честота на тимусната хиперплазия и повишен титър на анти-AchR антитела в серума на болните за разлика от тези с очна форма на заболяването. Имуномодулираща терапия се прилага по- често при пациентите с myasthenia gravis с повишени стойности на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори. Добър клиничен ефект след тимектомия, придружен с намаляване на титъра на антителата се установява при пациентите с генерализирана форма. При тимектомираните пациенти се установява намаляване на титъра на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори, но това корелира с добър клиничен ефект само при пациентите с генерализирана форма, а при тези с очна форма симптомите персистират и след тимектомията офталмоплегията е основен симптом при децата с конгенитална миастениая. Лечението с Пиридостигмин повлиява мускулната слабост и в най-малка степен офталмоплефията.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: myasthenia gravis, конгенитална миастения, тимектомия, анти-ацетилхолинрецепторни антитела, генетично изследване.

ВЪВЕДЕНИЕ

Миастенията е заболяване, при което е нарушено предаването в нервно-мускулния синапс и се характеризира с болестна уморяемост на напречно-набразденатa мускулатура.

В детска възраст се наблюдават следните форми на миастения в зависимост от клиничните прояви, начало-

то на тяхната изява и хода на заболяването (18 ,12): вроден миастенен синдром (Конгенитална миастения), миастения на новороденото и myasthenia gravis.

В зависимост от предилекционното засягане на определени мускулни групи различаваме предимно очна, булбарна или генерализирана форма на myasthenia gravis.

Някои автори дефинират т.нар. **латентна генерализирана форма**, изявена клинически само с очна симптоматика, но с ЕМГ данни за засягане и на други мускулни групи (20).

Конгениталните миастенни синдроми са група от наследствени вродени заболявания, засягащи невро-мускулното предаване. Според типа на унаследяване се подразделят на: **Тип I автозомно-рецесивни; Тип II автозомно-доминантни; Тип III Спорадични случаи без фамилност с изключена myasthenia gravis**. Различават се няколко форми на конгенитална миастения, разделени на пресинаптичен, синаптичен и постсинаптичен дефект; първични ацетилхолинови рецепторни кинетични абнормности; и конгенитален миастенен синдром на бавните канали.(9, 10.)

Диагнозата ***myasthenia gravis*** се поставя въз основа на характерната анамнеза за патологична мускулна умора-емост на напречно-набраздената мускулатура и подобряване на симптоматиката след прилагане на антихолинестеразни медикаменти (16).

Лечението на миастенията може да бъде **симптоматично, имуномодулиращо и хирургично**. Лечението на конгениталната миастения е най-вече симптоматично (14, 20).

Цел на проучването е съставяне на кратка епидемиологична и клинична характеристика на миастенията в детска възраст- разпределение по вид, възрастово начало, еволюция, прогноза и изследвания.

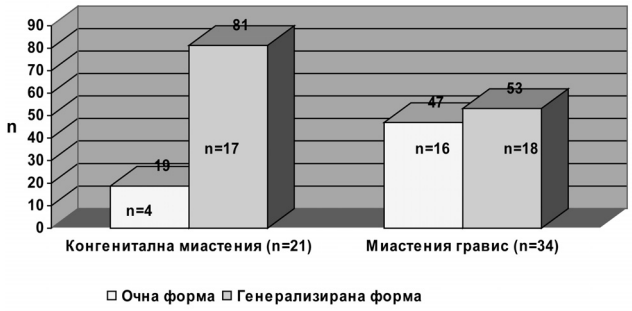
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода 1999-2009 г. в Детска неврологична клиника на СБАЛНП „Св. Наум“, София са диагностицирани 55 деца с миастения. На всички деца е направено неврологично и офталмологично изследване. Проведени са ЕМГ изследване- репетитивна нервна стимулация и КАТ на медиастинума. На децата с миастения гравис е изследван титъра на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори. При съмнение за вродена миастения е направен и ДНК анализ за установяване на генния дефект.

РЕЗУЛТАТИ

Разпределението по пол е приблизително еднакво, като момичетата са 30 (54.5%), а момчетата 25 (45%).

В зависимост от патогенезата и клиничната характеристика пациентите са разделени на 2 групи – с вродена миастения (21 или 38.2%) с генетично верифициран



Фиг.1. Клинични форми на миастения в детско-юношеска възраст

генен дефект и с myasthenia gravis с автоимунна патогенеза (34 или 61.8%); 20 деца са само с очни прояви (36,4%), а 35 (63,6%)- с генерализирани прояви (Фиг.1).

С вродена миастения с изява на симптоматиката още при раждането са 21 деца (38.2) . Офталмоплегията е основен симптом и е налице при всички пациенти, генерализирана мускулна слабост имат 17 деца (80,9%), само с офталмоплегия са 4 деца (19%).

При провеждане на генетично изследване с цел верифициране на точно определен генен дефект, при 19 деца от ромски етнос се установява хомозиготна мутация ε1267delG.

При две от децата, които са еднояйчни близнаци от български етнос се откриват две мутации в ε-субединицата на гена за ацетилхолиновия рецептор (CHRNE):

1.Хетерозиготна делеция на 23-и нуклеотид на позиция 1259 (**мутация CHRNE 1259del23**), което води до смяна на рамката на четене и липса на функционален протеин.

2. Хетерозиготна замяна на Цитозин с Тимин на позиция 418, която е причина за стоп кодон (**мутация CHRNE Q140 X**) - непълно завършване на транслацията и последваща липса на функционален протеин.

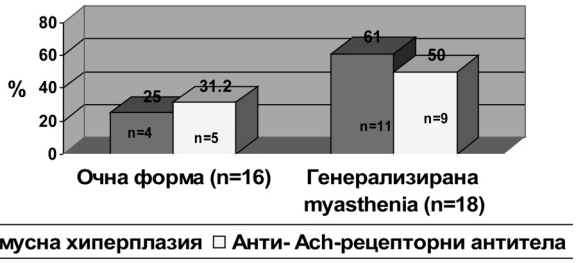
Децата са с двойно хетерозиготно носителство по двете мутации. Родителите на близнаците са хетерозиготни носители на една от гореописаните мутации: майката е хетерозиготен носител на мутацията CHRNE 1259del23, а бащата- на мутация CHRNE Q140 X, водеща до стоп кодон на позиция 418.

При един от пациентите с вродена миастения- момиче от ромски произход се установиха и клинични симптоми на наследствена сетивно-моторна невропатия. Родителите на детето са родственици, като бащата е с вродена миастения, а роднини на майката са болни от наследствена сетивно- моторна невропатия.

С myasthenia gravis с автоимунна патогенеза са 34 деца (70.8%). Възрастта на изява на първите симптоми на заболяването е най-често между 11-14 г. (37%) и между 5-7 годишна възраст (29%).

С генерализирана форма на заболяването са 18 от 34 деца (52.9%). При 11 от децата е установена средно тежка до изразена генерализирана слабост. Миастенни кризи са имали 5 деца (27.7%). Тимусна хиперплазия се установява при 61.1% (11 /18 деца), високи титри на анти-ацетилхолиновите рецепторни антитела – при 50% (9/18 деца) като 5 от тях (27.7%) са и с тимусна хиперплазия.

С ***очна форма*** на миастения гравис са 16 деца (47.0%), при които има флуктуираща в денонощието птоза, диплопия и вертикална и хоризонтална неподвижност на очните булби. Тимусна хиперплазия е установена при 4 от 16-те деца (25%), повишени титри на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори - при 5 от 16 деца (31%).



Фиг.2. Тимусна хиперплазия и анти - Ach рецепторни антитела при деца с myasthenia gravis (n=25)

Разпределението на болните с високи титри на anti-AChR и тимусна хиперплазия при очната и генерализираната форма на миастения гравис е представено на Фиг2.

Всички деца са лекувани с антихолинестеразни медикаменти (Pyridostigmin). При пациентите с вродена миастения се повлиява предимно генерализираната мускулна слабост, а офталмопарезата персистира или се подобрява в минимална степен.

Кортикостероидни курсове са провеждани при 6 от децата с генерализирана форма като 5 (83 %) от тях са били със завишени стойности на титрите на anti-AChR. При 4 от децата с очна форма на заболяването също са прилагани кортикостероиди и 3 от тях са били с повишени титри на anti-AChR (75 %).

Хирургично лечение е проведено при 3 от децата с генерализирана форма и с високи стойности на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори. Наблюдавано е значително клинично подобрение (едно от тях е без симптоматика и без терапия в момента) и намаляване на титъра на антителата при 2 от тях.

Изследвани са 2 тимектомирани деца с очна форма на заболяването. При едното от тях титърът на антителата постоперативно е в норма, но при детето персистира повишената мускулна уморяемост и продължава терапията с Pyridostigmine (Kalymin). При другото дете, при което са проведени трикратни изследвания на титъра - едно предоперативно и две постоперативни – няколко дни след тимектомията и 1.5 месец след нея, се наблюдава намаляване във времето на титъра на антителата, но при него също се установява флуктуираща в денонощието очедвигателна симптоматиката - птоза и офталмоплегия и продължава да се лекува с антихолинестеразен медикамент.

ОБСЪЖДАНЕ

Диагнозата *„вроден миастенен синдром”* се поставя при наличието на клинична констелация от изразена очедвигателна слабост с начало от неонаталния период и лицева слабост без прогресия; постепенно развитие на повишена мускулна уморяемост с известна флуктуация в рамките на денонощието; липса на булбарна и дихателна симптоматика (1). Относителният дял на пациентите ни с вродена миастения, лекувани и наблюдавани в Детска неврологична клиника на СБАЛНП „Св. Наум” за 10- годишен период е 38 % (21 от 55 деца). Мутацията 1267delG в екзон 12 в ε-субединицата на ацетилхолиновия рецептор е най-често установената като причина за конгенитален миастенен синдром у фамилни и спорадични случаи от ромския етнос в Юго-Източна Европа (4, 12) и в България (3). При 90 % от децата, на които е поставена диагнозата вродена миастения в нашата клиника чрез генетично изследване е установено хомозиготно състояние на гореописаната мутация. Всички пациенти с тази мутация са от ромския етнос. Синдромът на вродена миастения с дефицит на ацетилхолинови рецептори е потвърден при двамата монозиготни близнаци от български етнос чрез молекулярно-генетично изследване, като са открити две мутации в ε-субединицата на гена CHRNE. Двамата братя еднояйчни близнаци са първите случаи на генетично потвърден вроден миастенен синдром в България при пациенти, които не са роми (1). Причината за вроден миастенен синдром при братята близнаци е двойно хетерозиготно носителство на 2 различни мутации, всяка от които води до ацетилхолинов-рецепторен дефицит. Едната мутация- *CHRNE* Q140X е нова, описва се за първи път и е свързана със стоп-кодон. Мутацията *CHRNE* 1259del23, водеща до грешка в рамката на четенето и евентуално дефицит на ацетилхолинови рецептори, е описана през 1998 г. (5). Фенотипно, според клиничното протичане и отговора към лечението с ацетилхолинестеразен инхибитор, вроденият миастенен синдром при двамата хомозиготни близнаци е подобен на мутациите, описани в *CHRNE* гена, вкл. на характерната за роми в Югоизточна Европа (12) и в България мутация в 1267delG в екзон 12 в ε-субединицата на ацетилхолиновия рецептор (4), както и на мутациите в *RAPSN* гена N88K (17).

С миастения гравис с автоимунна патогенеза са 34 от лекуваните в нашата клиника деца, т.е. 62% от децата с миастения.

Чистата очна форма с птоза и външна офталмоплегия е честа при децата - 43 % като нейната прогресия към генерализирана форма не е така честа, както при възрастните (6). Проследяваните в ДНК деца с очна форма на болестта са 47 %, а тези с генерализирна са 52.9 % от общата група на болните от миастения гравис.

Наличието на антиацетилхолинрецепторни антитела в серума на болните е най-често използваният диагностичен тест при болни с myasthenia gravis, въпреки че има и фалшиво-негативни резултати особено при деца само с очна симптоматика. В нашето проучване при деца с myasthenia gravis установяваме повишен титър на антитела срещу ацетилхолиновия рецептор по честота генерализирани форми на myasthenia gravis (50%), за разлика от тези с очна форма (33%), но относителния дял е по-нисък в сравнение с наблюденията на B.Anlar (6), според които при 70 % от пациентите с генерализирана и при 50 % от децата с очна форма на myasthenia gravis се откриват антитела срещу ацетилхолиновите рецептори.

При нашето проучване на деца с миастения гравис се открива, че при генерализираните форми е сравнително по-висока честотата на пациентите с повишен титър на антитела срещу ацетилхолиновия рецептор (50%) , за разлика от тези с очна форма (31 %).

От невроизобразяващите изследвания при миастения гравис намира приложение ***рентгенографията и компютърната томография (КТ)*** на гръден кош.

КТ на гръдния кош доказва наличието на тимом във всички случаи. При популацията, проследена от Zhou и сътр. за 10- годишен период (23) , тимусна хиперплазия се установява при 42% от децата, а при 4% от тях се открива тимом. Наблюдението върху клиничното протичане на myasthenia gravis в детска възраст за 20 годишен период на Н.Килимов и съавт. (2), показва, че 80 % от проведените невроизобразяващи изследвания на гръдния кош намират патологични промени- хиперплазия на тимуса или тимом. При нашето изследване откриваме тимусна хиперплазия при 64% (9/14) от болните с високи титри на антителата срещу ацетилхолинови рецептори, както при очната форма на болестта (80% или 4/5), така и при генерализираната (55% или 5/9).

Всички пациенти с myasthenia gravis в Детска неврологична клиника са лекувани с Pyridostigmine (Kalymin). При пациентите с вродена миастения се повлиява предимно мускулната слабост, а офталмопарезата персистира или се подобрява в минимална степен.

Лечението с *кортикостероиди* обикновено се започва при недостатъчен ефект от самостоятелното приложение на антихолинестеразни медикаменти, както и комбинацията им с тимектомия. (23). Терапия с кортикостроидни курсове се прилага по-често при децата с повишени титри на антителата срещу ацетилхолино-

вите рецептори (20). В нашето проучване- 83 % от децата с генерализирана форма и 75 % от тези с очна форма, лекувани и с кортикостероиди, поради неефективност от лечение с ацетилхолинестеразен блокатор, са били с увеличени титри на антителата срещу ацетилхолиовите рецептори.

При деца проведените ретроспективни проучвания на тимектомирани сочат добри постоперативни резултати, при тези които са били с високи титри на циркулиращи антиацетилхолинрецепторни антитела и са имали симптоматика за по-малко от 2 години (14,15). Наблюдението върху тимектомирани деца в България също показва, че тимектомията е показана при деца с тимом или масивна тимусна хиперплазия, тежка форма на генерализирана миастения и то още през първите месеци на заболяването (2), но не са изследвани стойности на анти-ацетилхолинестеразните антитела.

Проведеното наблюдение на децата в нашата клиника потвърждава до известна степен описаното в литературата. Ние установяваме, че добър клиничен ефект и намаляване на титъра на антителата се наблюдава след тимектомия при случаите с генерализирана форма на миастения гравис. При тимектомираните деца с очна форма на заболяването се установява понижаване на антителата, но при тях клиничната картина е по-слабо повлияна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Офталмоплегията е основен симптом при децата с вродена миастения. Среща се главно у роми хомозиготни с мутация ε1267delG. При българи са установени друг вид мутации - мутация *CHRNE* 1259del23 и мутация *CHRNE* Q140X. Лечението на вродената мистения е основно с пиридостигмин като с него се повлиява предимно мускулната слабост, но не и офталмопарезата.

При генерализираните форми на миастения гравис се наблюдава по- висока честота на тимусната хиперплазия, повишен титър на анти-AchR антитела в серума на болните и по- голяма склонност към развитие на миастенни кризи за разлика от тези с очна форма на заболяването.

Имуномодулираща терапия се прилага по- често при пациентите с myasthenia gravis с повишени стойности на антителата срущу ацетилхолиновите рецептори.

При тимектомираните пациенти се установява намаляване на титъра на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори, но това корелира с добър клиничен ефект само при пациентите с генерализирана форма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асенова А.,П. Димова, В. Божинова и съавт. Конгенитален миастенен синдром при едноядични близнаци с две мутации в епсилон- субединицата на гена на ацетилхолиновия рецептор. Педиатрия, 2010 (1): 33-36.
2. Килимов, Н., Л. Белопитова, В. Божинова. Върху клиничното протичане на myasthenia gravis в детската възраст. Педиатрия, 1990, 29, (2), 54 – 61
3. Търнев И., В. Гергелчева, И. Литвиненко, В. Божинова, Б. Ишпекова, П. Димова, И. Иванов, С. Чернинкова, Б. Емар, А. Енгел, Х. Локмюлер, Л. Калайджиева. Конгенитален миастенен синдром тип Ia – клинично фенотипизиране и генетична епидемиология. Педиатрия 2005 (3); 17-20.
4. Abicht A, Stucka R, Karcagi V, et al.A common mutation (epsilon 1267delG)in congenital in congenital myasthenic patients of gypsy origin. Neurology 1999;53:1564-1569
5. Anlar B. Generalized juvenile myasthenia. J. Neuropediatrics, 2006,26: 17-20
6. Brengman JM, Pao L, Fischbeck KH, Crawford TO, Sine SM, Engel AG. to mutations in the acetylcholine receptor. Ann Neurol 1998;44:234–41
7. Dimova P., V. Mihaylova, V. Bojinova, A. Assenova, A. Jordanova, J. S. Muller, A. Abicht, Hanns Lochmuller.Congenital myasthenic syndrome in two siblings with two mutations in epsilon subunit gene of the acetylcholine receptor . In:Third Eastern European Conference on Rare Disease and Orphan Drugs. Fostering research on rare diseases in Eastern European Countries. 1-2 March 2008, Plovdiv, Bulgaria. Conference proceedings
8. Engel AG, Ohno K,Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: recent advances. Arch Neurol 1999; 56: 163-167
9. Fenichel GM. Clinical syndromes of myasthenia in infancy and childhood. A review. Arch Neurol 1978; 35: 97-103,
10. Gajdos, P. Chevret, S, Clair B., Tranchant, C., Chastang, C. Clinical trial of plasma exchange and high- dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Ann Neurol, 1997, 41: 789-796
11. Harper CM, Engel AG. Quinidine sulfat therapy for the slow-channel congenital myasthenic syndrome. Ann Neurol 1998; 43: 480-484
12. Karcagi V., Tournev I, Schmith C. Et al. Congenital myasthenic syndrome in South-Eastern European Roma (Gibsies). Acta Myologica 2001; 20: 231-237
13. Lefvert AK, Osterman PO. Newborn infants to myasthenic mothers:clinical study and an investigation of acetylcholine receptor antibodies in 17 children. Neurology 1983; 13:133-138
14. Lindner A, Lindner A, Schalke B,Toyka KV. Outcome in juvenile- onset myasthenia gravis: a retrospective study with long- term follow- up of 79 patients . J. neurol 1997; 244:515-529
15. Menkes JH, Maria B.L Neuromuscular junction disorders In: Child neurology., 7nth ed. Lippincort Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006: 979-984
16. Mora M, Lambert AH, Engel AG. Synaptic vesicle abnormality in familial infantile myasthenia. Neurology, 1987; 37: 206-214
17. Muller J.S., Mildner G, Muller –Feldner W. Et al. Rapsyn N88K is a frequent cause of congenital myasthenic sundromes in European patients. Neurology 2003;60: 1805-1810.
18. Nomura Y. Childhood myasthenia gravis, 2006, J. Neuropediatrics, 26: 1-192,,
19. Rodolico C, Toscano A., Autunno M, et al, Lim-girdle myasthenia: clinical, electrophysiological and morphological features in familial and autoimmune cases. Neuromuscul Disord. 2002; 12: 964-969
20. Sarnat HB, McGarry JD, Lewis JE. Effective treatment of infantile myasthenia gravis by combined prdnisone and thymectomy . Neurology 1977, 27: 550-553
21. Vincent A, McConville J, Farruga ME, et al. Seronegative myasthenia gravis. Semin.Neurol 2004; 24:125-133
22. Willcox N., Schluep M., Ritter M., et al. Myasthenic and nonmyasthenic thymoma : an expansiom of a minor cortical epithelial subset. Am. J. Pathol.,1987, 127:447-460
23. Zhou Sz, Li Wh, Sun DK. Clinical and immunological studies of juvenile myasthenia gravis, 2006, J. Neuropediatrics, 26: 86-92

Адрес за кореспонденция:
Д-р Ася Асенова,
Детска неврологична клиника,
УСБАЛНП „Св.Наум”, ул. Д-р Л. Русев 1,
София1113,
e-mail: karoaso@abv.bg

Оригинални статии

ДЕПРЕСИЯТА КАТО НАЙ-ИНВАЛИДИЗИРАЩ ФАКТОР ЗА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Антония Тодорова

Неврологична Клиника, УСБАЛНП „Св. Наум", София

SUMMARY

DEPRESSION – THE MOST DISABLING FACTOR IMPACTING QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Antoniya Todorova, PhD

St. Naum University Hospital, Sofia

Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive degenerative disorder. Although motor symptoms are the main features of the disease, non-motor symptoms are more disturbing for the patients. Among the factors that deteriorate the quality of life of PD patients, depression is the most disabling.

The aim of this study was to investigate the depression in patients with PD and to determine if it has a disabling effect on the quality of life of these patients.

One hundred and sixteen patients with clinically certain Parkinson's disease and different duration of the disease took part in the study. All of the patients were investigated with Beck Depression Inventory and according to the severity of depression they were divided into four groups – no depression, mild, moderate and severe depression. The patients' quality of life was examined with the three disease specific questionnaires – PDQ-39, PDQL and PIMS, which prior to the study were translated and validated for the Bulgarian population.

37% of the patients had moderate and severe depression. The depression was more frequent in patients with advanced PD compared to those in early stages of the disease. No significant differences were found between tremor dominant and akinetic-rigid type PD in regards to depression. The same was valid for the different types of advanced PD.

Depression deteriorates significantly the quality of life of PD patients in all of its domains. Still the quality of life is worse in patients with moderate and severe depression. Thus depression is the most disabling factor impacting quality of life of patients with Parkinson's disease.

РЕЗЮМЕ

Паркинсоновата болест е хронично прогресивно невродегенеративно заболяване. Двигателните симптоми олицетворяват основните белези на болестта, но недвигателните са важна предпоставка за инвалидизацията. Сред факторите, които най-много влошават качеството на живот, депресията е най-силният и най-значимият от тях.

Целта на това проучване е да се изследва депресията при пациенти с ПБ и да се установи дали тя има най-инвалидизиращо влияние върху качеството на живот на тези пациенти.

Изследвани бяха 116 пациенти, с клинично сигурна ПБ и с различна давност на заболяването. С оглед изясняване на наличието на депресия всички болни бяха изследвани с въпросника на Бек за депресия (BDI). Според тежестта на депресията те бяха разделени в четири подгрупи – без депресия, с лека, с умерена и с тежка депресия. Беше изследвано и сравнено качеството на живот в отделните подгрупи пациенти, с три специфични за ПБ въпросника за качество на живот – PDQ-39, PDQL, PIMS, които преди това бяха преведени и валидизирани за българската популация.

Честотата на умерената и тежка депресия при пациентите с ПБ е 37%. Болните с късна ПБ страдат много по-често от депресия, отколкото тези в ранен стадий на болестта. Не се установиха съществени разлики по отношение на честотата на депресията между пациентите с треморна и тези с ригидна форма при ранна ПБ, както и между пациентите с дискинезии и тези с on/off периоди при късна ПБ.

Депресията влошава съществено качеството на живот на пациентите в почти всички негови измерения, като то е най-ниско при болните с умерена и тежка депресия. Тя е и факторът, който най-силно влияе върху качеството на живот на пациентите с ПБ.

Паркинсоновата болест (ПБ) е хронично прогресивно невродегенеративно заболяване. Двигателните симптоми олицетворяват основните белези на болестта, но недвигателните са важна предпоставка за инвалидизацията. Някои съществени признака на ПБ, които оказват влияние върху ежедневните дейности и качеството на живот са промените в настроението, нарушенията на съня, умората и когнитивните разстройства. Промените в настроението, дори и в лека степен, допринасят за нарушените ежедневни дейности на пациентите. Сред факторите, които най-много влошават качеството на живот, депресията е най-силният и най-значимият от тях.

Депресията при ПБ е често срещана, като нейната честота варира в широки граници. Все пак Gotham и сътрудници и Cummings след преглед на 26 проучвания са изчислили, че средната честота е около 46% (8, 12). В друго проучване, проведено във Великобритания, пациентите с умерена и тежка депресия са 19,4% (21), а във Финландия – 24%. Като цяло се счита, че около 50% от пациентите с ПБ ще страдат от депресия в някакъв момент от болестта, като една част от тях ще имат леки депресивни симптоми, а друга част – тежка депресия. Има противоречиви данни за това, кога се появява депресията, като едни автори (20, 22) считат, че при пациентите с ранно начало на болестта тя е по изразена, а други (24) - че тежката депресия е по-често срещана при по-възрастните пациенти.

Депресивните разстройства при ПБ са тясно свързани с намаленото качество на живот на пациентите. Негативното въздействие на депресията при ПБ върху качеството на живот е по-добре изучено през последните няколко години, чрез различни проучвания (11, 14). Установява се, че тя оказва влияние не само върху физическото функциониране и ежедневните дейности, но и върху други аспекти на качеството на живот и най-вече вър-

ху социалните контакти. Промените в мисленето, настроението, жизнеността и мотивацията разстройват взаимоотношенията на пациентите с техните роднини и приятели и смущават социалната им приспособеност.

Депресията е фактор, който най-много влошава качеството на живот. Установено е обаче, че само 1% от пациентите се оплакват от депресия като съпътстващ симптом (11), а при други, при които е установена такава има нежелание за започване на антидепресивна терапия (19). Въпреки това е необходимо да се направят всякакви усилия за разпознаването и лечението на депресията, за да се подобри качеството на живот на тези пациенти (16).

Целта на това проучване е да се изследва депресията при пациенти с ПБ и да се установи дали тя е факторът, който има най-инвалидизиращо влияние върху качеството на живот на тези пациенти.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Настоящето проучване се проведе в III Неврологична клиника на СБАЛНП „Св. Наум". Изследвани бяха общо 116 амбулаторни и стационарни пациенти от клиниката, избрани по произволен принцип, с клинично сигурна ПБ по критериите на Calne (6) и с различна давност на заболяването. С оглед изясняване на наличието на депресия всички 116 болни бяха изследвани с въпросника на Бек за депресия (Beck Depression Inventory - BDI) (3). Според тежестта на депресията те бяха разделени в четири подгрупи – без депресия (28 болни), с лека депресия (45 болни), с умерена депресия (28 болни), с тежка депресия (15 болни). Пациентите с депресия не бяха получавали антидепресанти към момента на изследването. Беше изследвано и сравнено качеството на живот в отделните подгрупи пациенти.

На всички болни беше снета анамнеза и изследван неврологичния статус, като бе обърнато внимание на клиничните симптоми на Паркинсоновата болест – тремор в покой, ригидно повишен мускулен тонус, брадикинеза и постурални нарушения, които бяха изследвани с обединената скала за оценка на ПБ (UPDRS) (10).

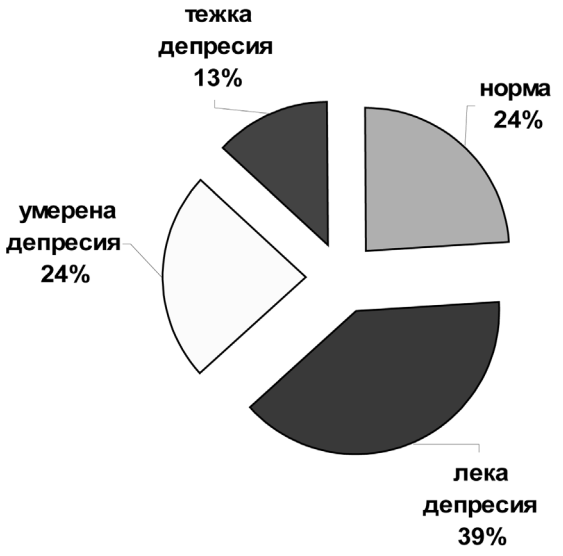
За оценка на депресията бе използван въпросника за депресия на Бек (Beck Depresssion Inventory - BDI) (3). Той е един от най-използваните въпросници за оценка на депресията не само в общата популация, но и при болни с ПБ. Състои се от 21 въпроса, всеки, от който отразява специфичен симптом за хората в депресия. Всеки въпрос има четири възможни отговора, ранжирани по тежестта на симптома от 0 до 3. Сумата от всички отговори на BDI определя тежестта на депресията, като по-високите резултати показват по-тежки депресивни симптоми (0-9 – норма; 10-19 – лека; 20-29 – умерена; 30-63 – тежка депресия).

Всички болни бяха изследвани с три специфични за Паркинсоновата болест въпросника за оценка на качеството на живот – Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) (18), Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL) (9), Parkinson's Impact Scale (PIMS) (6). PDQ-39 се състои от 39 твърдения. Въпросите са групирани в 8 субскали в зависимост от близостта им по съдържание и характеризират определени области свързани с всекидневния живот на пациентите - двигателна дейност, всекидневни задължения, емоционално благополучие, неудобство, социална подкрепа, познавателни способности, общуване, телесен дискомфорт. Пациентът по собствена преценка оценява всяко твърдение като отбелязва само един отговор. Отговорите са от 0 до 4 (0 - „никога не се е случвало" до 4 - „винаги или изобщо не мога") (12). PDQL се състои от 37 въпроса, които са комбинирани в четири субскали: паркинсонови симптоми, системни симптоми, социална сфера и емоции. Пациентът отговаря на всеки въпрос, като избира измежду пет възможни отговора от 1 - през цялото време, до 5 – никога. PIMS се състои от 10 въпроса, които са по-широко дефинирани и се отнасят по скоро до различните аспекти от живота, отколкото до специфични ситуации – положителна самооценка, отрицателна самооценка, семейни взаимоотношения, социални взаимоотношения, безопасност, свободно време, пътуване, работа, финансова сигурност, сексуалност. Всеки въпрос се оценява от 0 до 4, като 0 показва липсата на промяна, а 4 - много голяма промяна. На болните, включени в това изследване бяха приложени и трите въпросника за качество на живот при ПБ. Преди това въпросниците бяха преведени и валидизирани за българската популация, като получиха и съответните имена –PDQ-39Bg, PDQL-Bg, PIMS-Bg (1, 2, 25).

За анализ на резултатите бе използвана дескриптивна статистика. За оценка на разликите в средните стойности на въпросниците в отделните групи болни бяха използвани еднофакторен и многофакторен анализ за разлика на средни величини (One-Way ANOVA, MANOVA, t-test for mean differences). При липса на нормално разпределение по анализираните групи, както и равна дисперсия на зависимата променлива по групите, бяха използвани непараметрични методи (Mann-Whitney U, Wilcoxon, Kruskal-Wallis H). За изследване на зависимости между количествени променливи бяха използвани корелационни коефициенти на Pearson и регресионни анализи за определяне силата на влиянието на различните фактори. Анализът на данните и представените графики са правени на софтуерни програми SPSS и Excel.

РЕЗУЛТАТИ

Средните стойности на BDI за всички пациенти са 17,5. Разделени по пол, те са съответно 17,1 за мъже и 18,3 при жени, като не се установи разлика между тях ($p>0,05$). При сравняване между ранна и късна ПБ се оказа, че има статистически значима разлика по отношение на депресията ($p<0,01$). Средните стойности на две-

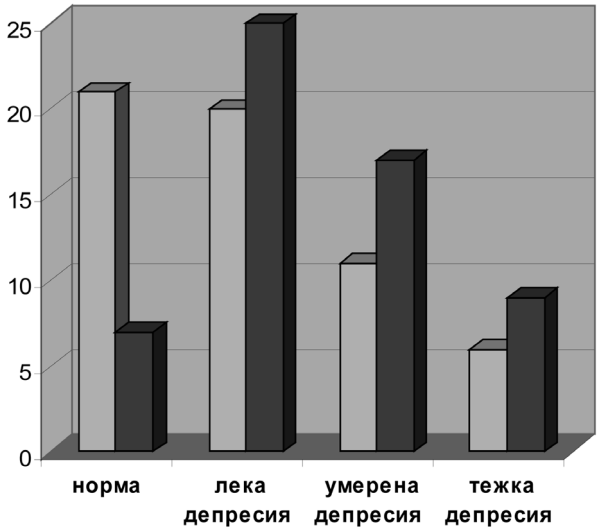


Фигура 1. Разпределение на пациентите в зависимост от депресията

те групи са съответно 14,9 и 20,2. В зависимост от резултатите, които показаха на BDI, пациентите бяха разделени в четири групи – без депресия, с лека депресия, с умерена депресия и тежка депресия (фиг. 1).

Като се има предвид използваните гранични стойности на BDI за разделяне на пациентите по групи в зависимост от депресията, 39% от всички болни са с лека депресия (стойности 10-19), от които 17% са с ранна ПБ и 22% са с късна ПБ. 24% от пациентите страдат от умерена депресия (стойности 20-29), включващи 10% болни с ранна и 14% с късна ПБ; и 13% са с тежка депресия (с резултат > 30)– съответно от тях 5% с ранна и 8% с късна ПБ (Фиг. 2).

Освен статистически значимата разлика между болните с ранна и късна ПБ по отношение на депресията се установи и положителна корелация между стадия на болестта и депресията (r=0,3, p=0,012), т.е. с напредване на болестта от ранна към късна се засилва и депресията.

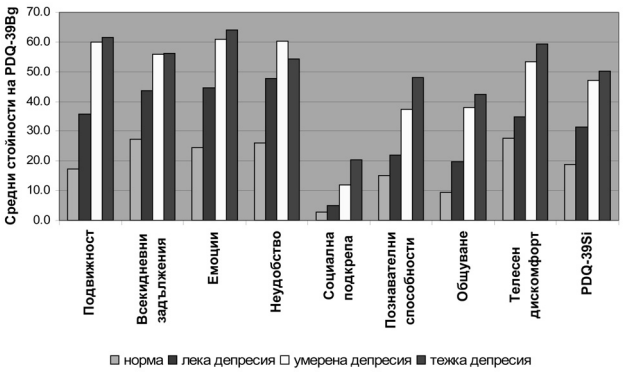


Фигура 2. Сравнение на депресията при пациенти с ранна и късна Паркинсонова болест

Пациентите с ранна Паркинсонова болест са предимно с нормален емоционален статус (37%) или страдат от лека депресия (34%). По-малко от 1/3 от тях са с умерена и тежка депресия. Не се установяват разлики между болните с тремор и тези с ригидност (p>0,1). И при двете подгрупи се запазва съотношението валидно за цялата група, а именно повече хора с нормално емоционално състояние или съвсем леко депресирани и малко - с тежки депресивни симптоми.

Противоположно на това, 88% от пациентите с късна ПБ страдат от депресия, като половината от тях са с лека, а другата половина с умерена и тежка депресия. Само 12% от тях са по-философски настроени и болестта не е успяла да повлияе на емоционалното им състояние и това са все болни с дизкинезии. При тях има равномерно разпределение на болните по групи в зависимост от депресията. Докато при подгрупата с „on-off" периоди болните са със значително влошен емоционален статус и високо ниво на депресия. Все пак не се установява разлика между двете подгрупи (p>0,05), но може да се каже, че пациентите с „on-off" периоди са по-депресирани от тези с дизкинезии.

Качеството на живот се влошава при преминаване от норма през лека до умерена и тежка депресия. Най-ниско е то при пациентите с умерена и тежка депресия според осемте измерения на PDQ-39Bg, PDQL-Bg и PIMS-Bg, като при тези две групи стойностите на въпросниците са почти еднакви (Табл. 1). При сравняване на качеството на живот между болните с различна степен на депресия с PIMS-Bg, се установява, че статистически значима разлика има само между болните без депресия и тези с депресия, без значение на нейната тежест (p=0,001). Между групите от болни с депресия не се открива разлика в качеството на живот. Чрез другия въпросник за оценка качеството на живот - PDQL-Bg, се установява разлика в качеството на живот между всички групи болни, с изключение на болните с умерена и тежка депресия (p>0,5). В тези две групи качеството на живот е почти еднакво лошо, според четирите подскали на PDQL-Bg и общия резултат PDQL-Bg-Total. По-различно стоят нещата при изследване на качеството на живот с PDQ-39Bg. Неговите осем измерения предлагат една по-разнообразна картина, която е представена на фиг. 3 и табл. 1.



Фигура 3. Качество на живот, оценено с PDQ-39Bg при пациенти с различна тежест на депресия

Във физичния аспект на качеството на живот – „подвижност" и „всекидневни задължения" – болните с умерена и тези с тежка депресия не се различават помежду си (p>0,05). Същото важи и за „емоционалното им благополучие" и тук болните с умерена и тежка депресия имат подобно качество на живот. Останалите групи в тези три подскали се различават значително помежду си (p<0,05). По отношение на „неудобството" от факта, че са болни и носят етикета на болестта, болните са разделени на две групи – с депресия и без депресия. Установи се статистически значима разлика между болните без депресия и тези с различна тежест на депресията (p<0,05). „Познавателните способности" се различават значително в четирите групи болни (p<0,05), като разликата между болните без и тези с лека депресия не е толкова значима (p=0,07). По този аспект пациентите са разделени на такива без или с лека депресия, болни с умерена депресия и болни с тежка депресия. Очевидно когнитивните способности на пациентите се влияят много от депресията. Предвид „общуването" и „телесния дискомфорт", болните се разделят на други две групи. От една страна болни без или с лека депресия, и от друга – болни с умерена и тежка депресия (p<0,05). Като цяло качеството на живот, оценено с PDQ-39Bg-Si, не се различава при групите болни с умерена и тези с тежка депресия. При останалите групи се установява статистически значима разлика (p<0,05).

При сравняване на психологическите измерения на PDQ-39Bg - емоционално благополучие и неудобство, и депресията се установи положителна корелация между стойностите на PDQ-39Bg и BDI (съответно rs=0,6 и rs=0,4, p=0,000). Това потвърждава от една страна фак-

Таблица 1. Средни стойности и стандартни отклонения за PDQ-39Bg, PDQL-Bg, и PIMS-Bg на пациентите в зависимост от тежестта на депресията

	Норма		Лека депресия		Умерена депресия		Тежка депресия	
	Средна стойност	SD	Средна стойност	SD	Средна стойност	SD	Средна стойност	SD
PDQ-39Bg								
Подвижност	17,1	18,8	35,9	19,5	59,8	23,6	61,5	24,5
Всекидневни задължения	27,2	21,9	43,7	21,1	55,8	26,2	56,1	23,4
Емоционално благополучие	24,5	15,4	44,5	19,3	60,9	18,4	64,2	9,0
Неудобство	26,1	24,2	47,8	26,7	60,2	30,7	54,4	28,8
Социална подкрепа	2,7	6,0	4,9	11,9	11,9	15,5	20,6	23,5
Познавателни способности	15,0	14,3	21,9	13,4	37,3	20,4	47,9	17,0
Общуване	9,5	15,7	19,6	16,7	38,1	22,4	42,2	18,5
Телесен дискомфорт	27,7	19,4	34,8	17,9	53,3	18,3	59,4	25,9
PDQ-39Bg-SI	18,7	10,0	31,2	9,7	47,2	15,3	50,3	11,5
PDQL-Bg								
Паркинсонови симптоми	55,1	10,4	47,9	8,6	39,8	9,9	37,5	9,0
Общи симптоми	27,9	4,0	23,9	4,6	19,1	4,3	18,5	4,0
Социална дейност	28,6	5,7	22,9	5,4	18,4	5,9	16,9	5,3
Емоции	36,4	5,1	29,4	6,1	25,3	6,0	25,1	7,0
PDQL-Bg-Total	147,9	22,6	124,2	20,5	102,6	23,5	97,9	21,0
PIMS-Bg	10,6	11,0	22,4	12,9	30,0	16,4	31,5	13,5

та, че връзката между качеството на живот и депресията може да е двупосочна и от друга страна, че със засилване на депресията се влошава качеството на живот.

РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ

За да се определи кои фактори оказват най-голямо влияние върху качеството на живот, се направи анализ на ковариацията (аналог на регресионен анализ), като се включиха всички фактори, които имат корелация с качеството на живот – възраст, давност, начало на болестта, депресия, оценена с BDI, стадий на болестта по скалата на Hoehn & Yahr, а също така наличието на „on-off" периоди, дизкинезии и тремор. При изследване на връзката на PIMS-Bg със селектираните променливи, се оказа, че най-голямо значение имат „on-off" периодите, дискинезиите, тремора и депресията (Табл.2), които обуславят 73% от вариацията на PIMS-Bg (R2=0,73). При определяне на връзката на PDQL-Bg със същите променливи, се забеляза най-голямо влияние на депресията и давността на болестта (R2=0,62), които отговарят на 62% от вариациите на PDQL-Bg (Табл. 2). Що се отнася до връзката на PDQ-39Bg с дадените променливи, се установи, че значимо влияние има депресията и стадия на болестта, които са причина за 60% от вариациите на PDQ-39Bg (R2=0,60) (Табл. 2). Като цяло най-важният фактор, оказващ влияние върху качеството на живот и според трите въпросника, е наличието на депресия. Поради тази причина, чрез стъпков регресионен анализ, се изследва връзката между подскалите на PDQ-39Bg и BDI, за да се установи кое измерение на качеството на живот, влияе най-силно на депресията. Оказа се, че това е на първо място „Емоционалното благополучие" (β=0,38), след това „Познавателните способности" (β=0,29) и „Подвижността" (β=0,26).

Таблица 2. Регресионен анализ на PIMS-Bg, PDQL-Bg, PDQ-39Bg

Променливи	**Бета (β) коефициент**	**t**	**p**
PIMS-Bg			
On-off периоди	0,62	10,41	<0,0001
Дизкинезии	0,35	5,91	<0,0001
Ригидност	-0,54	?9,11	<0,0001
Депресия – BDI	0,32	6,31	<0,0001
PDQL-Bg			
Депресия – BDI	-0,51	-8,44	<0,0001
Давност на болестта	-0,24	-2,56	0,011
On-off периоди	-0,17	-2,01	0,046
PDQ-39Bg			
Депресия – BDI	0,61	9,95	<0,0001
Стадий на болестта (H&Y)	0,20	2,14	0,034

Бета коефициент (β) – стандартизиран регресионен коефициент, който определя силата на влиянието на всеки фактор от модела.

ОБСЪЖДАНЕ

Депресията при ПБ е често срещан симптом, който има голямо влияние върху качеството на живот на пациентите. Оценките за това колко често срещана е депресията при ПБ варират в широк диапазон от 2,7% (13) до 70% (8) от пациентите. Възможни причини за тези различия са използването на различни диагностични инструменти, критериите, с които се дефинира депресията и изследваната популация. Резултатите от настоящето изследване за честотата на депресията кореспондират с резултатите на Cummings и Gotham (8, 12) и с резултатите от най-новите проучвания. Леките депресивни симптоми при изследваните болни се срещат при 39% от тях, колкото е честотата на умерената и тежка депресия, взети заедно (37%). От друга страна, нашите резултати се припокриват с тези на Meara и сътрудници и 76% от пациентите са с резултати на BDI в диапазона на депресията, независимо от нейната тежест, а това оказва влияние върху качеството им на живот.

По принцип, връзката между стадия на ПБ и честотата на депресия не е линейна. Brown и Jahanshahi предполагат, че тя е „трифазна", с висока честота на депресия, появяваща се при стадий I и стадий III/IV по скалата на Hoehn и Yahr (4). В друго проучване специално насочено към промените в депресията и инвалидизацията, същите изследователи предполагат, че пациенти с по-бързо прогресираща болест могат да бъдат по-податливи на депресия (4). В настоящето изследване до голяма степен се потвърждава заключението на Brown и Jahanshahi. С напредване на болестта от ранна към къс-

на се засилва и депресията. При пациентите с късна ПБ честотата на депресията е много по-голяма отколкото при тези с ранна форма на болестта. Все пак се установи, че умерена и тежка депресия се среща и при ранна ПБ, което повторно потвърждава „трифазната теория" на Brown (4) за честотата на депресията. Тези първоначални депресивни епизоди, които в някои случаи са много тежки, могат да се обяснят от една страна с шока от диагнозата. От друга – има изследвания, които съобщават за наличието на депресия преди или веднага след началото на болестта (17, 20). Те предполагат, че депресията е не само реакция на болестта, но и ендогенно детерминирана (5, 7). Настъпват биологични промени, които предразполагат към разстройство на настроението (17) още в самото начало на болестта. В по-късните стадии (III и IV стадий по Hoehn и Yahr), депресията се дължи до голяма степен на самата болест и на физическите увреждания, свързани с нея.

Няколко автори са изучавали връзката между двигателните симптоми на ПБ и честотата и тежестта на депресията. По-голямата част от тях не са установили корелация между настроението и индивидуалните двигателни изяви на болестта (15, 20, 23). В настоящото изследване не бяха намерени съществени разлики по отношение на депресията между пациентите с треморна и ригидна форма на болестта. Все пак пациентите с преобладаваща ригидност се оплакваха повече от умерени и тежки депресивни симптоми в сравнение с тези с преобладаващ тремор. Това е обяснимо както със сковаността, която пречи на болните да ходят и да изпълняват най-елементарните си всекидневни задължения, така и с факта, че болните стават зависими от своите близки и това ограничава кръга им на общуване и пречи на техните семейни и социални взаимоотношения. По този начин страда тяхната работа, техните социални връзки, но най-вече техните емоции. По отношение на наличието на депресия между болните с късна ПБ с преобладаващи „on-off" периоди и тези с преобладаващи дискинезии също не се установи разлика в нашето изследване. Все пак може да се каже, че болните с „on-off" периоди са по-депресирани от тези с дискинезии. Очевидно странните неволеви движения не притесняват болните до такава степен, че да ги депресират. Но не може да се каже същото и за „on-off" периодите и по-скоро за „off" фазите, когато пациентите са сковани, неподвижни и най-зависими от други хора. Тези състояния на „изключване" са най-депресиращи и инвалидизиращи за болните. Лишени от свободата си, те потъват все по-дълбоко в бездната на негативното си настроение.

Влиянието на депресията при ПБ върху качеството на живот на пациентите е по-добре дефинирано в последните години. Депресията е факторът, влияещ най-значително върху качеството на живот и това откритие е потвърдено от редица проучвания, използващи генерични (14) и специфични за Паркинсоновата болест въпросници за оценка качеството на живот (21). В малко Норвежко изследване, депресията корелира силно с ниското качество на живот (14). В друго проучване, проведено във Великобритания, депресията, оценена с BDI, е важен показател на качеството на живот при ПБ (21). Това още повече се подкрепя от доказателствата на епидемиологично проучване във Финландия, където е установено, че депресията е факторът, който има най-съществена връзка с качеството на живот на пациентите. Авторите стигат до заключението, че за да се подобри качеството на живот на болните с ПБ, е необходимо да се положат всички възможни усилия за разпознаване и лекуване на депресията на тези пациенти. Счита се, че тя може да не се разпознава от самите болни и поради тази причина те рядко съобщават за нея. Само 1% от тях я смятат за съпътстващ проблем, в сравнение с 50%, които оценени с BDI, попадат в графата депресирани (11). Това важи и за голяма част от българските пациенти, страдащи от ПБ. В настоящото изследване, чрез използването на специфични за ПБ въпросници, се потвърди становището, че депресията оказва съществено влияние върху почти всички измерения на качеството на живот. Все пак най-засегнати се оказаха физическите дейности, емоционалната сфера и когницията. Връзката между депресията и двигателната инвалидизация най-вероятно може да бъде и двупосочна. Така както нарушената подвижност и всекидневни задължения могат да доведат до депресия, така и депресията може да предизвика влошаване на всекидневните дейности и двигателни функции, но за потвърждаване на това предположение са необходими допълнителни изследвания.

Емоциите са, може би, първият аспект от качеството на живот, който се влошава при хронични заболявания и по-специално при ПБ и е логично да се влияят и от депресията, която се появява в хода на болестта. В началото диагнозата „Паркинсонова болест" има силен психологичен ефект, с който често е по-трудно да се справим, отколкото физичните симптоми. За много пациенти емоционалната и психологична страна на болестта може да бъде също толкова проблемна, колкото и физическото състояние само по себе си. Много паркинсонници се оплакват от емоционални проблеми, свързани със загубата на усещане за контрол върху собствения им живот. Те стават зависими от други хора, самочувствието им се понижава и поради тази причина депресията е твърде често срещана. Чувствата на безпокойство, безсилие и смущение, че не могат да се справят с всекидневните си задължения, които се появяват в резултат на физическите симптоми, могат да имат много негативен ефект върху страдащите. Затова е важно, когато бъде поставена диагнозата „Паркинсонова болест", не само да се предостави необходимото медицинско лечение, но също и подходяща психологична и емоционална подкрепа, за да се подобри и поддържа качеството на живот на болните.

Анализът на данните от нашето проучване показва, че влиянието на депресията върху качеството на живот на пациентите е голямо. Това потвърждава заключението и на много други изследвания (11, 14, 21). Нещо повече, при стъпковия регресионен анализ се установи, че депресията влияе най-много върху „емоционалното благополучие", „познавателните способности" и „подвижността" на пациентите, като по този начин, още веднъж се потвърдиха заключенията за депресията изказани по горе. Тези резултати, заедно с високата честота на депресията сред паркинсонициите и неспособността на пациентите да я разпознават, показва нуждата от своевременна диагноза и по-ефективно лечение на депресията при ПБ, за да се подобри качеството на живот на болните.

Въпреки че резултатите от настоящето изследване показват, че високите стойности на BDI и следователно депресията е свързана с намалено качество на живот при пациентите с ПБ, те не дават представа дали тази връзка е причинно-следствена или двупосочна. Необходими са по-нататъшни изследвания, за да се установи дали откриването на депресията и лекуването ѝ ще подобри качеството на живот на пациентите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тодорова, А., Миланов, И., Стамболиева, К. Качествово на живот при пациенти с Паркинсонова болест – български превод и валидизация на PDQ-39. Двигателни Нарушения, 2005, 2, 38-42.
2. Тодорова, А., Стамболиева, К. Измерване на влиянието на Паркинсоновата болест върху качеството на живот – български превод и валидизация на PDQL. Българска Неврология, 2007, 7, 199-202.
3. Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, I., Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry, 4, 1961, 561-571.
4. Brown, R.G., Jahanshahi, M. Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. Adv Neurol, 1995, 65, 61-84.
5. Burn, David J. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. Movement disorders 2002, 17, 445-454.
6. Calne, S., Schulzer, M., Mak, E., et al. Validating a quality of life rating scale for Idiopathic Parkinsonism: Parkinson's Impact Scale (PIMS). Parkinsonism and Relat disord, 1996, 2, 55-61.
7. Cantelo, R., Gilli, M., Riccio, A., Bergamasco, B. Mood changes associated with „end-of-dose-deterioration" in Parkinson's' disease: a controlled study. JNNP 1986, 49, 1182-1190.
8. Cummings, J.L. Depression and Parkinson's disease: A review. Am J Psychiatry 1992, 149, 443-454.
9. De Boer, A., Wijker, W., Speelman, J.D., De Haes, J.C. Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. JNNP 1996, 61, 70-74.
10. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M et al., (eds), Recent developments in Parkinson's disease, II. Florham Park: MacMillan Headcare Information, 1987, pp. 293-304.
11. Findley, L.J. and the Global Parkinson's disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: Results from an international survey. Movement disorders 2001, 17, 60-67.
12. Gotham, A.M., Brown, R.G., Marsden, S.D. Depression in Parkinson's disease: A quantitative and qualitative analysis. JNNP 1986, 49, 381-389.
13. Hantz, P., Carados-Davies, G., Carados-Davies, T., et al. Depression in Parkinson's disease. Am J Psychiatry 1994, 151, 1010-1014.
14. Karlsen, K., Larsen, J., Tandberg, E., Maeland, J., Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. JNNP 1999, 66, 431-435.
15. Kostic, V., Djuricic, B., Covickovic-Sternic, N., et al. Depression and Parkinson's disease: possible role of serotonergic mechanisms. J Neurol 1987, 234, 94-96.
16. Lamberg, L. Treating depression in medical conditions may improve quality of life. JAMA 1996, 276, 857-858.
17. Leentjens, A., Van den Akker, M., Metsemakers, J., et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. Movement disorders 2003, 18, 414-418.
18. Peto, V., Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Greenhall, R., The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. Qual Life Res. 1995, 4, 241-248.
19. Playfer, J. Depression, cognition and quality of life in parkinsonian patients. Age and Ageing 1999, 28, 333-334.
20. Santamaria, J., Tolosa, E., Valles, A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic Parkinsonism. Neurology 1986, 36, 1130-1133.
21. Schrag, A., Jahanshahi, M., Quinn, N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? JNNP 2000, 69, 308-312.
22. Starkstein, S.E., Berthier, M.L., Bolduc, P.L., Preziosi, T.J. Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. Neurology 1989, 39, 1441-1445.
23. Starkstein, S.E., Preziosi, T.J., Bolduc, P.L., Robinson, R.G. Depression in Parkinson's disease. J Nerv Ment Dis 1990, 178, 27-31.
24. Tandberg, E., Larsen, J., Aarsland, D., Laake, K., Cummings, J.L. Risk factors for depression in Parkinson's disease. Arch Neurol 1997, 54, 625-630.
25. Todorova, A., Stambolieva, K. Validation of the Bulgarian version of Parkinson's Impact Scale (PIMS) as a measure of quality of life for patients with Parkinson's disease. Acta Medica Bulgarica 34, 2007, 2, 35-40.

Адрес за кореспонденция:
Антония Тодорова
Клиника за Двигателни нарушения
УСБАЛНП "Св. Наум"
Ул. Любен Русев 1
1113 София
тел: 9702204
факс: 9702170
email: tonytodorova@yahoo.com

Описание на клиничен случай

МИОПАТИЯ С ТЕЛЦА НА ВКЛЮЧВАНИЯ, БОЛЕСТ НА PAGET И ФРОНТОТЕМПОРАЛНА ДЕМЕНЦИЯ – ПЪРВИ ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН СЛУЧАЙ В БЪЛГАРИЯ

В. Михайлова[1], В. Гергелчева[1], С. Краузе[2], И. Трайкова[1], М. Валтер[2], И. Търнев[1,3]

[1] Клиника по неврология, МБАЛ „Александровска", София
[2] Лаборатория по молекулярна миология, Институт Friedriech-Baur, Мюнхен
[3] Катедра по когнитивни науки и психология, Нов Български Университет, София

SUMMARY

INCLUSION BODY MYOPATHY WITH PAGET'S DISEASE AND FRONTO-TEMPORAL DEMENTIA – CASE REPORT OF THE FIRST GENETICALLY VERIFIED PATIENT IN BULGARIA

V. Mihaylova[1], V. Guergueltcheva[1], S. Krause[2], I. Traikova[1], M. Walter[2], I. Tournev[1,3]

[1] Department of Neurology, University Hospital "Alexandrovska", Sofia
[2] Laboratory of molecular myology, Friedriech-Baur Institute, Munich
[3] Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University, Sofia

Inclusion body myopathy with Paget's disease and fronto-temporal dementia (IBMPFD) is an autosomal-dominant disorder caused by mutations of the *VCP* gene coding for valosin-containing protein. There is extreme phenotypic variability even between patients carrying the same *VCP* mutations.

We report on a 57-year-old female, who developed walking difficulties at age 48 years and was diagnosed as having Paget's disease at age 50. There is evidence of progression, as the patient was no longer able to walk unsupported at age 57 years and developed upper extremity weakness. The characteristic combination of myopathy and Paget's disease prompted us to search for *VCP* mutations. The most common *VCP* mutation p.R155H was found heterozygously in our patient by direct sequencing and confirmed our clinical diagnosis.

Making the correct diagnosis is of paramount importance not only for prognosis, but also for genetic counseling and future treatment.

KEY WORDS: myopathy, Paget's disease, fronto-temporal dementia, *VCP*

РЕЗЮМЕ

Миопатия с телца на включвания, болест на Paget и фронтотемпорална деменция (IBMPFD) е автозомно-доминантно наследствено заболяване, което се дължи на мутации в гена *VCP*, който кодира valosin-containing protein. Заболяването се характеризира с изключителна фенотипна вариабилност, дори при пациенти с едни и същи *VCP* мутации.

Представяме жена на 57 години, при която заболяването дебютира на 48 години със затруднена походка, а на 50 години е поставена диагнозата „Болест на Paget". Заболяването има прогресивен ход, като на 57 години

пациентката ходи с помощни средства и има слабост и в горните крайници. Характерното съчетание на миопатия с болест на Paget ни даде основание да търсим мутации в *VCP*. Директното секвениране на гена установи най-честата *VCP* мутация в хетерозиготно състояние при нашата пациентка *VCP* p.R155H, което потвърди клиничната диагноза.

Поставянето на правилна диагноза е от изключително значение както за прогнозата, така и за генетичното консултиране и евентуалното лечение в бъдеще.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: миопатия, болест на Paget, фронтотемпорална деменция, *VCP*

ВЪВЕДЕНИЕ

Миопатия с телца на включвания, болест на Paget и фронтотемпорална деменция (IBMPFD) е автозомно-доминантно наследствено заболяване (1). Наскоро беше установено, че заболяването се дължи на мутации в гена, който кодира *VCP* (valosin- containing protein) (2). Този протеин играе важна роля в убиквитин-протеазомната деградация на цитоплазмените протеини и в ендоплазмен ретикулум асоциираната деградация на белтъци с променена структура. Мутации в *VCP* водят до нарушена протеинова хомеостаза в клетката, в резултат на което се натрупват убиквитинирани и TDP-43 позитивни инклузии.

Заболяването се характеризира с вариабилна пенетрантност на трите доминиращи фенотипни белези: 90% от пациентите развиват слабост със средна възраст на начало около 45 години, на същата средна възраст 51% от болните развиват костни лезии като при болест на Paget, а 32% развиват типична картина на фронтотемпорална деменция със средна възраст около 54 години. Други симптоми също са описвани, като дилатативна кардиомиопатия, чернодробна цироза, катаракти и сензомоторна аксонална невропатия, но с неясна честота (3).

Около 30% от болните имат изолирана мускулна слабост, което показва че заболяването често може да се наблюдава без наличието на останалите синдромологични симптоми в специализираните клиники по невромускулни заболявания (4). Пациентите могат да имат различен фенотип, като слабостта може да бъде с разпределение пояс-крайник или скапуло-хумерална с изразени криловидни лопатки, възможна е и аксиална слабост с изразена слабост на шийните мускули и изразена поясна лордоза или да наподобява дистална миопатия (3). Описани са случаи и с лицева слабост, поради което болните погрешно са диагностицирани като фациоскапулохумерална мускулна дистрофия. Заболяването има прогресивен ход и инвалидизира пациентите. Много от тях умират от дихателна недостатъчност или в терминален стадий на деменция (3). ЕМГ установява данни за миогенна увреда, но е възможно наличието на фибрилации и остри положителни вълни. Обикновено скоростите на провеждане по сетивните и моторните нерви са нормални. Стойностите на креатинфосфокиназата при повечето болни са нормални, но може и да са повишени (3).

Изключително важно е при прегледа на такива пациенти да се търсят локални мускулни и костни болки, както и пресенилна деменция. Алкалната фосфатаза е също важен скринингов тест за болест на Paget (3).

Хистологичното изследване на мускулна биопсия показва картината на миопатия с телца на включвания с убиквитин позитивни и тубулофиламентозни инклузии наблюдавани с електронен микроскоп. Въпреки това някои пациенти нямат вакуоли и показват неспецифична хистологична находка (3).

Пациентите с *VCP* деменция показват изразени убиквитин позитивни интрануклеарни невронални инклузии. Наблюдават се и редки интрануклеарни невронални *VCP* инклузии, както и TDP-43 позитивни инклузии, колокализирани с убиквитин. Заболяването представлява първата генетично верифицирана фронтотемпорална деменция с убиквитин позитивни инклузии (6).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме 57 годишна пациентка с липса на фамилна анамнеза за неврологични и вътрешни заболявания.

На 48-49 годишна възраст се появила слабост в проксималната мускулатура на долните крайници, походката се затруднила и пациентката започнала да „замята" левия крак. По повод на тези оплаквания е хоспитализирана за първи път в клиниката през 2001 г. (на 50 годишна възраст). Тогава в неврологичния статус са отбелязани двустранна перонеална и по-лека тибиална пареза, поизразена в дясно. От проведените лабораторни изследвания е установена повишена алкална фосфатаза (1215 IU). При направена костна сцинтиграфия е установен многократно повишен интензитет на фиксация на радиофармацевтика (черепни кости средно с 500%). Въз основа на това е поставена диагнозата „Болест на Paget". Проведената МРТ на гръбначен стълб установява дегенеративна ставна и дискова болест с дискови пролапси Th12-L1;C4-5; C5-6 и дискови протрузии L4-5 и L5-S1. Налице е стеноза на спиналния канал и медуларна компресия на C4-6 и Th12-L1. Установен е хемангиом в тялото на L1.

Проведената ЕМГ показва коренчева увреда L5-S1 двустранно и периферно-стволова увреда на n.peroneus двустранно, но повече в ляво. Пациентката провежда лечение с физиотерапия и рехабилитация.

През 2004г. пациентката провежда амбулаторно МРТ на главен мозък, която не открива патология в мозъчния паренхим.

Заболяването има прогресивен ход, на 52 годишна възраст се появила слабост на десния показалец, а 3 години по-късно се добавила проксимална слабост в горните крайници. Походката още повече се влошила, като станала невъзможна без помощни средства.

В края на 2008 година (на 57 годишна възраст) пациентката отново пролежава в клиниката. От неврологичния статус е налице изразен миопатен синдром с генерализирана слабост, атрофия на мускулатурата и изразени криловидни лопатки. ММТ: m.deltoideus 4/5 дв, m.ext carpi rad et ulnaris 3/5 дв, m.ext dig comm 0/5 дв, m.interossei 3/5 дв, m. flexor dig 4+/5 sin, 4/5 dex, m.iliopsoas 3/5 дв, m.gluteus max et med 3/5 дв, m.quadriceps 4+/5 дв, исхиокрурална мускулатура 4+/5 дв, m.tibialis ant 2/5; m.gastrocnemius 3/5 дв, аксиална мускулатура 4/5. Сухожилно-надкостните рефлекси двустранно са отслабени или липсващи (коленен в ляво, ахилови двустранно). Двустранно намален вибрационен усет в краката (5/8 основна фаланга на палците). Сетивността за болка и допир, позиционният и температурният усет са в норма. ЧМН са в норма, с изключение на двустранно намаление на слуха. Не се установиха вегетативни, координационни или тазоворезервоарни нарушения.

Пациентката е ориентирана и при изследването на общото когнитивно функциониране не се установиха когнитивни нарушения (MMSE=29). Подробно невропси-

хологично изследване не беше проведено, поради нежелание от страна на пациентката.

Серумната креатинкиназа е в референтни граници, а алкалната фосфатаза леко повишена (227 IU). Проведената игленa ЕМГ показа генерализирана миогенна увреда в изследваните мускули. Налице е двустранна периферно-стволова увреда на перонеалните и тибиалните нерви, както и предно-коренчева увреда на C5-8, L5 и S1.

Наличието на типичната клинична картина на комбинация от миопатия и болест на Paget ни накара да поставим клиничо диагнозата „Миопатия с телца на включвания, болест на Paget и фронтотемпорална деменция" и да преминем директно към молекулярно-генетично изследване, без провеждане на мускулна биопсия.

Директното секвениране на *VCP* гена беше осъществено в Лаборатория по молекулярна миология, Институт Friedriech-Baur, Мюнхен и установи описаната вече мутация *VCP* p.R155H в хетерозиготно състояние при нашата пациентка, което потвърди поставената от нас клинична диагноза.

Пациентката няма деца. Родителите на пациентката са живи и нямат никакви оплаквания, поради което считаме, че най-вероятно се касае за *de novo* мутация. За потвърждаването на това обаче е необходимо да се проведе молекулярно-генетично изследване на родителите на пациентката, което на този етап е невъзможно поради липса на ДНК от тях.

ОБСЪЖДАНЕ

Представяме първия генетично верифициран случай на миопатия с телца на включвания, болест на Paget и фронтотемпорална деменция в България. Заболяването дебютира с мускулна слабост, съчетана с болест на Paget. Оплакванията на пациентката прогресират и не могат да бъдат обяснени с наличието на тежко изразената дегенеративна ставна и дискова болест на гръбначния стълб. Изразеният клинично миопатен синдром, данните от ЕМГ и поставената вече диагноза „Болест на Paget" ни дадоха основание да изпратим ДНК проба за търсене на мутации в *VCP*. Молекулярно-генетичното изследване установи най-честата мутация в *VCP* при нашата пациентка (*VCP* p.R155H). Въпреки че в момента пациентката няма дементен синдром, провеждането на подробно невропсихологично изследване е от изключително значение за откриването на начални промени в поведението и езиковите функции, насочващи към фронтотемпорална деменция.

Въпреки че най-вероятно представеният случай е резултат на *de novo VCP* мутация, фамилната анамнеза е много важна за правилното диагностициране на заболяването. Предвид изключителната фенотипна вариабилност, дори и при наличие на една и съща мутация, е възможно в една фамилия да се наблюдават болни с изолирана болест на Paget или деменция и болни с неясна миопатия, което насочва към диагнозата.

Поставянето на правилна диагноза при това заболяване е от изключително значение както за прогнозата, така и за генетичното консултиране и евентуалното лечение в бъдеще.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kovach MJ, Waggoner B, Leal SM et al. Clinical delineation and localization to chromosome 9p13.3-p12 of a unique dominant disorder in four families: hereditary inclusion body myopathy, Paget disease of bone, and frontotemporal dementia. Mol Genet Metab 2001;74:458-75
2. Watta GD, Wzmer J, Kovach MJ et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. Nat Genet 2004; 36:377-381
3. Weihl C, Pestronk A, Kimonis V. Valosin-containing protein disease: Inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia. Neuromusc Dis 19 (2009) 308-315
4. Kimonis VE, Fulchiero E, Vesa J et al. *VCP* disease associated with myopathy, Paget disease of bone and frontotemporal dementia: review of a unique disorder. Biochim Biophys Acta 2008
5. Kimonis VE, Mehta SG, Fulchiero EC et al. Clinical studies in familial *VCP* myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. Am J Med Genet A 2008;146A:745-57
6. Schroder R, Watts GD, Mehta SG, et al. Mutant valosin-containing protein causes a novel type of frontotemporal dementia. Ann Neurol 2005;57:457-61

Адрес за кореспонденция
Д-р Виолета Михайлова
Клиника по Неврология, МБАЛ „Александровска"
София, ул."Георги Софийски" 1
Тел.: 02/9230 473
Email: violetamihaylova@yahoo.com

Информации

Амстердам, Холандия, 08.10.2009 г.

MOTOR FLUCTUATIONS, DYSKINESIAS AND THE RATIONALE OF CONTINUES DOPAMINERGIC STIMULATION

МОТОРНИ ФЛУКТУАЦИИ, ДИСКИНЕЗИИ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПОСТОЯННА ДОПАМИНЕРГИЧНА СТИМУЛАЦИЯ (CDS)

Анджело Антонини
Професор към Института по Неврология,
IRCCS Сан Камило, Венеция,
Италия и Университет в Падуа

Моторните усложнения, като ефекти на изчерпване (wearing-off effects), дистония и дискинезии, са честа находка в хода на пулсативното допаминергично лечение на болестта на Паркинсон (4). Към петата-десетата година от началото на лечението по-голямата част от пациентите имат или брадикинезия при ниски терапевтични плазмени нива (off state) или дискинезии при пикови плазмени нива на допаминергичните агенти (on state).

Флуктуациите и дискинезиите се появяват в резултат от действието на комбинация от физиологични, фармакокинетични и фармакодинамични фактори, като:

Вариабилно изпразване на стомаха и белтъчно съдържание на приеманата храна, повлияващи резорбцията на орално приетия леводопа.

Краткия полуживот на леводопа, водещ до появата на доза-зависими пикове и плата в плазмените нива, водещи до моторни флуактуации по механизма на ефекта на изчерпването.

Флуктуациите във връзка с ефекта на изчерпването зависят до голяма степен от нивото на прогресивна дегенерация на стриатума при отделния пациент и от нарастването на извънклетъчния допамин в стриатното пространство.

СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАННА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Болестта на Паркинсон се характеризира със загуба на допаминергични рецептори в стриатума. Ранното лечение обикновено се започва с пулсативно допаминови агонисти или с леводопа. При пациентите с ранни фази на заболяването ефективността на допаминовите агонисти по отношение на симптомите на болния е доказана (1). Освен това, ранното прилагане на допаминови агонисти като първоначална монотерапия е свързано с намаляване на честотата на моторните усложнения в сравнение с приложението на леводопа (1,2). Тъй като допаминовите агонисти имат по-продължителен полуживот в сравнение с леводопа, редица автори изказват предположението, че допаминопвите агонисти осигуряват по-продължителна стимулация на допаминергичните рецептори и че последната е ключът към намаляване на риска от появата на моторни усложнения (1).

Трябва обаче да отбележим, че **при пациентите с напреднала Паркинсонова болест допаминовите агонисти не намаляват продължителността на дискинезиите.**

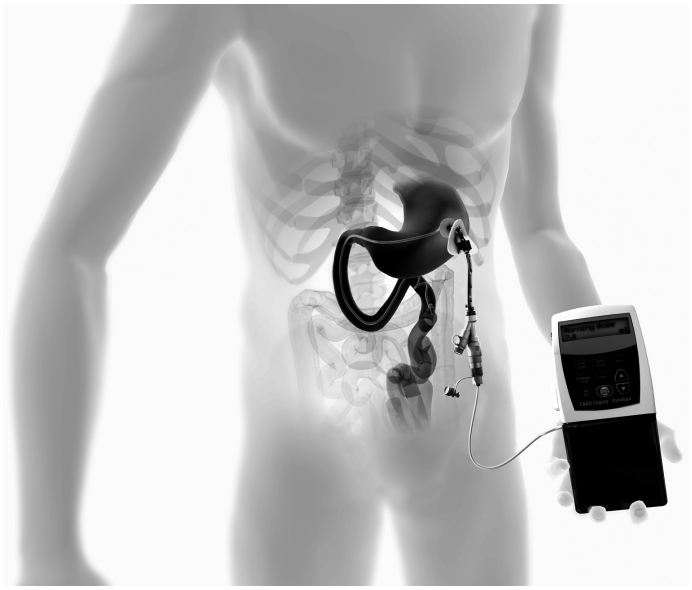
Макар че приложението на допаминови агонисти има редица благоприятни ефекти, то се свързва и с по-висока честота на някои нежелани допаминергични реакции, като халюцинации и нарушения в контрола на импулсите, в сравнение с леводопа (1). Освен това, някои не-допаминергични странични ефекти (вкл. периферни отоци и фибротични реакции) се наблюдават по-често при приложение на определени допаминопви агонисти и не се наблюдават при лечение с други допаминергични средства.

НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ НАПРЕДНАЛА ПАРКИНСОН БОЛЕСТ

В напредналите фази на заболяването дискинезиите и дистониите се контролират трудно с помощта на пулсативна допаминергична терапия или с орална политерапия (дори и с допаминови агонисти) (4).

Значителни успехи са постигнати в разработването на системи за Постоянна допаминергична стимулация, под формата на стабилен концентриран гел, съдържащ леводопа/карбидопа 20/5 mg/ml, в карбоксиметилцелулизна смес. Разработени са и преносими системи за дуоденална инфузия чрез перкутанна ендоскопска гастростома (PEG).

Разработването на Дуоденалния гел (Duodopa®) улеснява прилагането на този терапевтичен подход в клиничната практика. Намаляването на моторните флуктуации (посредством избягване на ниските постоянни и високите пикови нива на леводопа) е свързано с постоянни и предсказуеми благоприятни ефекти за пациентите



на лечение с леводопа (4-7).

Особено подходящи за Постоянна допаминергична стимулация са пациентите с феномен на изчерпването, защото интестиналната инфузия осигурява платовидни плазмени нива на леводопа. Това води до постоянна допаминергична стимулация на стриатума, която наподобява физиологичната.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antonini A, et al Lancet Neurol 2009;8:929-37
2. Antonini A, Borone P. Neurol Sci. 2008;29 (Suppl 5):S371-4
3. Antonini A. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:S446-9
4. Cenci MA. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:S262-7
5. Deuschl G, et al. N Engl J Med 2006;355:896-908
6. Derost PP, et all Neurology 2007;68:1345-55
7. Deutsche Gesellschaft fur Neurologye. Updated guidelines for Parkinson syndrome (in German) Available from URL www.dgn.org (assessed February 2010)

Информации

ТРЕТА МЕЖДУНАРОДНА КОНФЕРЕНЦИЯ „ХИПЕРТОНИЯ, ЛИПИДИ, ДИАБЕТ И ПРОФИЛАКТИКА НА МОЗЪЧНИЯ ИНСУЛТ”

Д. Масларов
Клиника по неврология, Първа МБАЛ-София

По инициатива на Prof. Natan Bornstein от Тел-Авив и Prof. Pierre Amarenco от Париж, от три години започна провеждането на международни конференции, посветени на профилактиката на мозъчния инсулт. Третата мъждународна конференция под надслов „Хипертония, липиди, диабет и профилактика на мозъчния инсулт” се проведе от 4 до 6 март 2010 година в Берлин.

Научната програма на конференцията включваше осем пленарни сесии, на които бяха изнесени 52 пленарни доклада и бяха представени 148 постера. Сред участниците в конференцията се открояваха имената на: Natan Bornstein, Pierre Amarenco, Laslo Csiba, Dafin Muresanu, Michael Hennerici, Michael Brainin, Graeme Hankey, Bo Norving, Philip Bath, Stephen Davis, Peter Rothwell и др. Броят на делегатите надминаваше 500 души от 58 държави.

Всички участници в конференцията бяха акредитирани от European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC) с 12 часа по програмата за непрекъснато медицинско образование и обучение (CME).

Пленарните сесии включваха следните основни теми:

- научна основа за изграждане на клинична концепция;
- остър инсулт;
- съдови когнитивни нарушения;
- стареене на мозъка;
- първична профилактика на инсулта;
- вторична профилактика на инсулта;
- артериалната стена като таргет при профилактика на мозъчния инсулт;
- бъдещи перспективи в профилактиката на инсулта.

По всички основни теми бяха представени актуални резултати от клинични проучвания и метаанализи.

Основният акцент в дискусиите бяха новостите в лечението на основните заболявания, които водят до развитие на инсулт – хипертония, дислипидемии и захарен диабет. Беше обсъдена ролята и методите на профилактичната невропротекция в контекста на кумулативните рискови фактори и след ТИА.

Много важен обект на дискусия беше наскоро предложената нова формулировка на ТИА от American Hearth Association – “Преходен епизод на неврологична дисфункция, причинен от фокална мозъчна, спинална или ретинална исхемия, без проявена при образното изследване лезия”. Обсъдената нова дефиниция за ТИА е „Кратък епизод на неврологична дисфункция, причинена от фокална мозъчна или ретинална исхемия, с клинични симптоми, които продължават по-малко от един час и без невроизобразяваща изява на остър инфаркт. Персистирането на симптомите повече от един час или установена лезия от невроизобразително изследване, изместват диагнозата към мозъчен инфаркт”.

Приета единодушно беше тезата, че ТИА е остро състояние, което изисква незабавна хоспитализация и провеждане на всички необходими изследвания и в случай на нужда, започване на необходимото лечение на променяемите рискови фактори.

В тази връзка особено внимание беше обърнато на важността на оценяване на пациентите по скалите ABCD и ABCD2.

Нашето участие беше с пленарен доклад, посветен на Българските Национални Консенсуси за първична профилактика на мозъчните инсулти и лечението на мозъчносъдовите заболявания. Представени бяха конкретните задължителни дейности на общопрактикуващите лекари и невролозите от извънболничната помощ, които са залегнали в НРД 2010, извършвани в насока първична профилактика на мозъчния инсулт.

От дискусията по доклада стана ясно, че консенсусът за първична профилактика е актуален и няма до момента нови научни данни, които да бъдат включени в него.

Може би, след приемане от международната неврологична общност на новата дефиниция на ТИА, е необходима актуализация на консенсуса за лечение на мозъчно-съдовите заболявания, с дефиниране на всички необходими дейности и мерки.

Представеният пълен текст на материала, както и конгресните материали са на разположение при автора.

Информации

ЧЕТВЪРТА МЕЖДУНАРОДНА НАУЧНА СРЕЩА НА БЪЛГАРСКАТА АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРООНКОЛОГИЯ С ОБУЧИТЕЛЕН КУРС

ВАРНА, 8 МАЙ 2010 ГОДИНА

На 8 май 2010 год. в рамките на 1-вата Югоизточна Европейска Конференция по Химиотерапия и Инфекции и 20-та Юбилейна Асамблея на Международна Медицинска Асоциация България (ИМАБ) в курорта Златни Пясъци, Варна се проведе 4-та Международна Научна Среща на Българската Асоциация по Невроонкология (БАНО).

Богатата и разнообразна програма на Научната сесия включваше доклади върху различни аспекти на невроонкологията: снижена вербална флуидност при болни с мозъчни тумори (Н. Делева), новости в образната диагностика на епилепсията при мозъчни тумори (А. Капрелян), диагноза на мозъчните тумори с позитронна емисионна томография (А. Клисарова), дисавтономии и паранеопластични синдроми (И. Велчева), паранеопластични невропатии (М. Даскалов), минимална зрителна дисфункция при селарни и параселарни процеси (А. Цукева), паркинсонизъм и мозъчни тумори (Б. Иванов), качество на живот при злокачествени образования в ЦНС (И. Димитров). Изнесените доклади предизвикаха оживена дискусия с участието на българските и чуждестранните лектори.

В рамките на Обучителния курс представители на Европейската асоциация по невроонкология изнесоха богато онагледени лекции върху съвременни проблеми на невроонкологията: паранеопластични невромускулни синдроми (W. Grisold), новости в лечението на злокачествените глиоми (R.Soffietti), радиохирургия на мозъчните тумори (U. Abacioglu), съвременно лечение на епилепсията при пациенти с мозъчни тумори (R. Ruda), тумори на гръбначния мозък (S. Oberndorfer). Курсът завърши с представяне на Европейския Борд по Неврология от неговия президент проф. W. Grisold. Целите и задачите на Борда са подпомагане на обучението на медицинските специалисти в областта на неврологията, обмяна на невролози между неврологични клиники в различни европейски държави, провеждане на изпити.

Успешното протичане на поредната международна научна среща на БАНО е резултат от усилията и организационния опит на президента на асоциацията доц. Н. Делева и нейните най-близки сътрудници доц. Капрелян и доц. Цукева.

Доц. И. Велчева