ISSN 1311-8641

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

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

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ

1929

ТОМ 18 / БРОЙ 3
ДЕКЕМВРИ, 2017

VOLUME 18 / NUMBER 3
DECEMBER, 2017

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ И ДИАГНОЗА НА АВТОЗОМНО РЕЦЕСИВНИТЕ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ
Т. Чамова, И. Търнев 180

ОСТРИ ЕНЦЕФАЛОПАТИИ, АСОЦИИРАНИ С ВИРУСНИ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ - КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ
Ив. Иванов, В. Божинова, М. Стойчева-Вртигова, Л. Пекова-Върбанова, Ив. Литвиненко 187

АВТОИМУННИ ЕНЦЕФАЛИТИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ - КРИТЕРИИ И АЛГОРИТЪМ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
В. Божинова, Д. Денева, А. Асенова, М. Колева, Е. Родопска, Н. Топалов 194

СПОНТАНЕН ВЪТРЕМОЗЪЧЕН КРЪВОИЗЛИВ – НОВОСТИ В ТЕРАПИЯТА
Д. Тасков, М. Миланова 201

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

СЪПОСТАВКА НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ЗРИТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР СПОРЕД НАЛИЧИЕТО НА ПЕРИФЕРНА ДИАБЕТНА НЕВРОПАТИЯ ПРИ НОВООТКРИТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ
Е. Мермеклиева, Г. Грозева, М. Томова, Д. Солаков, Л. Харалапов, В. Дамянов, Л.Тодорова 207

ЗРИТЕЛНИТЕ ЕВОКИРАНИ ПОТЕНЦИАЛИ КАТО ОБЕКТИВЕН МЕТОД ЗА РАННА ДИАГНОСТИКА НА ФУНКЦИОНАЛНИ ПРОМЕНИ В ЗРИТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР ПРИ БОЛНИ С НОВООТКРИТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ
Е. Мермеклиева, Г. Грозева, М. Томова, Д. Солаков, Л. Харалапов, Л. Тодорова, В. Дамянов 211

АНТРОПОМЕТРИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ И СИНДРОМ НА ОБСТУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ – ХИПОПНЕЯ – ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ ОТ БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛАЦИЯ
Д. Тасков, Ф. Алексиев, Н. Семерджиева, С. Спасова, М. Миланова 215

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ПРЕДСТАВНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ С МУЛТИСИСТЕМНА АТРОФИЯ (ПАРКИНСОНОВ СИНДРОМ И АСИМПАТИКОТОННА ОРТОСТАТИЧНА ХИПОТОНИЯ)
Р. Кузманова, П. Дамянов, Н. Топалов, И. Стефанова, Н. Чаушев, А. Шопова, И. Райчев 219

ИНФОРМАЦИИ

XVII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ
17-20 май 2018 г., хотел Интернационал, к. к. Златни пясъци 222

CONTENTS

REVIEWS

CLINICAL CHARACTERISTICS AND DIAGNOSIS OF THE AUTOSOMAL-RECESSIVE CEREBELLAR ATAXIAS
T. Chamova, I. Tournev 180

ACUTE VIRUS ASSOCIATED ENCEPHALOPATHIAS IN CHILDHOOD – CRITERIA FOR DIAGNOSTICS AND THERAPEUTIC ALGORYTHM
I. Ivanov, V. Bojinova, M. Stoicheva-Vartigova, L. Petkova-Varbanova, I. Litvinenko 187

AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS IN CHILDHOOD - CRITERIA AND ALGORITHM FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT
V. Bojinova, D. Deneva, A. Asenova, M. Koleva, E. Rodopska, N. Topalov 194

SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE – TREATMENT INNOVATIONS
D. Taskov, M. Milanova 201

ORIGINAL PAPERS

COMPOSITION OF THE ELECTROPHYSIOLOGICAL TESTS OF THE VISUAL ANALYZER INDICATORS ACCORDING TO THE PRESENCE OF PERIFERAL DIABETIC NEUROPATHY IN NEWLY-DIAGNOSED DIABETES MELLITUS
E. Mermeklieva, G. Grozeva, M. Tomova, D. Solakov, L. Haralanov, V. Damianov, L. Todorova 207

VISUAL EVOKED POTENTIALS AS AN OBJECTIVE METHOD FOR EARLY DIAGNOSTICS OF FUNCTIONAL CHANGES IN THE VISUAL ANALYZER IN HUMAN WITH NEWLY-DIAGNOSED DIABETES MELLITUS
E. Mermeklieva, G. Grozeva, M. Tomova, D. Solakov, L. Haralanov, L. Todorova, V. Damianov 211

ANTHROPOMETRIC MEASURES AND SYNDROME OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA - HYPOPNEA - PROSPECTIVE STUDY IN PATIENTS FROM THE BULGARIAN POPULATION
D. Taskov, F. Alexiev, N. Semerdjieva, S. Spasova, M. Milanova 215

CASE REPORT

MULTIPLE SYSTEM ATROPHY (PARKINSONIAN SIGNS AND AUTONOMIC ORTHOSTATIC HYPOTENSION) - A CASE REPORT
R. Kuzmanova, P. Damyanov, N. Topalov, I. Stefanova, N. Chaushev, A. Shopova, I. Rajchev 219

INFORMATION

XVII NATIONAL CONGRESS OF NEUROLOGY
May 17-20, 2018, Hotel International, Golden sands 222

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Фабио Антоначи	Павиа, Италия	Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Балдаранов Д.	София	Baldaranov D.	Sofia
Божинова В.	София	Bojinoba V.	Sofia
Василева Е.	София	Vassileva E.	Sofia
Георгиев Д.	София	Georgiev D.	Sofia
Герасимов Б.	София	Gerassimov B.	Sofia
Гозманов Г.	Пловдив	Gozmanov G.	Plovdiv
Даскалов М.	София	Daskalov M.	Sofia
Делева Н.	Варна	Deleva N.	Varna
Захариев З.	Пловдив	Zahariev Z.	Plovdiv
Капрелян А.	Варна	Kaprelian A.	Varna
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
Миланова М.	София	Milanova M.	Sofia
Петров И.	София	Petrov I.	Sofia
Петрова Ю.	София	Petrova U.	Sofia
Райчев И.	София	Raychev I.	Sofia
Стайков И.	София	Staikov I.	Sofia
Стаменов Б.	Плевен	Stamenov B.	Pleven
Стаменова П.	София	Stamenova P.	Sofia
Титянова Е.	София	Titianova E.	Sofia
Трайков Л.	София	Traykov L.	Sofia
Търнев И.	София	Tarnev I.	Sofia
Хараланов Л.	София	Haralanov L.	Sofia
Чернинкова С.	София	Charninkova S.	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
И. Миланов

СЕКРЕТАР:
Д. Богданова

EDITOR-IN-CHIEF:
I. Milanov

SECRETARY:
D. Bogdanova

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология е официален орган на Българското дружество по неврология и се издава 3 пъти годишно. Публикуват се обзорни статии, оригинални статии, кратки научни съобщения и клинични случаи и писма до редактора от всички области на неврологията. Приемат се само непубликувани материали. 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 трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр, на лист със стандартен размер - А4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Трябва да бъдат и записани на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

● Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено поIndex medicus), година на издаване, том, 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, 1994, 25, 6, 1099-1104.

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

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

Изпращайте материалите на адрес:
Главен редактор на Българска Неврология
Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" № 1, IV км
София 1113
http://www.neurologiabg.com

INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The reference should be presented as follows:

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

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

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

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

Please send the materials to the following address:
Editor-in-chief of Bulgarian Neurology
Acad. Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc
University Hospital "St. Naum"
1, Luben Rusev str.,
Sofia 1113, Bulgaria
http://www.neurologiabg.com

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

Етични принципи на Българска Неврология

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

Дизайн на научната работа и Етика

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

Авторство

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

Конфликт на интереси и представяне

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

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

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

Основни грешки при публикуване

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

Рецензиране

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

Ethical principles of Bulgarian Neurology

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

See also ***Instructions for authors***.

Study Design and Ethics

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

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

Authorship

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

Disclosure and conflicts of interest

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

Fundamental errors in published works

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

Peer Review

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

рецензентите, избирани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Редакторски решения

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

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

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

Рекламиране

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

Реагиране при евентуално нарушение

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

articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

Editorial Decisions

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

Originality, Prior Publication, and Media Relations

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

Advertising

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

Responses to possible misconduct

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

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ И ДИАГНОЗА НА АВТОЗОМНО РЕЦЕСИВНИТЕ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ
Т. Чамова, И. Търнев 180

ОСТРИ ЕНЦЕФАЛОПАТИИ, АСОЦИИРАНИ С ВИРУСНИ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ - КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ
Ив. Иванов, В. Божинова, М. Стойчева-Вертигова, Л. Пекова-Върбанова, Ив. Литвиненко 187

АВТОИМУННИ ЕНЦЕФАЛИТИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ - КРИТЕРИИ И АЛГОРИТЪМ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
В. Божинова, Д. Денева, А. Асенова, М. Колева, Е. Родопска, Н. Топалов.....194

СПОНТАНЕН ВЪТРЕМОЗЪЧЕН КРЪВОИЗЛИВ – НОВОСТИ В ТЕРАПИЯТА
Д. Тасков, М. Миланова.....201

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

СЪПОСТАВКА НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ЗРИТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР СПОРЕД НАЛИЧИЕТО НА ПЕРИФЕРНА ДИАБЕТНА НЕВРОПАТИЯ ПРИ НОВООТКРИТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ
Е. Мермеклиева, Г. Грозева, М. Томова, Д. Солаков, Л. Харалanов, В. Дамянов, Л.Тодорова.....207

ЗРИТЕЛНИТЕ ЕВОКИРАНИ ПОТЕНЦИАЛИ КАТО ОБЕКТИВЕН МЕТОД ЗА РАННА ДИАГНОСТИКА НА ФУНКЦИОНАЛНИ ПРОМЕНИ В ЗРИТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР ПРИ БОЛНИ С НОВООТКРИТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ
Е. Мермеклиева, Г. Грозева, М. Томова, Д. Солаков, Л. Харалanов, Л. Тодорова, В. Дамянов 211

АНТРОПОМЕТРИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ И СИНДРОМ НА ОБСТУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ – ХИПОПНЕЯ – ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ ОТ БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛАЦИЯ
Д. Тасков, Ф. Алексиев, Н. Семерджиева, С. Спасова, М. Миланова.....215

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ПРЕДСТАВНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ С МУЛТИСИСТЕМНА АТРОФИЯ (ПАРКИНСОНОВ СИНДРОМ И АСИМПАТИКОТОННА ОРТОСТАТИЧНА ХИПОТОНИЯ)
Р. Кузманова, П. Дамянов, Н. Топалов, И. Стефанова, Н. Чаушев, А. Шопова, И. Райчев.....219

ИНФОРМАЦИИ

XVII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ
17-20 май 2018 г., хотел Интернационал, к. к. Златни пясъци.....222

CONTENTS

REVIEWS

CLINICAL CHARACTERISTICS AND DIAGNOSIS OF THE AUTOSOMAL-RECESSIVE CEREBELLAR ATAXIAS
T. Chamova, I. Tournev 180

ACUTE VIRUS ASSOCIATED ENCEPHALOPATHIAS IN CHILDHOOD – CRITERIA FOR DIAGNOSTICS AND THERAPEUTIC ALGORYTHM
I. Ivanov, V. Bojinova, M. Stoicheva-Vartigova, L. Petkova-Varbanova, I. Litvinenko 187

AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS IN CHILDHOOD - CRITERIA AND ALGORITHM FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT
V. Bojinova, D. Deneva, A. Asenova, M. Koleva, E. Rodopska, N. Topalov 194

SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE – TREATMENT INNOVATIONS
D. Taskov, M. Milanova.....201

ORIGINAL PAPERS

COMPOSITION OF THE ELECTROPHYSIOLOGICAL TESTS OF THE VISUAL ANALYZER INDICATORS ACCORDING TO THE PRESENCE OF PERIFERAL DIABETIC NEUROPATHY IN NEWLY-DIAGNOSED DIABETES MELLITUS
E. Mermeklieva, G. Grozeva, M. Tomova, D. Solakov, L. Haralanov, V. Damianov, L. Todorova 207

VISUAL EVOKED POTENTIALS AS AN OBJECTIVE METHOD FOR EARLY DIAGNOSTICS OF FUNCTIONAL CHANGES IN THE VISUAL ANALYZER IN HUMAN WITH NEWLY-DIAGNOSED DIABETES MELLITUS
E. Mermeklieva, G. Grozeva, M. Tomova, D. Solakov, L. Haralanov, L. Todorova, V. Damianov 211

ANTHROPOMETRIC MEASURES AND SYNDROME OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA - HYPOPNEA - PROSPECTIVE STUDY IN PATIENTS FROM THE BULGARIAN POPULATION
D. Taskov, F. Alexiev, N. Semerdjieva, S. Spasova, M. Milanova 215

CASE REPORT

MULTIPLE SYSTEM ATROPHY (PARKINSONIAN SIGNS AND AUTONOMIC ORTHOSTATIC HYPOTENSION) - A CASE REPORT
R. Kuzmanova, P. Damyanov, N. Topalov, I. Stefanova, N. Chaushev, A. Shopova, I. Rajchev 219

INFORMATION

XVII NATIONAL CONGRESS OF NEUROLOGY
May 17-20, 2018, Hotel International, Golden sands.....222

КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ И ДИАГНОЗА НА АВТОЗОМНО РЕЦЕСИВНИТЕ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ

Теодора Чамова[1,2], Ивайло Търнев[1,2,3]

[1] Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска", София
[2] Медицински Университет - София
[3] Катедра по когнитивна наука и психология, НБУ, София

CLINICAL CHARACTERISTICS AND DIAGNOSIS OF THE AUTOSOMAL-RECESSIVE CEREBELLAR ATAXIAS

Teodora Chamova[1,2], Ivailo Tournev[1,2,3]

[1] Department of neurology, University hospital Alexandrovska
[2] Medical University - Sofia
[3] Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University

ABSTRACT

Autosomal recessive cerebellar ataxias encompass a diverse group of rare neurodegenerative disorders in which a cerebellar syndrome is the key clinical feature. Most of them have an early onset before the age of 20 years and involve both central and peripheral nervous systems and, in some cases, other systems and organs. The classification of autosomal recessive ataxias represents a significant challenge because of high genetic heterogeneity and complex phenotypes. Currently 45 gene-defined disorders for which ataxia is a core presenting feature can be included in the list of AR cerebellar ataxias. This review presents an updated overview of the various autosomal recessive cerebellar ataxias. A clinical algorithm based on the associated symptoms is presented.

KEY WORDS: autosomal recessive cerebellar ataxia, differential diagnosis

РЕЗЮМЕ

Автозомно-рецесивните малкомозъчни атаксии са група генетично и клинично хетерогенни заболявания, при които атаксията е водещ симптом. Повечето от тях са с ранно начало, преди 20 годишна възраст, като се засягат централната, периферната нервна система, а при някои форми и други органи. Голямата генетична, патогенетична и клинична хетерогенност на АР малкомозъчни атаксии значително усложнява създаването на единна класификация. До този момент са известни 45 гена, мутации в които водят до развитие на тези заболявания. Представя се описание и алгоритъм за диагностика на АР малкомозъчни атаксии.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: автозомно-рецесивни церебеларни атаксии, диференциална диагнози

Наследствените малкомозъчни атаксии (НМА) са голяма група хетерогенни невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с прогресираща атаксия, окуломоторна дисфункция, дизартрия, пирамидни, екстрапирамидни симптоми, пигментна ретинопатия, периферна невропатия, когнитивни нарушения и други системни прояви. Голямата генетична, патогенетична и клинична хетерогенност на наследствените атаксии значително усложнява създаването на единна класификация. Първата класификация е създадена от Greenfield през 1954 г. на базата на патологоанатомичните находки (14). След това Harding през 1983 г., групира различните форми на базата на възрастта на начало, начина на унаследяване и клиничните характеристики (1, 17). В зависимост от типа на унаследяване те се класифицират на автозомно-доминантни (АД), автозомно-рецесивни (АР), Х-свързани и митохондриални.

При АР церебеларни атаксии прогресивното засягане на малкия мозък, мозъчния ствол и спиноцеребеларните пътища се асоциира с други симптоми от страна на нервната система (полиневропатия, спастичност), както и от страна на други органи (кардиомиопатия, катаракти и т.н), обуславящи комплексни фенотипове (12; 35). Тези форми най-често са с ранно начало, преди 20-годишна възраст (17). За разлика от АД НМА, при които е налице унифициране на наименованията на отделните форми, при АР форми, такова липсва.

Болестността се оценява на 0.0–7.2 на 100 000, средно 3.3 на 100 000 (3, 27). Най-честите форми са болестта на Friedreich, атаксия околомоторна апраксия и атаксия телангиектазия. Въпреки сериозния напредък на молекулярно-генетичните изследвания, като секвенирането на екзома, много семейства с атаксии остават недиагностицирани.

АР НМА с техните основни клинични особености са представени на таблица 1.

Атаксията на Friedreich (АФ) е най-честата автозомно-рецесивна (АР) спиноцеребеларна атаксия. Болестността на АФ варира между 1:20 000 и 1:725 000, като е установен западно-източен градиент в Европа, с най-много диагностицирани болни във Франция, Испания и Ирландия (33).Заболяването е обусловено от мутации във FXN- гена (9q13), кодиращ митохондриалния протеин фратаксин, като над 90% от болните са хомозиготи по абнормна експанзия на тринуклеотидния повтор GAA (над 67) в екзон 1 на гена. Фратаксинът, локализиран в митохондриалния матрикс е необходим за синтезата на желязно-серни комплекси и биосинтеза на хем, детоксикацията на реактивни свободни радикали чрез активация на глутатион-пероксидазата и повишаване на нивата на тиолите. Дефицитът му води до натрупване на свободно желязо в митохондриите, дисфункция на дихателните вериги, повишаване на нивата на свободните радикали, което води до засилване на процесите на оксидативен стрес и програмирана клетъчна смърт (6, 23).

Патологоанатомичните особености при АФ включват редуциран обем на задните и странични стълбци на гръбначния мозък, дегенерация и глиоза на спиноцеребеларните пътища, задните коренчета и пирамидните пътища дистално след прекръстосването им в продълго-

вата мозък, при относително съхранени проксимални структури. Налице са дегенеративни промени и намален брой на големите неврони в спиналните ганглии, клетките в колоната на Clarke в задните рога на гръбначния мозък, nucleus dentatus и ядрата на VIII, X и XII ЧМН. Установява се дегенерация на дебеломиелинизираните нервни влакна при относително съхранени немиелинизирани влакна. Сърдечното засягане включва хипертрофична кардиомиопатия с железни отлагания в миоцитите и миокардиофиброза (16).

Заболяването се класифицира като класическа и атипични форми с късно начало- след 25 г. и много късно начало след 40 г. При атипичните форми системните прояви, като кардиомиопатия, диабет и скелетни деформации се срещат по-рядко (9). АФ е бавно прогресиращо заболяване с начало при класическия вариант в детско-юношеската възраст (средна възраст 15.5 г.) със статична и локомоторна атаксия, с комплексна генеза, вкл. периферна сензорна невропатия, дегенерация на задните стълбци на гръбначния мозък, малкомозъчна и вестибуларна дисфункция. Загубата на самостоятелна походка се наблюдава средно около 11-15 г. след началото на заболяването.

Диагностичните критерии за клесическия вариант на АФ (по A. Harding) се разделят на следните групи (16):

1. Основни критерии, наблюдавани при над 95% от случаите
   - Автозомно-рецесивно унаследяване
   - Начало преди 25 г. възраст
   - Прогресираща атаксия на крайниците и походката
   - Липсващи коленни и ахилови рефлекси
   - Естензорен плантарен отговор (рефлекс на Babinski)
   - Скорост по двигателните влакна на n. medianus >40 m/s
   - Ниски или липсващи СНАП

2. Допълнителни критерии, наблюдавани при >65% от случаите
   - Дизартрия
   - Пирамидна симптоматика в краката
   - Липсващи рефлекси в ръцете
   - Дистална загуба на ставно-мускулен усет в краката
   - Сколиоза
   - Абнормна ЕКГ

3. Други критерии, наблюдавани при <50% от случаите
   - Нистагъм
   - Оптична атрофия
   - Глухота
   - Дистална слабост и амиотрофия
   - Pes cavus
   - Захарен диабет

Характерна особеност при болните с АФ е аксонната сензорна невропатия (23), при която L Santoro и съавт. установяват обратна корелация между по-големия брой на GAA повторите и:
- по-ниска А на СНАП на n. suralis и n.medianus
- по-малък брой големи влакна>7 μm от биопсията на n. suralis

В хода на заболяването не се наблюдава изразена динамика на ЕНГ параметрите. (28). МРТ установява атрофия на гръбначния мозък при липса на церебеларна атрофия.

Атаксия- телангиектазия (АТ) или синдромът на Louis-Bar е заболяване, обусловено от мутации в *ATM*-гена, кодиращ протеин от семейството на phosphatidylinositol 3-kinase, с ключово значение за процесите на регулация на клетъчния цикъл, ДНК репарацията и програмирана клетъчна смърт - апоптоза. Генът се състои от 66 екзона. Комбинацията от безсмислени мутации води до класически тежък фенотип, поради липсата на синтез на функционален белтък, докато погрешносмислените мутации обуславят по-лек фенотип, поради наличието на остатъчна функция на АТМ (18, 31). Болестността на АТ варира от 1/40,000 до 1/100,000 живородени (26).

Основните клинични прояви при класическия вариант на АТ включват ранна атаксия, хореоатетозни хиперкинези, окуломоторна апраксия, окулокутанни телангиектазии, имунен дефицит, повишен риск от неоплазми, радиосензитивност, хромозомна нестабилност, повишени нива на алфа-фетопротеин. Пациентите губят самостоятелната си походка през първото десетилетие от живота (9, 20). Други клинични прояви включват изоставане в растежа, гонадна атрофия и забавено полово развитие, захарен диабет (26). При т. нар. вариант на АТ, вкл. погрешносмислени мутации, се описва водеща дистония с по-тежко засягане на ларингеалните, шийните мускули и горните крайници, миоклонус и тремор с вариабилна възраст на начало при липса за изявена атаксия, телангиектазии и нормална МР находка на главен мозък (21, 29). При някои от болните с т.нар. вариант на АТ се описва дискретна нестабилност на походката в детска възраст, която е намаляла с времето (21, 29). Периферната аксонна невропатия е честа късна проява на болестта (34). При засегнатите с по-лек фенотип честотата на неоплазмите е по-висока в сравнение с общата популация и е налице повишен серумен алфа-фетопротеин. АТ следва да се диференцира от **атаксия телангиектазия подобни синдроми** включват заболявания, дължащи се на мутации в *MRE11* и *PCNA*- гените, чиито клинични особености са по-леки и са представени на таблица 1.

Атаксия окуломоторна апраксия 1 се дължи на мутации в *APTX* гена (9p13.3), кодиращ протеина апратаксин, медииращ взаимодействията на протеините, участващи в ДНК репарацията (2) и в регулацията на митохондриалните функции (32). Заболяването е с ранно начало- в първото десетилетие от живота, като в началото атаксията и екстрапирамидните хиперкинези са водещи прояви. Окуломоторната апраксия е налице при около 80% от болните. Впоследствие се развива тежка аксонна полиневропатия, като болните губят възможността си за самостоятелна походка в рамките на 5-20 г. от началото на заболяването (36). При част от болните се установява когнитивен дефицит в рамките на от лека до тежка умствена изостаналост. Нивата на алфа-фетопротиен са в нормални граници.

Атаксия окуломоторна апраксия 2 е заболяване, дължащо се на мутации в *SETX*- гена, кодиращ ДНК/РНК хеликаза, участваща в ДНК репарацията и процесирането на РНК (22). Мутациите в този ген се асоциират и с АД ювенилна амиотрофична латерална склероза и АД тремор - атаксия синдром. Патологоанатомичните особености включват значима загуба на клетките на Purkinje и глиоза, по-изразена в областта на vermis в сравнение с хемисферите. Клиничните характеристики на заболяването включват начало през второто десетилетие от живота, прогресираща церебеларна атаксия, тежка прогресираща аксонна периферна невропатия, окуломоторна апраксия, страбизъм, хорея или дистония и повишени нива на серумния алфа-фетопротеин и креатин киназа (3). Окуломоторната апраксия се среща при около 50% от болните, т.е. по-рядко в сравнение с болните с АОА1. При

някои болни е налице лек когнитивен дефицит. МРТ на главен мозък е с данни за дифузна малкомозъчна атрофия.

Някои от много редките форми на АР НМА са диагностицирани и при български пациенти.

АР церебеларна атаксия 3 (ARCA3) се дължи на мутации в *ANO10* гена (10, 35), кодиращ протеин, чиято функция е на калциево активиран хлориден канал с висока експресия в невроните. Клиничното начало е между 6 и 35 г., с дизартрия, статична и локомоторна атаксия, нистагъм с хиперметрични саккади, пирамидни белези, лек когнитивен дефицит, мускулни хипотрофии в проксималните части на горни крайници, фасцикулации, данни за предно-рогова и периферно-стволова увреда на ЕМГ и церебеларна атрофия от невроизобразяващите изследвания

SCAR13 за първи път е идентифицирана при 10 български пациенти с конгенитална атаксия, принадлежащи към 5 родословия (15). Секвенирането на екзома при болните и здрави сибси установява двойно хетерозиготно носителство на мутации в *GRM1* гена, кодиращ метаботропен глутаматен рецептор mGluR1, който има изразена експресия в клетките на Purkinje. mGluR1 модулира вътреклетъчната концентрация на Ca^{2+} и невронната възбудимост чрез сигнална каскада, вкл. фосфолипаза С (PLCβ4), вторични посредници като инозитол трифосфат (IP3), диацилглицерол (DAG), и протеин киназа С (PKCγ). Той има основно значение за ранното постнатално развитие на малкомозъчната кора, за синаптичната пластичност в малкия мозък и хипокампа, за процесите на обучение и паметта. Предполага се, че участва в освобождаването на невротрасмитери и невропротекцията (13). Основните клинични характеристики на засегнатите включват забавено ранно психомоторно развитие, нисък ръст и тегло и епилептични пристъпи. Липсва съществена прогресия в хода на заболяването. От неврологичния статус при засегнатите са налице: панцеребеларен синдром, по-тежък вермисен, хоризонтален нистагъм, дискретни пирамидни белези, леко до тежко умствено изоставане. От МРТ на главен мозък се установява вариабилна по тежест малкомозъчна атрофия с или без атрофия на долната част на малкомозъчния вермис.

Dysequilibrium syndrome (DES) или церебеларната атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака обединява група от заболявания с автозомно-рецесивен тип (АР) на унаследяване, клинично характеризиращи се с непрогресираща церебеларна атаксия, походка на четири крака и умствено изоставане. До този момент са идентифицирани четири гена, обуславящи развитието на този синдром: *VLDLR, CA8, WD81 и ATP8A2*. В България са диагностицирани трима болни, хомозиготи по мутация във *VLDLR* ген с хомогенен фенотип на непрогресиращи, проявяващи се още от раждането атаксия, тежко до дълбоко умствено изоставане и специфични характеристики от невроизобразяващите изследвания като пахигирия и понтоцеребеларна хипоплазия (5).

При диагностицирането и проследяването на болните с НМА се използват снадартизирани скали като Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) (30) и Neurologic Examination Score for Spinocerebellar Ataxia. От основно значение за диагнозата са възрастта на начало, асоциираните други неврологични и неневрологични прояви, нивата на алфа-фетопротеин, витамин Е, електроневрографията, неврофталмологичната оценка, невропсихолочичната оценка и резултатите от невроизобразяващите изследвания на главен и гръбначен мозък. Диагностичният алгоритъм е представен на фигура 1. Окончателната диагноза се поставя на базата генетични изследвания, които дават възможност и за профилактика на нови случаи в засегнатите семейства.

Диференциалната диагноза на АР НМА е широка, като включва редица придобити заболявания (алкохолизъм, дефицит на витамини, травми, съдови заболяния, множествена склероза, инфекции, мултисистемна атрофия, паранеопластични енцефалопатии) и други генетично заболявания (Таблица 2). От една страна атаксията може да е основен симптом не само при НМА, но и при наследствените спастични парапарези, наследствени сетивни и моторни полиневропатии, митохондриалните и метаболитните заболявания. От друга страна повечето наследствени атаксии имат комплексен фенотип с ангажиране на централната и периферната нервна система. За улесняване на този процес е създаден алгоритъм RADIAL, който на базата на клиничния фенотип и резултатите от лабораторните и невроизобразяващите изследвания предлага най-вероятните генетични диагнози (25).

Заключение: АР НМА са хетерогенна група генетични заболявания, чиито брой все повече се увеличава, поради развитието на генетиката. Диагнозата на тези заболявания често е предизвикателство, предвид фенотипната близост на част от формите, клиничната вариабилност на болните с мутации в един и същи ген и наличието на редица други генетични заболявания с водещ симптом атаксия.

Таблица 1.Клинични характеристики и генетични дефекти при АР НМА (7, 11,20).

Заболяване	Ген	OMIM	Начало	Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания
Атаксия телангиектазия (АТ)	ATM	208900	Детска възраст	Телангиектазии, окуломоторна апраксия, фотосензитивност, имунен дефицит, повишен риск от неоплазми, повишени нива на α-fetoprotein, церебеларна атрофия
Атаксия телангиектазия подобни заболявания (ATLD)	MRE11	604391	Детска възраст	Окуломоторна апраксия, МР данни за церебеларна атрофия
ATLD2	PCNA	615919	Детска възраст	Телангиектазии, намален слух, фотосензитивност, когнитивен дефицит, нисък ръст, МР данни за церебеларна атрофия
Атаксия окуломоторна апраксия 1 (AOA1)	EAOH APTX	208920	Детска възраст	Окуломоторна апраксия, когнитивен дефицит, хипоалбуминемия, хиперхолестеролемия, церебелара атрофия
AOA2	SETX	606002	Юношеска възраст	Полиневропатия, пирамидни белези, окуломоторна апраксия, тремор на главата, дистония, повишени нива на α-fetoprotein, церебеларна атрофия
AOA3	PIK3R5	615217	Юношеска възраст	Окуломоторна апраксия, сензомоторна полиневропатия, МР данни за церебеларна атрофия
AOA4	PNKP	616267	Детска възраст	Дистония, окуломоторна апраксия, полиневропатия, когнитивен дефицит, МР данни зе церебеларна атрофия

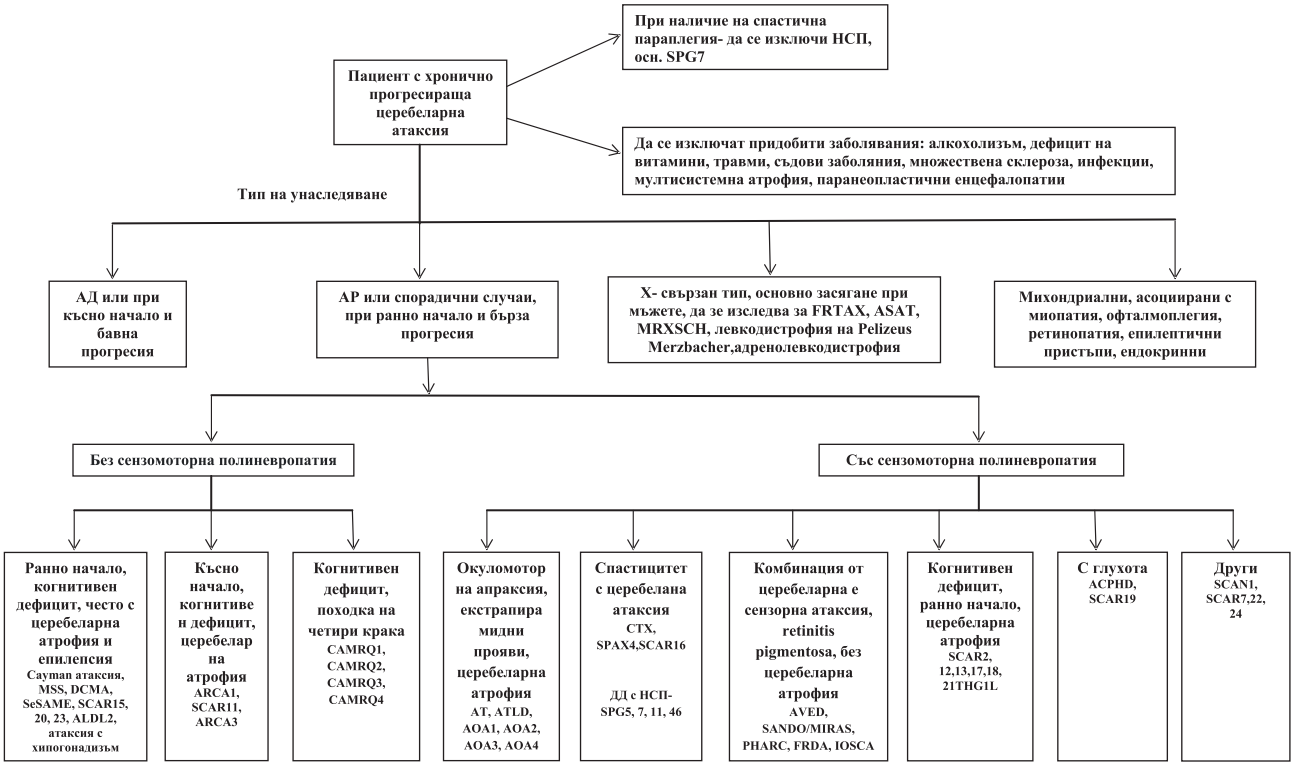
Заболяване	Ген	OMIM	Начало	Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания
Церебротендинозна ксантоматоза (CTX)	CYP27A1	213700	Детска възраст	Деменция, парези, сухожилни ксантоми, атеросклероза, катаракти, повишени нива на cholestanol, МР данни за церебеларна атрофия, церебеларна и церебрална левкоенцефалопатия
Атаксия с дефицит на витамин Д (AVED)	TTPA	277460	Юношеска възраст	Retinitis pigmentosa, титубация на главата, ниски серумни нива на витамин Е, МР данни за атрофия на гръбначния мозък, липса на малкомозъчна атрофия
Болест на Friedreich (FRDA)	FXN	229300	Детска-юношеска възраст	Пирамидни белези в положителен рефлекс на Babinski, сколиоза, хипертрофична кардиомиопатия, сетивна аксонна невропатия, МР данни за атрофия на гръбначния мозък, липса на малкомозъчна атрофия
АР спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	SACS	270550	Неонатална или детска възраст	Спастична парапарeза, pes cavus, МР данни за церебеларна атрофия, линеарни хипоинтензни лезии на T2 в pons
Спиноцеребеларна атаксия с аксонна невропатия 1 (SCAN1)	TDP1	607250	Юношеска възраст	Периферна аксонна сензомоторна полиневропатия, дистална мускулна атрофия, хиперхолестеролемия, МР данни за церебеларна атрофия
Cayman атаксия	ATCAY	601238	Неонатално	Изоставане в психомоторното развитие, хипотония, страбизам, МР данни за церебеларна хипоплазия
Сензорна атаксия, невропатия, дизартрия и офталмоплегия (SANDO) и митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS/SCAE)	POLG1	607459	Зряла възраст Детска или юношеска възраст	SANDO- сензорна атаксия, офталмопарeза, миоклонус, птоза, МР данни за церебеларна атрофия, лезии в бялото мозъчно MIRAS- церебеларна и сензорна атаксия, епилепсия, мигрена, миоклонус, МР лезии в балото мозъчно вещества на малкия мозък и thalamus
Desequilibrium syndrome, Церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1)	VLDLR	224050	Неонатално	Непрогресираща церебеларна атаксия, умствено изоставане, хипотония, страбизъм, походка на четири крака, МР данни за хипоплазия на долната част на cerebellum, пахигирия
Церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 2 (CAMRQ2)	WDR81	610185	Неонатално	Походка на четири крака, когнитивен дефицит, МР данни за хипоплазия на малкия мозък и corpus callosum
CAMRQ3	CA8	613227	Неонатално	Леко умствено изоставане, походка на четири крака, МР данни за церебеларна атрофия и лезии в бялото мозъчно вещество
CAMRQ4	ATP8A2	615268	Неонатално	Когнитивен дефицит, походка на четири крака, МР данни за церебеларна атрофия
Спиноцеребеларна атаксия с начало в ранна детска възраст (IOSCA/MTDPS7)	C10orf2	271245	Неонатално	Атетоза, хипотония, оптична атрофия, офталмоплегия, начален слух, епилепсия, хипогонадизъм, чернодробно засягане, МР данни за умерена атрофия на мозъчния ствол и cerebellum
Синдром Marinesco-Sjogren (MSS)	SIL1	248800	Детска възраст	Катаракти, умствено изоставане, миопатия, нисък ръст, МР данни за церебеларна атрофия
Дилатативна кардиомиопатия с атаксия (DCMA/MGCA5)	DNAJC19	610198	Неонатално	Дилатативна кардиомиопатия, непрегресираща церебеларна атаксия, умствено изоставане, дисгенезия на тестисите, анемия, повишен уринна 3-methylglutaconate acid, infantile onset
АР церебеларна атаксия 1 (ARCA1)	SYNE1	612016	Зряла възраст	Чиста церебеларна атаксия, когнитивен дефицит, пирамидни белези, МР данни за церебеларна атрофия
ARCA2	ADCK3 (CABC1)	612780	Детска възраст	Намалена толерантност при физически натоварвания, епилепсия, миоклонус, когнитивен дефицит, МР данни за церебеларна атрофия, глиозни фокуси
ARCA3	ANO10	613728	Юношеска или зряла възраст	Когнитивен дефицит, нистагъм надолу, МР данни за церебеларна атрофия
Пристъпи, глухота, атаксия, умствено изоставане, електролитен дисбаланс (SeSAME)	KCNJ10	612780	Неонатално	Епилепсия, намален слух, умствено изоставане, тубулопатия, електролитен дисбаланс, МР без церебеларна атрофия
Комбинирана церебеларна и периферннервна атаксия, глухота и захарен диабет (ACPHD)	DNAJC3	616192	От детска до зряла възраст	Захарен диабет, засягане на централния двигателен неврон, глухота, МР данни за генерализирана супра- и нфратенториална атрофия
Атаксия с хипогонадизъм	RNF216	212840	От детска до зряла възраст	Хипогонадотропен хипогонадизъм, деменция, хорея, МР данни за церебрална и церебеларна атрофия
Спастична атаксия 4 (SPAX4)	MTPAP	613672	Детска възраст	Спастична парапарези, оптична атрофия, когнитивен дефицит
PHARC	ABHD12	612674	Юношеска възраст	Сензомоторна полиневропатия, катаракти, намален слух, МР данни за вариабилна церебеларна атрофия
Спиноцеребеларна атакси- АР (SCAR11)	SYT14	614229	Зряла възраст	Изоставане в психомоторното развитие, МР данни за церебеларна атрофия
SCAR13	GRM1	614831	Неонатално	Когнитивен дефицит, пирамидни белези, нисък ръст, епилептични пристъпи, МР данни за церебеларна атрофия

Заболяване	Ген	OMIM	Начало	Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания
Salih атаксия/SCAR15	KIAA0226	615705	Детска възраст	Епилепсия, умствено изоставане, МР данни за липса на церебеларна атрофия
SCAR7	TPP1	609270	Детска възраст	Пирамидни белези, засягане на задните стълбци на гр. Мозък, тремор, МР данни за церебеларна и понтинна атрофия
SCAR18	GRID2	616204	Неонатално	Изоставане в психомоторното развитие, ретинална дистрофия, МР данни за церебеларна атрофия
SCAR16	STUB1	615768	Вариабилна	Пирамидни белези, невропатия, хипогонадизам, МР данни за церебеларна атрофия
SCAR12	WWOX	614322	Неонатална до детска възраст	Епилепсия с ГТКП, умствено изоставане, спастицитет, МР данни за церебрална и церебеларна атрофия
SCAR20	SNX14	616354	Неонатално	Умствено изоставане, намален слух, макроцефалия, дисморфизъм, МР данни за церебеларна атрофия
SCAR17	CWF19L1	616127	Неонатално	Умствено изоставане, МР данни за церебеларна хипоплазия
LIKNS/SCAR19	SLC9A1	616291	Детска възраст	Глухота, МР данни за вермисна атрофия
SCAR2	PMPCA	213200	Неонатално	Не прогресираща церебеларна атаксия, когнитивен дефицит, нисък ръст, МР данни за церевеларна атрофия
SCAR21	SCYL1	616719	Детска възраст	Чернодробна недостатъчност, периферна невропатия, лек когнитивен дефицит, МР данни с церебеларна атрофия, изтъняване на n. opticus
SCAR22	VWA3B	616948	Зряла възраст	Когнитивен дефицит, пирамидни белези, МР данни за церебеларна атрофия и тънък corpus callosum
SCAR23	TDP2	616949	Детска възраст	Тонични пристъпи, когнитивен дефицит, дисморфизъм
SCAR24	UBA5	617133	Детска възраст	Катаракти, периферна невропатия, МР данни за церебеларна атрофия
Церебеларна атаксия с умствено изоставане	THG1L	-	Детска възраст	Изоставане в психомоторното развитие, пирамидни белези, МР данни за вермисна хипоплазия

Таблица 2. Други АР заболявания с водеща атаксия, влизащи в диференциалната диагнози на АР НМА (7).

Заболяване	Ген	OMIM	Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания
Абеталипопротеинемия	MTTP	200100	Нарушена чревна резорбция на мазнини, хиперхолестеролемия, хипотриглицеридемия, акантоцитоза, Friedreich-подобна атаксия, неонатално начало, липса на церебеларна атрофия на МРТ
Nieman Pick mun C	NPC1 NPC2	257220 607625	Вертикална супрануклеарна офталмоплегияр атаксия, хепато-, спленомегалия, вариабилна възраст на начало, церебеларна и церебрална атрофия и лезии в бялото мозъчно вещество на МРТ
Болест на Refsum	PAHX	266500	Retinitis pigmentosa, полиневропатия, атаксия, хиперпротеинорахия, аносмия, намален слух, ихтиоза, начало в юношеска възраст, повишена фитанова киселина в серума, без МР данни за церебеларна атрофия
Късна форма на GM2 ганглиозидоза (Tay-Sachs, Sandhoff)	HEXA HEXB	272800 268800	Атаксия, дизартрия, когнитивен дефицит, екстрапирамидни прояви, зряла възраст на начало, МР данни за церебеларна атрофия
SPARCA1/алелен на SCA5	SPTBN2	615386	Атаксия, когнитивен дефицит, окуломоторни нарушения, начало в ранна детска възраст, церебеларна атрофия
SPAX5/алелен на SCA28	AFG3L2	614487	Атаксия, спастицитет, окуломоторна апраксия, миоклонична епилепсия, невропатия, дистония, оптична атрофия, начало в детска възраст, МР данни за церебеларна атрофия
Boucher-Neuhauser/ Синдрам на Gordon Holmes	PNPLA6	215470	Атаксия, хипогонадотропен хипогонадизъм, хореоретинална дистрофия, оживени СР, начало в детска възраст, МР данни за церебеларна и понтинна атрофия
Синдром на Gillespie / алелен на SCA15/29	ITPR1	206700	Непрогресираща церебеларна атаксия, хипоплазия на ириса, когнитивен дефицит, неонатално начало МР данни за прогресираща церебеларна атрофия
SPAX2/SPG58	KIF1C	611302	Спастична парапареза, церебеларна атаксия, начало в детска или юношеска възраст, МР данни за лезии в бялото мозъчно вещество на capsula interna
SPG7	SPG7	607259	Спастицитет, пирамидни белези, атаксия, оптично невропатия, птозис, начало в юношеска или зряла възраст, МР данни за церебеларна атрофия
SPG5	CYP7B1	270800	Спастицитет, церебеларна и сензорна атаксия, начало в детска или юношеска възраст, МР данни за лезии в бялоно мозъчно вещество
SPG11	KIAA1840	604360	Спастицитет, атаксия, когнитивен дефицит, сензомоторна полиневропатия, начало в детска или юношеска възраст, МР данни за тънък corpus callosum и лезии в шийния миелон
SPG46	GBA2	614409	Церебеларна атаксия, спастична дизартрия, лек когнитивен дефицит, глухота, катаракти, начало в детска възраст, МР данни за церебеларна атрофия и тънък corpus callosum
Вродено нарушение на гликозилирането mun 1A	PMM2	212065	Изоставане в психомоторното развитие аксиална хипотония, абнормни очни движения периферна невропатия, конгенитално начало, МР данни за церебеларна хипоплазия

Заболяване	Ген	OMIM	Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания
LBSL	DARS2	611105	Церебеларна атаксия, тремор, спастицитет, задностълбцова атаксия, аксонна невропатия, началоот детска до зряла възраст, МР данни за лезии в бялото мозъчно вещество, мозъчния ствол и гръбначния мозък
Дефицит на митохондриален комплекс IV	COX20	220110	Церебеларна атаксия, дистония, сензорна аксонна невропатия, начало в детска или юношеска възраст, МР данни за церебеларна атрофия
Ацерулоплазминемия	CP	604290	Диабет, деменция, церебеларна атаксия, дегенерация на ретината, късно начало, МР данни за хипоинтензни лезии в thalamus, базални ганглии и nucleus dentatus
Невродегенерация с натрупване на желязо тип 2А и 2В	PLA2G6	256600	Церебеларна атаксия, изоставане в психомоторното развитие, психични прояви, аксонна сензомоторна полиневропатия, начало от ранна детска да юношеска възраст, МР данни за церебеларна атрофия и натрупване на желязо globus pallidus
Синдром на Poretti-Botshauser	LAMA1	615960	Непрогресираща атаксия, изоставане в психомоторното развитие, начало в ранна детска възраст, МР данни за церебеларна дисплазия с кистм.
Задностълбцова атаксия с retinitis pigmentosa	FLVCR1	609033	Дегенерация на задните стълбци, retinitis pigmentosa, Начало в детска възраст, МР данни за сигнални абнормности в шийния миелон
Невронални цероид липофусцинози	CLN5 CLN6	256731 601780	Изоставане в психомоторното развитие, епилептични пристъпи, зрителни нарушения, начало в детска или юношеска възраст, МР данни за церебрална или церебеларна атрофия
Синдром на натрупване на сиалова киселина	SLC17A5	604369 269920	Хипотония, церебеларна атаксия, умствено изоставане, начало от неонатална до зряла възраст, МР данни за церебеларна атрофия и демиелинизация
Синдром на Joubert	AHI1, ARL13B, CC2D2A		Атаксия, хипотония, неонатални дихателни нарушения, умствено изоставане, нефронофтизис, конгенитално начало, МР данни за агенезия на церебеларния vermis
Болест на Hartnup	SLC6A19	234500	Пелагра, церебеларна атаксия, психоза, аминоацидурия, ранно начало
Детска атаксия с хипомиелинизация на централното нервна система	eIF2B	603896	Церебеларна атаксия със спастицитет, бърза прогресия след травма на главата или фебрилитет, начало от ранна детска до зряла възраст, МР данни левкоенцефалопатия
L-2-Хидроксиглутарова ацидурия	L2HGDH	236792	Изоставане в психомоторното развитие, епилепсия, макроцефалия, церебеларна атаксия, начало в ранна детска възраст, МР данни за подкорова левкоенцефалопатия и церебеларна атрофия
GOSR2-свързана миоклонични епилепсия	GOSR2	614018	Атаксия, миоклонична епилепсия, повишена креатин киназа, начало в ранна детска възраст, МР данни за церебеларна и церебрална атрофия
Тремор-атаксия с централна хипомиелинизация	POLR3A	607694	Тремор, церебеларна атаксия, когнитивен упадък, засягане на централния двигателен неврон, начало в детска възраст, МР данни хипомиелинизация, церебеларна атрофия и тънък corpus callosum
Рецесивен синдром на Behr	OPA1	210000	Оптична атрофия, периферна невропатия, гастроинтестинални симптоми, начало в ранна детска или детска възраст, МР данни за церебеларна атрофия



Фигура 1. Диагностичен алгоритъм за АР НМА (7)

ЛИТЕРАТУРА

1. Никоевски, Н. Проблеми на церебеларните дегенеративни заболявания у възрастните, нозоология, класификация, клиника и обуславящите ги (опорни) изследвания. Дисертация за присъждане на научната степен „Доктор на медицинските науки“, 1998.
2. Amouri, R., Moreira, M.C., Zouari, M., El, Euch, G., Barhoumi, C., Kefi, M., Belal, S., Koenig, M., Hentati, F. Aprataxin gene mutations in Tunisian families. Neurology, 2004, 63, 928-929.
3. Anheim, M., Monga, B., Fleury, M., Charles, P., Barbot, C., Salih, M., Delaunoy, JP., Fritsch, M., Arning, L., Synofzik, M., Schöls, L., Sequeiros, J.P., Goizet, C., Marelli, C., Le Ber, I., Koht, J., Gazulla, J., De Bleecker, J., Mukhtar, M., Drouot, N., Ali-Pacha, L., Benhassine, T., Chbicheb, M., M'Zahem, A., Hamri, A., Chabrol, B., Pouget, J., Murphy, R., Watanabe, M., Coutinho, P., Tazir, M., Durr, A., Brice, A., Tranchant, C., Koenig, M. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. Brain, 2009,132, 2688-2698.
4. Anheim, M., Tranchant, C., Koenig, M. The Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias. N Engl J Med, 2012, 366, 7, 636-646.
5. Azmanov, D.N., Chamova, T., Tankard, R., Gelev, V., Bynevelt, M., Florez, L., Tzoneva, D., Zlatareva, D., Guergueltcheva, V., Bahlo, M., Tournev, I., Kalaydjieva, L. Challenges of diagnostic exome sequencing in an inbred founder population. Mol Genet Genomic Med, 2013, 1, 2, 71-76.
6. Babcock, M., de Silva, D., Oaks, R., Davis-Kaplan, S,. Jiralerspong, S., Montermini, L., Pandolfo, M., Kaplan, J. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. Science, 1997, 276, 5319, 1709-1712.
7. Beaudin, M., Klein, C.J., Rouleau, GA., Dupré, N. Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification. Cerebellum Ataxias, 2017, 4, 1-12.
8. Boder, E., Sedgwick, R.P. Ataxia-telangiectasia; a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection, Pediatrics, 1958, 21, 4, 526–554.
9. Bürk, K., Friedreich Ataxia: current status and future prospects. Cerebellum Ataxias, 2017, 4, 12-19.
10. Chamova, T., Florez, L., Guergueltcheva, V., Raycheva, M., Kaneva, R., Lochmüller, H., Kalaydjieva, L., Tournev, I. ANO10 c.1150_1151del is a founder mutation causing autosomal recessive cerebellar ataxia in Roma/Gypsies. J of Neurol, 2012, 259, 5, 906-911.
11. Date, H., Onodera, O., Tanaka, H., Iwabuchi, K., Uekawa, K., Igarashi, S., Koike, R., Hiroi, T., Yuasa, T., Awaya, Y., Sakai, T., Takahashi, T., Nagatomo, H., Sekijima, Y., Kawachi, I., Takiyama, Y., Nishizawa M,, Fukuhara, N., Saito, K., Sugano, S., Tsuji, S. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. Nat Genet, 2001, 29, 2, 184-188.
12. Di Donato, S., Gellera, C., Mariotti, C. The complex clinical and genetic classifi cation of inherited ataxias–II: autosomal recessive ataxias. Neurol Sci, 2001, 22, 219-228.
13. Ferraguti, F., Crepaldi, L., Nicoletti, F. Metabotropic glutamate 1 receptor: Current concepts and perspectives.Pharmacol. Rev, 2008, 60, 536-581.
14. Greenfield, J.G. The Spinocerebellar Degenerations. Oxford: Blackwell, 1954.
15. Guergueltcheva, V., Azmanov, D., Angelicheva, D., Smith, K., Chamova, T., Florez, L., Bynevelt, M., Nguyen, T., Cherninkova, S., Bojinova, V., Kaprelyan, A., Angelova, L., Morar, B., Chandler, D., Kaneva, R., Bahlo, M., Tournev, I., Kalaydjieva, L. Autosomal-Recessive Congenital Cerebellar Ataxia Is Caused by Mutations in Metabotropic Glutamate Receptor 1, The Am J of Hum Gen, 2012, 91, 3, 553-564.
16. Harding, A. Friedreich’s ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. Brain, 1981, 104, 589-620.
17. Harding, A.E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. Lancet, 1983, 1, 1151–1155.
18. Lakin, N.D., Weber, P., Stankovic, T., Rottinghaus, S.T., Taylor, A.M., Jackson, SP. Analysis of the ATM protein in wild-type and ataxia telangiectasia cells. Oncogene, 1996, 13, 12, 2707-2716.
19. Lavin, M.F., Shiloh, Y. The genetic defect in ataxia-telangiectasia. Annu Rev Immunol, 1997, 15, 177-202.
20. Le Ber, I., Bouslam, N., Rivaud-Péchoux, S., Guimarães, J., Benomar, A., Chamayou, C., Goizet, C., Moreira, M.C., Klur, S., Yahyaoui, M., Agid, Y., Koenig, M., Stevanin, G., Brice, A., Dürr, A. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. Brain, 2004, 127, 759-767.
21. Lohmann, E., Krüger, S., Hauser, A.K., Hanagasi, H., Guven, G., Erginel-Unaltuna, N., Biskup, S., Gasser, T. Clinical variability in ataxia-telangiectasia. J Neurol, 2015, 262, 7,1724-1727.
22. Nanetti, L., Cavalieri, S., Pensato, V., Erbetta, A., Pareyson, D., Panzeri, M., Zorzi, G., Antozzi, C., Moroni, I., Gellera, C., Brusco, A., Mariotti, C. SETX mutations are a frequent genetic cause of juvenile and adult onset cerebellar ataxia with neuropathy and elevated serum alpha-fetoprotein. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8, 123.
23. Peyronnard, J.M., Lapointe, L., Bouchard, J.P., Lamontagne, A., Lemieux, B., Barbeau, A. Nerve conduction studies and electromyography in Friedreich's ataxia. Can J Neurol Sci, 1976, 3, 4, 313-317.
24. Radisky, D.C., Babcock, M.C., Kaplan, J. The yeast frataxin homologue mediates mitochondrial iron efflux. Evidence for a mitochondrial iron cycle. J Biol Chem, 1999, 274, 8, 4497-4499.
25. Renaud, M., Tranchant, C., Martin, J.V.T., Mochel, F., Synofzik, M., van de Warrenburg, B., Pandolfo, M., Koenig, M., Kolb, S.A., Anheim, M. RADIAL Working Group. A recessive ataxia diagnosis algorithm for the next generation sequencing era. Ann Neurol, 2017, 82, 6, 892-899.
26. Rothblum-Oviatt, C., Wright, J., Lefton-Greif, M.A., McGrath-Morrow, S.A., Crawford, T.O., Lederman, H.M. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11, 1, 159.
27. Ruano, L., Melo, C., Silva, M.C., Coutinho, P. Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. Neuroepidemiol, 2014, 42, 3, 174-183.
28. Santoro, L., De Michele, G., Perretti, A., Crisci, C., Cocozza, S., Cavalcanti, F., Ragno, M., Monticelli, A., Filla, A., Caruso, G. Relation between trinucleotide GAA repeat length and sensory neuropathy in Friedreich's ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999, 66, 1, 93-96.
29. Saunders-Pullman, R., Raymond, D., Stoessl, A.J., Hobson, D., Nakamura, K., Pullman, S., Lefton, D., Okun, M.S., Uitti, R., Sachdev, R., Stanley, K., San Luciano, M., Hagenah, J., Gatti, R., Ozelius, L.J., Bressman, SB. Variant ataxia-telangiectasia presenting as primary-appearing dystonia in Canadian Mennonites. Neurology, 2012, 78, 9, 649-657.
30. Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S.T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J.S., Kremer, B., Mariotti, C., Melegh, B., Pandolfo, M., Rakowicz, M., Ribai, P., Rola, R., Schöls, L., Szymanski, S., van de Warrenburg, B.P., Dürr, A., Klockgether, T., Fancellu, R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. Neurology, 2006, 66, 1717-1720.
31. Stankovic, T., Kidd, A.M., Sutcliffe, A., McGuire, G.M., Robinson, P., Weber, P., Bedenham, T., Bradwell, A.R., Easton, D.F., Lennox, G.G., Haites, N., Byrd, P.J., Taylor, A.M. ATM mutations and phenotypes in ataxia-telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. Am J Hum Genet, 1998, 62, 2, 334-345.
32. Sykora, P., Croteau, D.L., Bohr, V.A., Wilson, D.M. III. Aprataxin localizes to mitochondria and preserves mitochondrial function. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108, 7437-7442.
33. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich’s ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. J Neurochem, 2013, 126 Suppl 1, 11-20.
34. Verhagen, M.M., Abdo, W.F., Willemsen, M.A., Hogervorst, F.B., Smeets, D.F., Hiel, J.A., Brunt, E.R., van Rijn, M.A., Majoor Krakauer, D., Oldenburg, R.A., Broeks, A., Last, J.I., van't Veer, L.J., Tijssen, M.A., Dubois, A.M., Kremer, H.P., Weemaes, C.M., Taylor, A.M., van Deuren, M. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. Neurology, 2009, 73, 6, 430-437.
35. Vermeer, S., Hoischen, A., Meijer, R.P.P., Gilissen, C., Neveling, K., Wieskamp, N., Koenig, M., Drouot, N., Todorovic, S., Milic-Rasic, V., Lochmuller, H., Stevanin, G., Goizet, C., David, A., Durr, A., Brice, A.,

Kremer, B., van de Warrenburg, B.P.C., Schijvenaars, M.V.A.P., Heister, A., Kwint, M., Arts, P., van der Wijst, J.,Veltman, J., Kamsteeg, E.J., Scheffer, H., Knoers, N. Targeted Next-Generation Sequencing of a 12.5 Mb Homozygous Region Reveals ANO10 Mutations in Patients with Autosomal-Recessive Cerebellar Ataxia. The Am J of Hum Gen, 2010, 87, 12, 1-7.

36. Vermeer, S., van de Warrenburg, B.P., Willemsen, M.A., Cluitmans, M., Scheffer, H., Kremer, B.P., Knoers, N.V. Autosomal recessive cerebellar ataxias: the current state of affairs. J Med Genet, 2011, 48, 10, 651-659.

Адрес за кореспонденция:
д-р Теодора Чамова
Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска”,
бул. Георги Софийски 1.
e-mail: teodoratch@abv.bg

ОСТРИ ЕНЦЕФАЛОПАТИИ, АСОЦИИРАНИ С ВИРУСНИ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ - КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ

Иван Иванов[1,2], Венета Божинова[3,4], Мариана Стойчева-Вътригова[2,5], Лилия Пекова-Върбанова[6], Иван Литвиненко[4,7]

[1] Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет-Пловдив,
[2] УМБАЛ „Св. Георги”, Пловдив,
[3] УМБАЛНП „Св. Наум”, София
[4] Медицински университет-София,
[5] Катедра по инфекциозни болести и паразитология, Медицински университет - Пловдив,
[6] Катедра по хигиена, микробиология, инфекциозни болести и епидемиология, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора
[7] УСБАЛДБ „Проф. Иван Митев”, София

ACUTE VIRUS ASSOCIATED ENCEPHALOPATHIAS IN CHILDHOOD– CRITERIA FOR DIAGNOSTICS AND THERAPEUTIC ALGORYTHM

Ivan Ivanov[1,2], Veneta Bojinova[3,4], Mariana Stoicheva-Vartigova[2,5], Lilia Petkova-Varbanova[6], Ivan Litvinenko[4,7]

1 Chair of clinic of pediatrics and medical genetics, Medical University - Plovdiv
[2] University multiprofile hospital „Sv. Georgi”, Plovdiv
[3] University hospital of neurology and psychiatry „Sv. Naum”, Sofia
[4] Medical University, Sofia
[5] Chair of infectious diseases and parasitology, Medical University - Plovdiv
[6] Chair of hygiene, microbiology, infectious diseases and epidemiology, Medical faculty, Tracian university, Stara Zagora
[7] University specialized hospital for pediatrics „Prof. Ivan Mitev”, Sofia

ABSTRACT

Acute virus associated encephalopathias (AVAE) are diseases caused by virus infections /mainly, influenza A virus or human herpes simplex virus 6 (HHV-6)/, in cases where virus replication in the brain is not found and virus encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, autoimmune encephalitis and posterior reversible encephalopathy are excluded. The CNS symptoms are caused by inflammatory mediators as consequence to „cytokine storm”, metabolic disturbances or disbalance in excitatory and inhibitory neuronal systems. Diagnostic criteria of AVAE are: 1. Acute CNS symptomatics; 2. Development in the course of vius infection; 3. Lack of ierebrospinal fluid (CSF) pleocytosis; 4. Presence of CSF hyperproteinorachia and/or neuroimaging data for brain oedema; 5. Lack of other disease explaining the encephalopathy. Presented are the criteria for diagnostics and treatment of the different types of AVAE: acute necrotizing encephalopathy (ANE), Rey syndrome, Reye-related syndrome, Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome (HSES), Inherited metabolic disorders exacerbated from acute virus infection, Acute infantile encephalopathy, localized predominantly in the frontal lobs (AIEF), Hemiconvulsia-hemiplegia syndrome, Acute encephalopathy with refractory recurent partial seizures (AERRPS), and Clinically mild encephalitis/ encephalopathy with reversible lesions of splenium (MERS).

KEY WORDS: Acute virus associated encephalopathias, Acute necrotizing encephalopathy (ANE), Rey syndrome, Reye-related syndrome, Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome(HSES), Inherited metabolic disorders exacerbated from acute virus infection, Acute infantile encephalopathy, localized predominantly the frontal lobs (AIEF), Hemiconvulsia-hemiplegia syndrome, Acute encephalopathy with refractory recidived partial seizures (AERRPS), Clinically mild encephalitis/ encephalopathy with reversible lesions of splenium (MERS).

РЕЗЮМЕ

Острите енцефалопатии, асоциирани с вирусни инфекции (ОЕАВИ) са заболявания, предизвикани от вирусна инфекция /основно грипен вирус А, или човешкият херпес вирус (HHV-6)/, при които не се открива вирусна репликация в мозъка и са изключени менингит, вирусен енцефалит, остър дисеминиран енцефаломиелит, автоимунни енцефалити, задна обратима енцефалопатия и др. Симптомите от ЦНС се дължат на възпалителни медиатори вследствие „цитокинова буря”, метаболитни нарушения или на дисбаланс на ексцитаторните и инхибиторни невронални системи. Критериите за диагностициране на ОЕАВИ са: 1. Остра симптоматика от ЦНС; 2. Изява в хода на вирусна инфекция; 3. Липса на ликворна плеоцитоза; 4. Наличие на хиперпротеинорахия и/или образни данни за мозъчен оток; 5.Липса на друго заболяване, обясняващо енцефалопатията. Представени са критериите за диагностициране и терапия на различни видове ОЕАВИ: Остра некротизираща енцефалопатия (ANE), Синдром „хеморагичен шок –енцефалопатия” (HSES), класически синдром на Reye (RS), Reye-подобен синдром

(RLS), вродени метаболитни заболявания обострени от остра вирусна инфекция, *Остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия* (AESD), Остра инфантилна енцефалопатия, засягаща предимно фронталните лобове (AIEF), Синдром „хемиконвулсия-хемиплегия", Остра енцефалопатия с рефрактерни рецидивиращи парциални пристъпи (AERRPS), и Клинично лек енцефалит/ енцефалопатия с обратими лезии на спленuума (MERS).

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Остри енцефалопатии, асоциирани с вирусни инфекции (ОЕАВИ), Остра некротизираща енцефалопатия (ANE), Синдром на Reye (RS), Reye-подобен синдром (RLS), Синдром „хеморагичен шок –енцефалопатия" (HSES), Вродени метаболитни заболявания, обострени от остра вирусна инфекция, Остра инфантилна енцефалопатия, засягаща предимно фронталните лобове (AIEF), Синдром „хемиконвулсия-хемиплегия", Остра енцефалопатия с рефрактерни рецидивиращи парциални пристъпи (AERRPS), Клинично лек енцефалит/енцефалопатия с обратими лезии на спленuума (MERS).

Острите енцефалопатии, асоциирани с вирусни инфекции (ОЕАВИ) са заболявания, предизвикани от вирусна инфекция, при които не се открива вирусна репликация в мозъка и са изключени менингит, вирусен енцефалит, остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM), автоимунни енцефалити, задна обратима енцефалопатия и др. Симптомите от ЦНС се дължат на възпалителни медиатори, метаболитни нарушения или нарушения в баланса на ексцитаторните и инхибиторни невронални системи (21,29). Описани са в Япония през 1995 г. по време на грипна епидемия (9,17,20,21,29), а впоследствие и в други страни (6,15,16, 18, 36,40).

Критериите за ОЕАВИ са: 1. Остра симптоматика от ЦНС; 2. Изява в хода на вирусна инфекция; 3. Липса на ликворна плеоцитоза; 4. Наличие на хиперпротеинорахия и/или образни данни за мозъчен оток; 5. Липса на друго заболяване, обясняващо енцефалопатията. ОЕАВИ се класифицират (10, 21) като: 1. Класически с-м на Reye (RS); 2. Вродени метаболитни заболявания, провокирани или обострени от остра вирусна инфекция; 3. Reye-подобен с-м (RLS); 4. С-м „хеморагичен шок – енцефалопатия" (HSES); 5. Остра некротизираща енцефалопатия (ANE); 6. С-м „хемиконвулсия-хемиплегия"; 7. Остра инфантилна енцефалопатия, засягаща предимно фронталните лобове (AESD); 8. Остра енцефалопатия с рефрактерни рецидивиращи парциални пристъпи (AERRPS); 9. Клинично лек енцефалит/ енцефалопатия с обратими лезии на спленuума (MERS).

ОЕАВИ са относително редки заболявания. Неврологични симптоми за ОЕАВИ са установявени при 6,0% от хоспитализираните деца поради съмнение за грип в европейски болници по време на пандемията от грип А H1N1 през 2009/2010 (35), а с „мозъчен оток" са 4% от изследваните за грип деца у нас през 2011-2012 г. (2). Най-често са в кърмаческата и ранна детска възраст (средна възраст 4 г.) (10), но са описани и у възрастни (3,9).

Честотата на различните ОЕАВИ при 983 случая за три години (2007-2010) в Япония е представена на **Табл. 1**. (10). Включени са и лимбичен енцефалит и задна обратима енцефалопатия, поради остро начало с промени в съзнанието след предшестваща инфекция при липса на добре дефинирано мозъчно възпаление, както и некласифицирани случаи с леки енцефалопатии с нормална КТ или МРТ, или припокриващи се синдроми (MERS, AESD и др.) (10). Възрастовото начало при отделните синдроми е характерно: AESD средно на 1,7г., последван от ANE - средно на 3,3г. и MERSоколо 5,6 г. и в училищна възраст) (10).

Табл. 1 Честота на отделните синдроми с ОЕАВИ в Япония за 3 г. (10)

Синдром на остра енцефалопатия	Съкращение	Честота	Прогноза
Остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия	AESD	28.7%	Чести последици, ниска смъртност
Клинично лек енцефалит/ енцефалопатия с обратими лезии на спленuума	MERS	15.6%	Без последици, ниска смъртност
Остра некротизираща енцефалопатия	ANE	4.0%	Висока смъртност
Синдром с хеморагичен шок и енцефалопатия	HSES	2.0%	Висока смъртност
Лимбичен енцефалит	LE	1.5%	
Reye-подобен с-м	RLS	0.7%	Смъртност или последици в 30%
Остър енцефалит с рефрактерни повтарящи се парциални пристъпи	AERPRS	0.6%	
Reye синдром	RS	0.4%	
Задна обратима енцефалопатия	PRES	0.4%	
Други с-ми		1.3%	
Некласифицирани		**43.8%**	

Етиология на ОЕАВИ. Грипният вирус е водеща причина за ОЕАВИ във всички проучвания (2,17,18,19,21,38), вкл. при 59% от 82 деца с подозирана грип-асоциирана енцефалопатия в Япония (38) и при 66% от 70 деца с подозиран грип у нас (2). Честотата на отделните причинители на ОЕАВИ, установени в Япония в периода 2007-2010 г., и най-често срещаните синдроми са следните (10):

1. грипен вирус - 26.6% - среща се във всички възрасти; предизвиква предимно AESD, ANE и MERS
2. човешки херпес-вирус 6 (HHV-6) - 17.0%. - предизвиква ОЕАВИ предимно при кърмачета, най-често AESD. Не предизвиква MERS.
3. rotavirus - 4.0%
4. респираторно-синцитиален вирус (RSV) - 1.7%
5. други вируси (паротитен, аденовирус, HHV-7, HSV, норовирус, EBV, VZV, морбилозен вирус) - под 1%
6. Escherichia coli и Salmonella -1.6%
7. Mycoplasma pneumoniae - 0.9%
8. Комбинирани инфекции - HHV-6 и RSV, или ротавирус и Campylobacter jejuni или E. coli - 0.5%
9. Неидентифициран патоген - 40.8%

ANE и MERS се асоциират силно с грип, докато AESD – с HHV-6 (10).

Патагенезата на ОЕАВИ е по 3 основни механизма- „цитокинова буря", метаболитно нарушение и ексцитотоксичност (**Табл. 2**) (21). ОЕАВИ вследствие *„цитокинова буря"* протичат най-тежко и с най-лоша прогноза, наблюдават се главно при тежки случаи на грип с остра енцефалопатия (23,29), когато серумната и ликворната концентрация на възпалителните цитокини като TN-Галфа и IL-6 е абнормно висока (21), а плазминогена увеличава фибринолизата, съдовата проницаемост и миграцията на инфламаторни клетки към лезията (21). При групата ОЕАВИ с „цитокинова буря" освен мозъка се увреждат и черния дроб, бъбреците, сърцето, скелетните мускули, кръвните клетки и кръвоносните съдове, поради което клиничните синдроми са енцефалопатия,

системен възпалителен отговор, мултиорганна недостатъчност, синдром на дисеминирана интравазална коагулопатия (ДИК) и хемофагоцитен синдром (21).

Табл. 2. Патогенетична класификация на ОЕАВИ (21)

Основен патогенетичен синдром	„Цитокинова буря“	Метаболитно нарушение	Ексцитотоксичност
Синдроми и болести	Reye-подобен с-м Остра некротизираща енцефалопатия Хеморагичен шок-енцефалопатия	Класически Reye синдром Вродени метаболитни болести	Остра енцефалопатия с фебрилен конвулсивен епилептичен статус
Локализация и вид на мозъчния едем	Дифузен	Дифузен	Локализиран
Чернодробна дисфункция	Лека до тежка	Лека до тежка	Липсва или лека
ДИК синдром, мултиорганна недостатъчност	Често	Рядко	Рядко
Смъртност	Висока	Умерена	Ниска
Рискови фактори	НСПВ	Салицилати	Теофилин

1. Остра некротизираща енцефалопатия (ANE) е най-често описваната по света ОЕАВИ (20,26). Средната възраст на пациентите с ANE е 3,3г (10). Предшестващата инфекция е грип тип А (41,0%), или HHV-6 (20,5%) (10), в единични случаи при парагрип, варицела (26), coxackie A9, ротавирус (20), Mycoplasma pneumoniae и ДТК ваксинация с пълноклетъчна пертусисна ваксина (26). Грипен вирус се открива чрез PCR в ликвор само при 10% от децата с грип-асоциирана енцефалопатия (18). *Патогенетично* ANE се намира на кръстопътя между инфекцията, възпалителния отговор, метаболизма и генетиката (26). Според хипотезата за цитокиновата буря IL-6 и TNF алфа увреждат ендотела и подлежащите клетки. Генетична предразположеност е налице при фамилни или рецидивиращи случаи и мутация в гена RANBP2 (11,26,32). *Патоанатомично* се установява мозъчен оток, обширна коагулационна некроза симетрично в таламусите, путаменте, дълбокото бяло вещество на главния и малкия мозък, в тегментума на мозъчния ствол; налице са и петехиални хеморагии (2,15,20,31). Характерно е нарушаването на кръвно-ликворната бариера при липса на възпалителна инфилтрация на менингите и вирус в ЦНС (26). При 61% от случаите се открива чернодробна стеатоза. (20). *Клинични прояви на ANE* започват 1-3 дни от началото на вирусната инфекция (20,26,) (**Табл. 3**) с фебрилитет (12,20), с бързо влошаване на неврологичния статус, възможен делир, генерализирани тонично-клонични припадъци (ГТКП), последващ сопор и кома в първите 24 часа (20,28). Липсват менингеален синдром и фокална неврологична симптоматика. Възможни са хематинови повръщания и диария, артериална хипотония. При преживелите пациенти възстановяване на съзнанието настъпва между 6 и 10 дни, но неврологичната симптоматика се подобрява бавно и най-често непълно (20).

Изследвания: Невроизобразяващите изследвания (КТ или МРТ) при всички пациенти до 12-ия час от настъпване на комата разкриват мозъчен оток и симетрични лезии в таламусите - хиподенсни при КТ, а при МРТ - хипоинтенсни на Т1 и хиперинтензни на Т2, или хиперинтенсни на Т1 и Т2 при хеморагии (6,20). При дифузионната МРТ (DWI) има ламинарни промени поради вазогенен, цитотоксичен едем, централни хеморагии и некроза (26, 36), а при магнитно-резонансната спектроскопия лактатът е увеличен (33,36). Описани са и хиперинтензни на Т2 лезии в задното краче на вътрешната капсула (100%), лентикуларното ядро, перивентрикуларното бяло вещество (68%), в продълговатия мозък (71%), понса и мезенцефалона (73%) (20). Остатъчните промени са мозъчна атрофия, малки таламични кисти или калцификати (20). *Лабораторни данни* (20,21): Увеличени са СУЕ (при 42%), CRP (76%), серумните трансаминази, лактатдехидрогеназа (87%), креатинкиназа (48%), урея (90%), креатинин (16%), амоняк (6%) и билирубин (3%). Установяват се метаболитна ацидоза (88%), повишен кръвен лактат (19%) и пируват (38%) (20). При тежките случаи се открива тромбоцитопения (в 50%), удължено протромбиново или парциално тромбопластиново време (38%), намален фибриноген (54%) и увеличени ФДП (57%), но не до степен на ДИК синдром. Биохимичните отклонения прогресират през първите три дни, а пълно нормализиране настъпва за 3 до 5 седмици. *Ликворът* е с хиперпротеинорахията (78%) и увеличения миелин-базичен протеин (МВР) – 83%, без плеоцитоза, с възможна ксантохромия, а лактат и пируват са нормални. ЕЕГ показва дифузна бавновълнова активност 1-6хц в острия стадий, а пароксизмалната активност зачестява след седмици (20). *Слуховите евокирани потенциали* са потиснати или липсващи в 86% (20).

Табл.3. Клинични прояви на остра некротизираща енцефалопатия (ANE) (20)

Симптоми:	Честота (%)
Продроми:	
Остра респираторна инфекция	97
Фебрилитет	88
Симптоми:	
Кома	100
Гърчове	97
Хиперпирексия	83
Хипервентилация	90
Шок	36
Декортикация/децеребрация	87
Миоза	78
Бавна зенична реакция на светлина	22
Оток на папилите	38
Сухожилна хиперрефлексия	67
Симптом на Бабински	52
Хепатомегалия	46
Диария	45

Диагностичните критерии за остра некротизираща енцефалопатия (ANE) включват (10): 1. Остра енцефалопатия 1-3 дни след началото на фебрилно заболяване, задължителен критерий е **кома**, подкрепящ критерий – гърчове; 2. Симетрични мултифокални лезии при образните изследвания със задължителна локализация – в двата таламуса и подкрепяща локализация – в перивентрикуларното бяло вещество, capsula interna, putamen, мозъчен ствол (мезенцефален тегментум), продълговатия мозък; 3. Липса на ликворна плеоцитоза, често има хиперпротеинорахия. 4. Увеличени серумни трансаминази в различна степен, нормален амоняк в серум; 5. Изключване на други заболявания – инфекциозни, метаболитни, токсични, автоимунни. *Генетични фактори при ANE*. При фамилни или рецидивиращи случаи с ANE е установено автозомно-до-

минантно унаследяване на точкова мутация в гена *RANBP2* (Ran-binding protein 2), която води до нарушена митохондриална функция или нарушена сигнална трансдукция на IL-6 и TNF alfa (26). Индивидите с мутация в *RANBP2* имат 40% вероятност да развият ANE през живота си, а деца, преживели ANE имат 50% вероятност от рецидив. ***Диференциална диагноза на ANE най-често включва:***

- други ОЕАВИ: *Синдром на Reye:* При ANE липсва хиперамониемия и хипогликемия, чести са хиперпротеинорахията и диарията, а при Reye синдром липсват симетричните мозъчни лезии, които се появяват рано по време на комата при ANE (20); *Хеморагичен шок-енцефалопатия синдром (HSES)* протича също с кома, но с тежко мултиорганно увреждане. На КТ или МРТ се открива мозъчен оток и множество несиметрични хеморагични и нехеморагични инфаркти в мозъка(20).

- Острият дисеминиран енцефаломиелит (ADEM) се характеризира с фокален неврологичен дефицит, има ликворна плеоцитоза, а в МРТ лезиите са асиметрични (20,31). ***Острият хеморагичен левкоенцефалит*** е с много тежко протичане, фокална неврологична симптоматика, гърчове и асиметрични мозъчни лезии поради съдова некроза (20).

- Венозна тромбоза на vv. internae, v. magna Galleni или sinus rectus протича с подобни образни и клинични прояви, диагностицира се с венография при КТ или МРТ (20,37).

- Други заболявания с подобна на ANE клинична картина са: тежка бактериална или вирусна инфекция, фулминантен хепатит, токсичен шок, интоксикация, хемолитично-уремичен с-м, топлинен удар (20).

- Други заболявания с подобна на ANE с подобна образна находка са: Leigh синдром и други митохондриални болести, глутарова ацидемия, метилмалонова ацидемия, инфантилна стриатална некроза, енцефалопатия на Wernicke, въглеокисно отравяне, мозъчни васкулити, артериални или венозни инфаркти, аноксична енцефалопатия, черепно-мозъчна травма (20).

Прогнозата при ANE е лоша. Пълно възстановяване има в 12,8%, леки до умерени последици – 23,0%, тежки последици – 33,3%, и смърт – 28,2% (10). Описани са остатъчни спастична тетраплегия с ригидност (63%), тежко умствено изоставане (63%), епилепсия (24%), хемипареза (13%), дизартрия или скандирана реч, интенционен тремор и/или атаксия (13%) (20). Стволовите лезии са с лоша прогноза (27).

2. Синдромът „хеморагичен шок-енцефалопатия“ (HSES) е 2,0% от всички ОЕАВИ между 0 и 8 г. (средна възраст - 2,9г). Етиологично е свързан с грип, HHV-6, ротавирус, а патогенетично с „цитокинова буря” (21). HSES протича много тежко, често фатално, с изразена хеморагична диатеза вследствие ДИК синдром, хиповолемичен шок и мултиорганна дисфункция. Възможно е припокриване с Reye-подобен с-м (21). КТ и МРТ установяват оток на мозъчната кора или целия мозък, възможни са и асиметрични интракраниални хеморагии и хеморагични и нехеморагични мозъчни инфаркти (21). ***Диагностичните критерии за синдрома „хеморагичен шок-енцефалопатия“*** (21) са: 1. Начало в кърмаческа и ранна детска възраст (най-често 2–10 мес). 2. Остра енцефалопатия (апнея, гърчове, кома). 3. Фебрилитет (ректална температура поне 39°C). 4. Шок (АН <50 mmHg). 5. ДИК синдром (кървене от кожа, мукози, гастроинтестинален тракт, тромбоцитопения $<100.10^9$/l), удължено протромбиново време, удължено активирано парциално тромбопластиново време, намален фибриноген, наличие на фибрин-деградационни продукти). 6. Хепатална дисфункция (над трикратно увеличени трансаминази). 7. Нормален серумен амоняк. 8. Бъбречна дисфункция (азотемия, хипернатриемия, метаболитна ацидоза). 9. Изключване на подобни състояния (напр. септичен шок, с-м на токсичен шок, Reye синдром, хемолитико-уремичен синдром).

Ранната диагноза се основава на увеличените чернодробни ензими, креатинкиназа и рефрактерните артериална хипотензия и метаболитна ацидоза, некетотична хипогликемия (30). Няма ефикасно лечение на HSES. Цели се намаляване на мозъчния оток с осмотични диуретици и поддържане на адекватна циркулация с интравенозни вливания и вазоконстриктори (14,30). *Прогнозата* при HSES е лоша. Смъртността е между 35 и 82%, а тежки неврологични последици се установяват при 20-30%, пълно възстановяване - само при 10% (10).

3. ОЕАВИ вследствие метаболитно нарушение:

3.1. Класически синдром на Reye е преходно нарушение на множество митохондриални функции, провокирано от вирусна инфекция, включително варицела или салицилати, най-често между 5 и 10 годишна възраст. Специфични симптоми са хиперамониемия, хипогликемия, микровезикуларна мастна метаморфоза на хепатоцитите и деформация на митохондриите. КТ и МРТ установяват дифузен мозъчен оток (21). ***Диагностичните критерии за синдром на Reye*** (21) са: 1. Остра невъзпалителна енцефалопатия, документирана клинично чрез промяна в съзнанието и, при наличност, с цереброспинален ликвор съдържащ левкоцита под 8.10^6/л, или чрез хистологични данни за мозъчен оток без периваскуларно или менингеално възпаление. 2. Хепатопатия, документирана хистологично като диагностична за Reye с-м, или поне трикратно повишение на аспартат аминотрансфераза или аланиаминотрансфераза или амоняк. 3.Липса на подобро обяснение на мозъчните и чернодробните симптоми.

Съчетанието на енцефалопатия със стеатоза се среща освен при синдрома на Reye и Reye-подобни състояния и при ANE (21). При синдромите на Reye и на Leigh се открива хиперамониемия, хипогликемия и лактатна ацидоза и липсват симетрични таламични лезии за разлика от ANE (21).

3.2. Reye-подобен синдром е недобре дефинирано заболяване с остра енцефалопатия и тежко чернодробно увреждане при „цитокинова буря” (21). Засяга възрастта между 1- и 5-г. и се провокира от НСПВ. Установява се значително повишение на трансаминазите, но без биохимичните и хистологични характеристики на Reye синдром като хиперамониемия, хипогликемия, микровезикуларна мастна метаморфоза на хепатоцитите и деформация на митохондриите. КТ и МРТ установяват мозъчен оток, обхващащ мозъка или мозъчната кора (21).

3.3. Вродени метаболитни заболявания могат да се обострят бързо по време на инфекция и гладуване и да имитират ОЕАВИ Такива метаболитни заболявания са нарушенията в транспорта на мастните киселини и бета-окислението, в метаболизма на органичните киселини, гликолизата и урейния цикъл. Суспектни данни за вродено метаболитно заболяване са фамилност, рецидивиращ характер, хипогликемия, хиперамониемия, лактатна ацидоза. При подозирано вродено метаболитно заболяване се замразяват кръв, урина и ликвор за бъдещи биохимични изследвания (21). КТ и МРТ най-често показват неспецифичен мозъчен оток или селективно засягане на дълбокото сиво вещество, включително на базалните ганглии, например при метилмалонова ацидемия и глута-

рова ацидурия (21).

4. Остри енцефалопатии вследствие ексцитотоксичност (известни още като **ОЕАВИ с епилептични пристъпи** като водещ синдром, или **остра енцефалопатия с възпалително-медииран епилептичен статус**) са 2 подгрупа (AESD и FIRES) (25). Започват като усложнен фебрилен гърч, с последващи специфични клинични и образни прояви и липсват доказателства за инфекциозен причинител или автоимунен процес.

4.1. Остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия **(AESD)** е известна и като „Остра енцефалопатия с фебрилен конвулсивен епилептичен статус" и „Енцефалопатия с бифазно клинично протичане" (21). AESD е най-честият синдром на ОЕАВИ през първите години (средна възраст -1,7г.) (10). Предшества се от инфекция с HHV-6 (38,2%), грип (9,5%), HHV-7 (1,8%), ротавирус и RSV (по 1,4%) (10). Основен патогенетичен механизъм е ексцитотоксичност и апоптоза (21).

Клиничното протичане на AESD е характерно: Първият гърч е продължителен фебрилен с постиктална кома, последващо степенно подобрение, а през 4-ия или 5-ия ден над 50% от случаите имат серия от фебрилни или афебрилни гърчове (т.нар. „късни" гърчове), които често са парциални с вторична генерализация с постиктална кома. След възстановяване на съзнанието се проявява фокална корова симптоматика - адинамия, апатия, афазия, апраксия, хемипареза. КТ и МРТ са нормални в първите дни, а след късните гърчове се открива мозъчен оток, вкл. на подкоровото бяло вещество при DWI, а при SPECT - хиперперфузия (21). В подострия период (от 1 седмица до 1 месец от началото) КТ и МРТ показват прогресираща атрофия, а SPECT – прогресираща хипоперфузия. Във възстановителния период (от 1мес до 1 год.) атрофията и хипоперфузията постепенно изчезват или персистират при тежки случаи (21). ***Диагностични критерии за остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия (AESD)*** (10): 1. Начало с гърчове, най-често епилептичен статус в първите 24 ч. от началото на фебрилитета. 2. Последващо преходно подобрение на съзнанието. 3. Рецидив на гърчовете (най-често серии от парциални пристъпи) през 4-ия-6-ия ден от началото на болестта с последващо нарушение на съзнанието. 4. Етиология на началната инфекция – грипен вирус или HHV-6, 7. 5. Вариабилна прогноза – леко до тежко умствено изоставане, нарушения в речта и инициативността. 6. Нормална МРТ в първите два дни на болестта. 7. Хиперинтенсни лезии в подкоровото бяло вещество на DWI от 3-ия до 9-ия ден. (mun „ярко дърво"). Т2 и FLAIR могат да покажат хиперинтенсност на U-влакната.

Смъртността е под 5%. По-леките случаи се възстановяват напълно (29%), а при тежките остават с ментален дефицит и/или епилепсия (66%)(10,21).

Варианти на остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия (AESD):

- Остра инфантилна енцефалопатия, засягаща предимно фронталните дялове (AIEF). DWI показва предимно засягане на фронталното субкортикално бяло вещество двустранно. В реконвалесцентния период често се установяват стереотипни движения и нестабилност на настроението (21).

- Синдромът „хемиконвулсия-хемиплегия" (HH), описан от H. Gastaut през 1960 г., се разглежда от M. Mizuguchi et al. (21) като подвид на AESD. Започва с хемиклоничен епилептичен статус или пролонгиран генерализиран клоничен с латерализация (21,25) и хемипареза, а в остатъчния стадий са налице моторна афазия, интелектуален дефицит и терапевтично резистентна епилепсия (21,25).

Лечението на AESD включва агресивна антиконвулсивна терапия при ЕЕГ мониториране, за установяване и на електричен епилептичен статус (21). Няма сигурни положителни данни от пулс-терапия с метилпреднизолон, IV Ig и други терапии срещу проинфламаторните цитокини (21,25,). Предлага се кетогенна диета (25).

4.2. Фебрилен инфекциозно-свързан епилептичен синдром (FIRES) е описан под различни имена „Остра енцефалит с рефрактерни повтарящи се парциални пристъпи (AERRPS)", „Опустошителна енцефалопатия при деца в училищна възраст" (DESC) (19), „Детска рефрактерна фокална епилепсия след остра фебрилна енцефалопатия" (34), „Фебрилно-индуцирана рефрактерна епилептична енцефалопатия при деца в училищна възраст" (FIRES) (25) и „Фебрилно свързан епилептичен синдром". Патогенезата остава неизяснена. Отхвърлени са мутации в гени, свързани с фебрилно-провокирани пристъпи като PCDH19, SCN1A или POLG и патологични вариации в броя на копията (CNVs) (5). Отхвърлена е и имуномедиирана патогенеза поради липса на антитела срещу невронално-повърхностни антигени и неефективност от кортикостероиди и IV Ig (39). ***Клиничните прояви на FIRES (DESC, AERRPS)*** (19,34) са: 1. Начало между 4 и 11 г. при здрави до момента деца (средно 7,5 г.); 2. Липса на доказана интракраниална инфекция въпреки началния фебрилитет (отрицателна серология и PCR за HSV, VZV, EBV, морбили, рубеола, аденовирус, паротит, ентеровирус, грип, парагрип при всички деца); 3. Изява с пролонгиран епилептичен статус - начало от 1 до 21 дни (средно 4 дни) от началото на фебрилитета; продължителност на статуса от 4 до 60 дни (средно 30 дни). Началните симптоми са дезориентация, халюцинации и моторни гърчове с алтернираща локализация. МРТ по време на началния епилептичен статус показва лезии в хипокампа, които са хипоинтенсни на Т1 и хиперинтенсни на Т2. 5. Развитие на последваща медикаментозно резистентна епилепсия без латентен период след началния епилептичен статус. Пристъпите са на серии с интервал между тях от средно 20 дни; 6. Клинични и ЕЕГ данни за фокални гърчове с/без вторична генерализация при началния епилептичен статус и при последващата епилепсия. ЕЕГ може да показва и само забавена основна активност, без епилептиформена активност; 7. Произход на гърчовете предимно от перисилвиевата зона (темпорално и фронтално двустранно); 8. Развитие на двустранни мезиални темпорални лезии (атрофия и/или глиоза) със съответни речеви, паметови и поведенчески нарушения при 70%; 9. Фронтално засягане при 50% по данни от иктална ЕЕГ и невропсихологическо изследване.

Ликворните изследвания при около 30% са с хиперпротеинорахия и/или лека или по-тежка плеоцитоза (19,34), с олигоклоналност (34), а при около 50% ликворът е нормален (19). Остатъчни прояви са дефицит на внимание с хиперактивност, когнитивен дефицит, липса на инициатива, персеверации, първазивно нарушение на развитието, речево изоставане (19,34).

Диференциална диагноза на FIRES (19) включва: 1. *Остър енцефалит* – епилептичният статус е по-кратък в сравнение с FIRES, а ликворът при FIRES е по-често нормален и не се установява причинител в ликвора. 2. *Остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM)* – при FIRES липсват клинични и МРТ данни за засягане на бялото вещество, а при ADEM гърчовете не са водещи (19). 3. *Епилептични синдроми, които се провокират или вло-*

шават от инфекции (**Табл. 4.**)

Табл. 4. Диференциална диагноза на епилептични синдроми, които се провокират от инфекции (39)

Заболяване	Предшестваща инфекция	Епилепсия	Други типични прояви	Отговор към имуносупр. терапия
Лимбичен енцефалит с анти-VGKC-Ат	Често	Епилептичен статус	Невропсихиатричен с-м	Да
Анти-NMDA рецепторен енцефалит	Често	Остро-появили се гърчове	Невропсихиатричен с-м, дискинезия	Да
Лимбичен енцефалит с анти-GAD-антитела	Един случай	Медикаментозно рефрактерна епилепсия	Невропсихиатричен с-м, stiff-person с-м, атаксия	Възможен
С-м на Alpers (мутация в POLG1)	Рядко	Epilepsia partialis continua	Окципитални разряди, кортикални и таламични МРТ лезии	Не
С-м на Dravet (мутация в SCN)	Често	Продължителни фебрилни гърчове	Тежка миоклонична епилепсия в детска възраст (SMEI)	Не
Мутация в PCDH19	Често	Серии от гърчове (често), епилепт. статус (рядко)	Х-свързана епилепсия, начало в кърмач. или ранна детска възр.	Не
FIRES	Винаги	Суперрефрактерен епилепт. статус	Най-често няма (чист гърчов фенотип)	Не

Лечението по време на острата фаза с антиконвулсанти е неуспешно, с рецидиви след спирането на тиопентал. Липсва ефект от кортикостероиди и високодозирани имуноглобулини (19,34). Възможно е подобрение от кетогенна диета (19). Последващата епилепсия е терапевтично резистентна при почти всички случаи (19).

5. Други синдроми с ОЕАВИ са:

5.1. Клинично лек енцефалит/енцефалопатия с обратими лезии на сплениума (MERS), с начало средно на 5 г. и се предшества от грип (34,4%), ротавирус (11,7%), паротитен вирус (3,9%) и HHV-6 (2,0%). Протича с невропсихиатрични с-ми – нарушена реч, поведение, съзнание, гърчове, хиперинтенсни лезии в splenium или в целия corpus callosum. Прогнозата е добра - пълно възстановяване в 90,2%.

5.2. Дифузен мозъчен оток при грипна енцефалопатия от грип А (IAE) - неспецифично състояние, което протича с дифузен мозъчен оток и апнотоза , нехарактерни за ANE (21).

Лечение на ОЕАВИ. Публикувани са единични случаи и кратки серии, основно с ANE. Предложен алгоритъм за всички ОЕАВИ с „цитокинова буря" и към недиференцираните ОЕАВИ. ***Кортикостероидите (КС)*** са в основен метод на лечението на ANE като пулс-терапия с метилпреднизолон максимално рано, по-възможност в първите 24 ч. в доза 30 мг/кг/ден за 5 дни (3,7,9,12,16,17,24,27,21, 22,36,40). Приложението на ***IVIG*** е с противоречиви резултати (7,18,27). ***Плазмаферезата*** намалява нивото на цитокините при грипна или друга ОЕАВИ след пулс-терапията с КС, когато се появят симптоми на ДИК и мултиорганна недостатъчност (13,21). ***Антивирусни препарати*** като ***Оселтамивир (Tamiflu)*** се препоръчва при суспектна грипна енцефалопатия (3,9, 21) в първите 24 ч. от клиничната изява 5 дни в доза 6 мг/кг/ден орално с два приема. Може да се прилага и при деца под 1 г. възраст. Занамивир има същите индикации. Прилагат се и ***цитокинови инхибитори***, напр. ulinostat (24) при липса на ефект от КС (36), Антитромбин, циклоспорин А (21).

Заключение: ОЕАВИ протичат тежко, с висока смъртност и остатъчна симптоматика, поради което за подобряване на прогнозата се препоръчва:

1. При енцефалопатия в хода на фебрилна и/или вирусна инфекция се изисква хоспитализация в интензивно отделение и максимално бързо диагностично уточняване.
2. В грипен сезон се започва оселтамивир 6 мг/кг/ден на 2 приема орално.
3. Липсата на фокална отпадна или възбудна симптоматика е в подкрепа на ОЕАВИ.
4. Своевременното изследване чрез МРТ или КТ (евентуално трансфонтанелна ехография при кърмачета) е важно за установяване на мозъчен оток и диагностициране на ANE или друг синдром.
5. Ликворно изследване трябва да се извърши максимално рано, преди клиничните данни за увеличено вътречерепно налягане. Доказването на хиперпротеинорахия и липсата на плеоцитоза подкрепят ОЕАВИ. Замразява се ликвор за бъдещи вирусологични, имунологични и други изследвания.
6. При потиснато съзнание без огнищна симптоматика, с образни данни за дифузен или таламичен мозъчен оток и без ликворна плеоцитоза максимално бързо се включва пулс-терапия с метилпреднизолон в доза 30 мг/кг/ден за 5 дни.
7. Противоедемно лечение с манитол 1 г/кг на прием 3-5 пъти дневно, фуросемид 1 мг/кг i.v.,
8. Ацикловир 3 х 10 мг/кг i.v. до изключване на херпетичен енцефалит
9. Антиконвулсанти при епилептични пристъпи, най-често Phenobarbital 10 мг/кг i.v. и поддържаща доза 2-5 мг/кг/ден, други антиконвулсанти при епилептичен статус (виж Консенсус за лечение на епилепсия).
10. Поведението се индивидуализира, следят хемодинамиката, хемостазата, чернодробните и бъбречни функции.
11. Изпращат се серум и ликвор за вирусологични и микробиологични изследвания, както и 24-часова урина и кръв за метаболитен скрининг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Йорданова, Р., Соткова, И., Стоев, И., Янков, И., Драгнева, В., Семова, Р., Мангъров, А., Литвиненко, И., Бошева, М., Иванов, И.. Вирус-асоциирани енцефалопатии- критерии за диагноза. В: Шмилев Т (ред.). Спешна педиатрия: Гастроентерология. Пловдив: Лакс бук, 2014, 523-529.
2. Кахтан, А., Мангъров, А., Найденова, Н., и съавт. Проучване на болни деца с грип за сезон 2011/2012 чрез прилагане на метод за бърза диагностика. Наука пулмология, 2012, 1, 19-22.
3. Alsolami, A., Shiley, K. Successful Treatment of Influenza-Associated Acute Necrotizing Encephalitis in an Adult Using High-Dose Oseltamivir and Methylprednisolone: Case Report and Literature Review. Open Forum Infect Dis. 2017, 4, 3, 145.
4. Ambrose, H.E., Granerod, J., Clewley, J.P, Davies, N.W, Keir, G., Cunningham, R., Zuckerman, M., Mutton, K.J., Ward, K.N., Ijaz ,S., Crowcroft , N.S., Brown, D.W.; UK Aetiology of Encephalitis Study Group. Diagnostic strategy used to establish etiologies of encephalitis in a prospective cohort of patients in England. J Clin Microbiol, 2011, 49, 10, 3576-3583.

5. Appenzeller, S., Helbig, I., Stephani, U., et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is not caused by SCN1A, POLG, PCDH19 mutations or rare copy number variations. Dev Med Child Neurol, 2012,54,12, 1144-1148.
6. Bassuk, A.G., Burrowes, D.M., McRae W. Acute necrotizing encephalopathy of childhood with radiographic progression over 10 hours. Neurology, 2003, 60, 9, 1552-1553.
7. Bergamino, L., Capra, V., Biancheri, R., et al. Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: is ituseful? Brain Dev, 2012, 34, 5, 384-391.
8. Berri, F., Lê V.B., Jandrot-Perrus, M., et al. Switch from protective to adverse inflammation during influenza: viral determinants and hemostasis are caught as culprits. Cell Mol Life Sci, 2014, 71, 5, 885-898.
9. Fujimoto, S., Kobayashi, M., Uemura, O., et al. PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. Lancet, 1998, 352, 9131, 873-875.
10. Hoshino, A., Saitoh, M., Oka, A. et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. Brain Dev, 2012, 34, 5, 337-343.
11. Hoshino, A., Saitoh, M., Miyagawa, T., et al. Specific HLA genotypes confer susceptibility to acute necrotizing encephalopathy. Genes Immun, 2016, 17, 6, 367-369.
12. Hye-Eun Seo, Su-Kyeong Hwang, Byung Ho Choe, et al. Clinical Spectrum and Prognostic Factors of Acute Necrotizing Encephalopathy in Children. J Korean Med Sci, 2010,25, 449-453.
13. Kawashima, H., Togashi, T., Yamanaka, G., et al. Efficacy of plasma exchange and methylprednisolone pulse therapy on influenza-associated encephalopathy. J Infect. 2005, 51, 2, 53-56.
14. Kuki, I., Shiomi, M., Okazaki, S., et al. Characteristic neuroradiologic features in hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. J Child Neurol. 2015,30,4,468-475.
15. Lyon, J.B., Remigio, C., Milligan ,T., Deline, C. Acute necrotizing encephalopathy in a child with H1N1 influenza infection. Pediatr Radiol. 2010, 40, 2, 200-205.
16. Manara R., Franzoi ,M., Cogo,P., Battistella, PA. Acute necrotizing encephalopathy: combined therapy outcome in a new case. Childs Nerv Syst, 2006, 22, 10, 1231-1236.
17. Mariotti, P., Iorio, R., Frisullo G., et al. Acute necrotizing encephalopathy during novel influenza A(H1N1) virus infection. Ann Neurol, 2010, 68, 1, 111-114.
18. Martin, A., Reade, E.P. Acute necrotizing encephalopathy progressing to brain death in a pediatric patient withnovel influenza A (H1N1) infection. Clin Infect Dis, 2010, 50, 8, 50-52.
19. Mikaeloff, Y., Jambaqué, I., Hertz-Pannier, L., et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. Epilepsy Res, 2006, 69, 1, 67-79.
20. Mizuguchi, M., Abe, J., Mikkaichi, K., et al. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995, 58, 555–561.
21. Mizuguchi, M., Yamanouchi, H., Ichiyama, T., Shiomi., M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand 2007, 115 Suppl. 186, 45–56.
22. Morishima, T. Treatment of influenza-associated encephalopathy. Nihon Rinsho, 2003, 61, 11, 2006-2012.
23. Morishima, T., Togashi, T., Yokota, S., Okuno, Y., Miyazaki, C., Tashiro, M., Okabe, N.; Collaborative Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in Japan. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis. 2002, 35, 5, 512-517.
24. Munakata, M., Kato, R., Yokoyama, H., et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. Brain Dev, 2000, 22, 6, 373-377.
25. Nabbout, R., Vezzani, A., Dulac, O., Chiron, C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. Lancet Neurol, 2011, 10, 1, 99-108.
26. Neilson, D.E. The interplay of infection and genetics in acute necrotizing encephalopathy. Curr Opin Pediatr, 2010, 22, 751–757.
27. Okumura, A., Mizuguchi, M., Kidokoro, H., et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. Brain Dev, 2009, 31, 3, 221-227.
28. Okumura, A., Mizuguchi, M., Aiba, H., et al. Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy. Brain Dev, 2009, 31, 8, 594-599.
29. Okuno, H., Yahata ,Y., Tanaka, K., et al. Characteristics and outcomes of influenza-associated encephalopathy cases among children and adults in Japan, 2010-2015. Clin Infect Dis., 2017 , Dec 26.
30. Rinka, H., Yoshida, T., Kubota, T., et al. Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome- the markers for an early HSES diagnosis. BMC Pediatr, 2008, 8, 43.
31. Skelton, B.W., Hollingshead, M.C., Sledd, A.T., et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: typical findings in an atypical disease. Pediatr Radiol, 2008, 38, 7, 810-813.
32. Sondhi, V., Chakrabarty, B., Kumar, A. et al. RANBP2 mutation in an Indian child with recurrent acute necrotizing encephalopathy. Brain Dev, 2016, 38, 10, 937-942.
33. Spalice, A., Del Balzo , F., Nicita, F., et al. Teaching NeuroImages: Acute necrotizing encephalopathy during novel influenza A (H1N1) virus infection. Neurology, 2011, 77, 121.
34. Specchio, N., Fusco, L., Claps, D., et al. Childhood refractory focal epilepsy following acute febrile encephalopathy. Eur J Neurol, 2011, 18, 7, 952-961.
35. Surana, P., Tang, S., McDougall, M., et al. Neurological complications of pandemic influenza A H1N1 2009 infection: European case series and review. Eur J Pediatr, 2011, 170, 8, 1007-1015.
36. Tabarki, B., Thabet, F., Al Shafi, S., et al. Acute necrotizing encephalopathy associated with enterovirus infection. Brain Dev, 2013, 35, 5, 454-457.
37. Taniguchi, D.,Nakajima S, Hayashid, A., et al. Deep cerebral venous thrombosis mimicking influenza-associated acute necrotizing encephalopathy: a case report. Journal of Medical Case Reports, 2017, 11, 281-286.
38. Togashi, T., Matsuzono, Y., Narita, M., Morishima, T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994-2002. Virus Res, 2004, 103, 1-2, 75-78.
39. van Baalen A., Häusler, M., Plecko-Startinig, B, et al. Febrile infection - related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. Neuropediatrics, 2012, 43, 4, 209-216.
40. Yadav, S., Das, C.J., Kumar, V., Lodha ,R. Acute necrotizing encephalopathy. Indian J Pediatr. 2010, 77, 3, 307-309.

Адрес за кореспонденция:
проф. Иван Иванов
Катедра по педиатрия и медицинска генетика,
Медицински университет - Пловдив,
бул. "Васил Априлов" 15а, Пловдив 4002
e-mail: ivanvosit@gmail.com

Address for correspondence:
Prof.Ivan Ivanov,
Chair of clinic of pediatrics and medical genetics,
Medical faculty, Medical University - Plovdiv,
boul. „Vassil Aprilov" 15a, Plovdiv 4002
e-mail: ivanvosit@gmail.com

АВТОИМУННИ ЕНЦЕФАЛИТИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ - КРИТЕРИИ И АЛГОРИТЪМ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В. Божинова[1,3], Д. Денева[1], А. Асенова[1,3], М. Колева[1], Е. Родопска[1], Н. Топалов[2,3]

[1] Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св.Наум" София
[2] Отделение по образна диагностика УМБАЛНП „Св.Наум" София
[3] МФ, МУ - София

AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS IN CHILDHOOD - CRITERIA AND ALGORITHM FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT

V. Bojinova[1,3], D. Deneva[1], A. Asenova[1,3], M. Koleva[1], E. Rodopska[1], N. Topalov[2,3]

[1] Clinic of Child Neurology, University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum" Sofia
[2] Department of neuroimiging diagnostics, University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum" Sofia
[3] Medical faculty, Medical University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum"

ABSTRACT

Autoimmune encephalitis can be characterized by monophasic, multiphase or most frequently chronic progression. According to their etiology these disorders can be classified as idiopathic, postinfectious, paraneoplastic or forms with genetic predisposition. They are caused by autoimmune presynaptic or postsynaptic blockage of voltage-dependent ion channels or receptors is by anti-neuronal or antiglial antibodies in the CNS. The currently identified antibodies can be divided as targeting intracellular antigens (anti-Hu, anti-Mu, anti-GAD), antisynaptic (anti-NMDA-receptor, AMPAreceptor, anti- GABA B receptor, anti-GABA A receptor, anti- mGLU5, anti-D2), against ion channels and other cell-surface proteins (LGI1, CASPR2, DPPX, anti-MOG, anti-AQP4, anti-GlyR α1, anti-GQ1l). Autoimmune encephalitis can present as a combination of neurologic and psychiatric symptoms: sleep disorders (lethargy, sleep inversion), cognitive disorders, amnesia, drug resistant epilepsy, myoclonus, myokimia, mutismus, extrapyramidal syndromes (parkinsonism, oculogyral crises, chorea, dystonia and dyskinesia), ataxia; catatonia, mood and behavior changes, obsessions and compulsions, anorexia or bulimia, anxiety, depression, psychosis. The diagnosis is based on autoantibodies in the CSF and in most cases CSF pleocytosis, oligoclonal bands and MRI lesions of the brain and spinal cord. New diagnostic criteria and algorithms for diagnosing possible autoimmune encephalitis, autoimmune limbic encephalitis, anti-NMDAR encephalitis, ADEM, Hashimoto encephalopathy, brainstem Bickerstaff encephalitis, and probable antbody- negative encephalitis have been elaborated. The difftential diagnosis in childhood can be very broad, due the clinical peculiarities. Bulgarian cases with autoimmune encephalitis with - anti-NMDAR encephalitis, limbic encephalitis, focal encephalitis with anti- GAD65 antibodies, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM), Rasmussen's encephalitis, neuromyelitis optica, Bickerstaff's brainstem encephalitis are presented.

KEY WORDS: autoimmune encephalitis, anti-NMDAR encephalitis, limbic encephalitis, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM), Rasmussen's encephalitis, neuromyelitis optica, Bickerstaff's brainstem encephalitis.

РЕЗЮМЕ

Автоимунните енцефалити протичат монофазно, мултифазно или най-често хронично прогресиращо. Според етиологията са идиопатични, постинфекциозни, паранеопластични и с вероятна генетична предиспозиция. Патогенетично възниква автоимунно блокиране в ЦНС на волтажно- зависими йонни канали или рецептори пресинаптично или постсинаптично от антиневронални или антиглиални антитела. Известните антиневронални антитела са интрацелуларни (анти-Hu, анти-Mu, анти-GAD), антисинаптични (анти-NMDA- рецепторни, AMPA рецепторни, анти- GABA B рецепторни, анти-GABA A рецепторни, анти-mGLU5, анти-D2), срещу канали и мембранно-свързани (LGI1, CASPR2, DPPX, анти-MOG, анти-AQP4, Анти-GlyR α1, анти-GQ1l). Клинично протичат с комбинция от неврологични и психиатрични синдроми: разстройства на съня (летаргия, инверсия на съня), когнитивни нарушения,амнезия, епилепсии, вкл. с терпевтична резистентност, миоклонии, миокимия, мутизъм, екстрапирамидни синдроми (паркинсонизъм, окулогирни кризи, хорея, дистонии и дискинезии), атаксия; кататония, промени в настроението и поведението, обсесии и компулсии, анорексия или булимия, тревожност, депресии, психози. Диагностицират се чрез доказване на антитела в ликвора, в повечето случаи и с ликворна плеоцитоза, олигоклоналност и с лезии при МРТ на главния и или/гръбначния мозък. Изработени са алгоритми и критерии за диагностицирнето на възможен автоимунен енцефалит, на сигурен автоимунен лимбичен енцефалит, на анти-NMDAR енцефалит, на остър дисеминиран енцефаломиетит, на енцефлопатия на Hashimoto, на стволов енцефалит на Bickerstaff и на вероятни атоимунни енцефалити с негативни антиимунни антитела. Особеностите в протичането на автоимунните енцефалити в детската възраст налагат широка диференциална диагноза. Представят се собствени наблюдения на деца с автоимунни енцефалити- анти-NMDAR енцефалит, лимбичен енцефалит, фокален енцефалит с анти- GAD65 антитела, прогресиращ енцефалит с ригидност и миоклонус, енцефалит на Rasmussen, оптичен невромиелит, стволов енцефалитна Bickerstaff.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: автоимунен енцефалит, анти-NMDAR енцефалит, лимбичен енцефалит, прогресиращ енцефаломиелит с ригидност и миоклонус (PREM), енцефалит на Rasmussen, оптичен невромиелит, стволов енцефалитна Bickerstaff.

Автоимунните енцефалити, описани през 1968 г. като „паранеопластични неврологични синдроми", са добре типизирани през последните 10 г. Според етиологията се разделят на идиопатични, постинфекциозни (вирусни, бктериални), паранеопластични и с вероятна генетична предиспозиция. Патогенетично е налице автоимунно блокиране в ЦНС на антигени - главно на волтажно-зависими

йонни канали или рецептори на пресинаптично или постсинаптично ниво от антиневронални или антиглиални антитела при паранеопластични, а в детската възраст по-често при непаранеопластични неврологични синдроми [1,11,20,22,23,24,29,31,32]. Към 2017 г. са описани 22 автоантитела. *Антиневроналните антитела* са *интрацелуларни* /anти-Hu, анти-Mu, анти- глутамат декарбоксилазни (GAD) [10,36]/, *антисинаптични* /N-methyl D-aspartat рецепторни (анти-NMDAR) [16,18,19,20,22], amino-3-hydroxy-5-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid рецепторни (AMPAR) [28], анти- gamma-aminobutyric acid B (GABA B) рецепторни [29], анти-GABA A рецепторни [35], анти-глутаматни (mGLU5) [31], анти-Допамин 2 - рецепторни (анти-D2) [17]/, *срещу канали и мембранно-свързани* /волтажно зависими калиево-йонни канални антитела (VGKC) [39] - anti-leucine-rich glioma inactivated 1(LGI1) [26,27] или контактин асоцииран протеин 2 (CASPR2) [26], дипептидил- пептидаза-подобен протеин-6 (DPPX) [12], анти- миелин олигодендроцитен гликопротеин (анти-MOG) [14], анти-Aquarupin 4 (анти-AQP4) [32], анти-GQ1l [37], анти-глицин рецепторни антитела (Анти-GlyR α1) [15, 25]/. Най-често автоантителата са насочени към невронни антигени – рецептори и протеини с основна критична роля в синаптичната трансмисия и пластичност- NMDA рецепторите, AMPA рецепторите, GABA-B и глициновите рецептори.

Автоимунните енцефалити клинично протичат монофазно, мултифазно, подостро или хронично прогресиращо. Характерна е *комбинация от неврологични и психиатрични синдроми:* разстройства на съня (летаргия, инверсия на съня), когнитивни нарушения, амнезия, много често с терапевтично-резистентна епилепсия, миоклонии, миокимия, мутизъм, екстрапирамидни синдроми (паркинсонизъм, окулогирни кризи, дистонии, дискинезии, хорея), атаксия; кататония, промени в настроението и поведението, обсесии и компулсии, анорексия или булимия, тревожност, депресии, психози (**Таблица 1**) [33]. Диагностицират се при клиника с подостро развитие на когнитивни, двигателни нарушения, епилептични припадъци и психиатрични синдроми и се потвърждават чрез данни за възпаление в ЦНС при ликворното изследване (плеоцитоза и/или олигоклоналност), доказване на автоантитела в ликвора, магнитно-резонансна томография (МРТ) на главния и или/гръбначния мозък [22,30,33]. Диагнозата на автоимунните енцефалити е трудна поради следните факти: При 14% не се доказват автоантитела в зависимост от стадия на заболяването и от изследващата лаборатория [21]; МРТ лезии в главния и/или гръбначен мозък се установяват само при 34% от случаите с NMDAR енцефалита и 28% от PERM, а при лимбичните енцефалити темпоралните Т2 хиперинтензни лезии са подобни на херпес симплекс енцефалита; ЕЕГ патологията с фокално или дифузно забавена активност, фокални или мултифокални епилептични разряди не е патогномонична [21]. При изследвания на 48 деца с типична клиника за автоимунни енцефалити, с данни за остра инфекция са само при 15%, с ликворна патология 32%, абнормна ЕЕГ 70%, абнормна мозъчна МРТ 37%, серумни антитела 44%, ликворни антитела срещу NMDAR при 27%, срещу VGKC при 15%, срещу GlyR при 2% [23].Установено е че „лимбичен енцефалит" се причинява от различни антитела [21,24,33] (**Таблица 1**). Едно антитяло може да предизвика различни неврологични синдроми [33]: анти-GAD- антителата предизвикват stiff-person syndrome (SPS) и вариантите му, вкл. прогресиращ енцефаломиелит с ригидност и миоклонус (PERM) и хиперекплексия, парциална епилепсия, церебеларна атаксия, паранеопластичен и непаранеопластичен лимбичен енцефалит [10,36]; анти-GlyR α1 антителата причиняват SPS и вариантите му, PERM и хиперекплексия [15, 25]. При един болен могат да се открият няколко типа антитела. Възможно е припокриване на анти-NMDAR енцефалит с демиелинизиращи заболявания с анти-AQP4 и анти-MOG антитела [21]. Гореизброените факти мотивират изработване на ***алгоритми и критерии*** за диагностицирнето на възможен автоимунен енцефалит, на сигурен автоимунен лимбичен енцефалит, на анти-NMDAR енцефалит (сигурен и възможен), на сигурен остър дисеминиран енцефаломиетит (ADEM), на енцефлопатия на Hashimoto, на стволов енцефалит на Bickerstaff и на вероятни автоимунни енцефалити с негативни антиимунни антитела [21] и алгоритъм за лечение [21,30,38]. При съчетание на неврологични и психиатрични симптоми се обсъжда **възможен автоимунен енцефалит** при наличие на *3 диагностични критерия* [21]: 1. Подостро начало (бърза прогресия под 3 месеца): Дефицит на работна памет /загуба на краткосрочна памет; Увреден ментален статус, или психични симптоми; 2. Нови огнищни ЦНС лезии:Епилептични припадъци, не обяснени с предхождща епилепсия; Ликворна плеоцитоза (левкоцити над 5.10⁶/л); МРТ лезии, насочващи към енцефалит; 3. Изключени други причини.

Таблица 1. Антигени и клинична характеристика на автоимунните енцефалити [33]

Антигени	Клинични особености	Възраст (г.)	Пол (ж:м)	Тумор/честота
NMDA R	Продромален синдром; Психиатрични с-ми, гърчове амнезия, екстрапирамиден синдром, автономно разстройство с хиповентилация	0.6–85 (ср.21)	4:1	Възрастово зависими овариални тератоми-10–50%
LGI1	Лимбичен енцефалит, епилептични припдъци	30–80 (ср.60)	1:2	Тимом, тиреоиден, белодробен,бъбречен - под 10%
CASPR2	Morvan's синдром, невромиотония, лимбичен енцефлит (по-рядко)	46–77 (ср.60)	1:4	Тимом-0–40%
AMPA R (GluR)	Лимбичен енцефалит, епилептични припдъци	38–87 (ср. 60)	9:1	Белодробен, на гърдта, тимус, до 70% за всички
GABA(b) R	Лимбичен енцефалит, епилептични припдъци	16–77 (ср.62)	2:3	Дребноклетъчен белодробен карцином- 50% при възрстни
GABA(a) R	Резистентни епилептични припадъци, епилептичен статус	3–63 (ср.22)	1:5	Тимом- 1 от 6 случаи
Glycine R 1	PERM, лимбичен енцефалит, stiff person syndrome, хиперекплексия	1–75 (ср.49)	Възрастни 6:5 деца 4:0	Тимом (най-често), лимфом, на гърдата
mGluR5	Лимбичен енцефалит (Ophelia syndrome), миоклонус	15–46	1:1	Hodgkin lymphoma- 3/3
DPPX	Енцефлит, свръхвъзбудимост, хиперекплексия, хиперкинези, двигателни разстройства, гърчове, PERM	15–76	1:2	Не са описани
DR2	Енцефалит на базалните ядра, двигателни разстройства, психитрична с-ка	1.6–15 (ср.5.5)	1:1	Не са описани

Съобрзно клиниката се препоръчва целенасочено изследване за анти-NMDAR, анти- GABA B и GABA- A, анти- GAD65 антитела и последващо търсене на други по-редки антитела, както и съхраняване на ликвор за други изследвания [33]. Основните клинични видове автоимунни енцефалити, характерни за детската възраст са анти-NMDAR енцефалитите, лимбичните енцефалити, SPS и варианти, вкл. PERM, dopamine (пост-стрептококов) автоимунен енцефалит, neuromyelitis optica (анти-AQP4) и анти- MOG асоцииран енцефаломиелит, енцефалит на Rasmussen, Opsoclonus-Myoclonus, енцефлоптия на Hashimoto, стволов енцефалит на Bickerstaff.

Анти-NMDAR енцефалитите, описани от Dalmau и съавт. [18,19] са най-честите след острия дисеминиран енцефаломиелит (ADEM) в детската възраст. Протичат с начално главоболие, температура, гастроинтестинални или респираторни прояви (хиповентилация), а в следващите 2 седмици с нарушения на съня (инсомния), тревожност, психози (халюцинции, делир, мания), мутизъм, поведенчески и паметови нарушения, епилептични припадъци с терапевтична резистентност до епилептичен статус, екстрапирамиден синдром (дискинезии, дистонии, двигателни стереотипии, окулогирни кризи), кататония [18,19,20]. При децата до 12 г. водещи са поведенческите и двигателните разстройства (екстрапирамиден синдром) и епилептичните припадъци, а над 12 г.- поведенческите нарушения и фокалните епилептични пристъпи [38]. Изолирани са *анти-NMDAR антитела, glutamate NR1* при тератом, вкл. в юношеска възраст [13]. МРТ визуализира при до 50% от децата при Т2 и FLAIR хиперинтензни лезии в хипокампите, мозъчната кора, фронтобазално, в инулите, базалните ганглии, мозъчния ствол и рядко в гръбначния мозък. След прекаран Herpes simplex вирусен енцефалит (HSE) са описани и случаи на анти-NMDAR енцефалити [22,34]. Сравненията между 31деца и 12 възрастни с автоимунен NMDAR енцефалит, развил се след HSV енцефалит установяват, че при децата наличието на екстрапирамиден синдром помага за различаване от рецидив на HSV енцефалит. Анти-NMDAR енцефалитът се характеризира с по-чести двигателни разстройства в сравнение с HSE (75% срещу 2.5%) и по-нисък % епилепсия (30% срещу 70%). Особености при децата в сравнение са: по- кратък периода между HSE и anti-NMDAR енцефалит (средно 24 дни срещу 40.5 дни); по-чести двигателни нарушения при anti-NMDAR енцефалита (86.7% срещу 40%), по-рядко психиатрични синдроми (41.9% срещу 90.0% възрастни) и по- межко протичане [34].

Диагностични критерии при анти-NMDAR автоимунен енцефалит [33]:

I. ***Вероятен анти-NMDAR енцефлит*** - при наличие на 3 групи симптоми:

1. Бързо начало (под 3 месеца) и поне 4 от 6 групи симптоми: Абнормно (психитрично) поведение или когнитивна дисфункция; Речева дисфункция- забавена, обедняла реч, мутизъм; Епилептични пристъпи; Двигателни разстройства, дискинезии, ригидност, абнормна поза; Промени в съзнанието; Автономна дисфункция или централна хиповентилация.

2. Поне 1 от следните лабораторни резултати: Абнормна ЕЕГ (фокална или дифузно забавена, дезорганизирана еплептичн активност или изобилие от делта вълни); Ликворна плеоцитоза или олигоклоност

3. Изключени други възможни причини

II. ***Сигурен анти-NMDAR енцефалит*** се дигностицира при 1 или повече от 6-те групи симптоми и IgG anti-GluN1 антитела, след изключване на други причини.

При описаните в българската литература 4 деца с *вероятен анти-NMDAR енцефлит* [3,7] е налице еднотипно протичане с начален фебрилитет, главоболие, епилептични припадъци, автономни нарушения, зрителни и слухови халюцинации, ехолална реч, хиперсаливация, психомоторна възбуда, кома, последващ протрахиран от 3 до 6 месеца делирно-аментивен синдром, екстрапирамиден синдром (хореични, атетозни, редки балистични хиперкинези), Корсаков синдром при едно от децата. Възстановяване настъпва след 6-18 месеца.Установен е ликворен синдром с лимфомоноцитна плеоцитоза и увеличени гамаглобулини.

Диференциалната диагноза при децата с anti-NMDAR енцефалит е широка и включва наличието на вирусен енцефалит, новодиагностицирана психоза, лимбичен енцефалит, прием на лекарства (ketamine, phencyclidine), невролептичен малигнен синдром, летаргичен енцефалит, дизинтегративни разстройства в детска възраст, синдром на Kleine-Levin, вродени дефекти в метаболизма и редица заболявания с разстройства в моноаминните невротрансмитери. В подкрепа на anti-NMDAR енцефалита е наличието на екстрапирамидна симптоматика, централна хиповентилация и психоза [11]. Прогнозата при NMDAR енцефалит е относително добра. При 53% от 212 деца при имуномодулираща терапия настъпва подобрение за около 4 седмици, при 81% - подобрение или пълно възстановяване в първите 14 месеца, но 12% имат рецидив през първите 2 г.[38]

Лимбичните енцефалити (паранеопластични и непаранеопластични) в детската възраст са относително по-редки. Протичат с когнитивни увреди, дезориентация, тревожност, обсцесии и компулсии, епилептични припадъци с произход от темпоралния дял. Според Европейско мултицентрово изследване при 10 случая под 18 годишна възраст, при 8 са установени антитела срещу невронални протеии - 1 с анти- Hu, 1 с анти- Ma2, 2 с анти- GAD65, 2 с атнитела срещу VGKC, като 2 са с анти- GAD65 и VGKC и само едно дете е с анти- Hu антитела при невробластом [24]. В единични случаи при лимбичен енцефалит са установени анти- GAD65 [10], а паранеопластичен лимбичен енцефалит при 4 (2 деца с лимфом на Hodgkin, 1 с левкемия, 1 с невробластом и 1 с дребноклетъчен овариален карцином) [11]. При момче на 15 г. с Ophelia syndrome с когнитивни и обучителни нарушения е с установени антитела срещу mGluR5 [31].

Диагностичните 4 критерия при сигурен лимбичен автоимунен енцефалит [21] са:

1. Подостро начало (бърза прогресия под 3 месеца) или дефицит на работната памет /загуба на краткосрочна памет; Епилептични припадъци или психични симптоми, насочващи към включване на лимбичната система

2. Двустрнни мозъчни Т2-лезии в МРТ, ограничени в медиалните части на темпоралните дялове

3. Поне едно от следните: Ликворна плеоцитоза (левкоцити над 5.10^6/л); ЕЕГ с епилептична или бавна активност от острие-бавна вълна в темпоралните дялове

4. Ликворна плеоцитоза (левкоцити над 5.10^6)

Клинично са характеризирани автоимунни лимбични енцефалити, предизвикани от различни антитела, но същите атителa могат да предизвикат и друга клинична изява:

- Енцефалити с антитела към VGKC [39], верифицирни като анти-**LGI1** [27,28] и анти-**CASPR2** [27], протичат с 2 различни клинични синдрома: *Анти-LGI1-асоциран лимбичен енцефалит* с паметови увреди, нарушено съзнание, неконвулсивен епилептичен статус; **анти-***CASPR2 енцефа-*

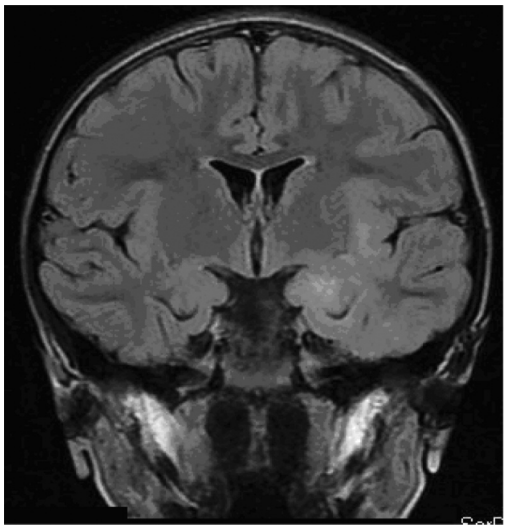
лит по-рядко протичащ като лимбичен енцефалит и почесто с невромиотония и автономни увреди, енцефалопатия.

- Анти GABA B рецептрорен енцефалит [21,29,30] освен с клиника на *лимбичен енцефлит и атаксия* се обсъжда и при ***„опсоклонус-миоклонус“*** синдрома.

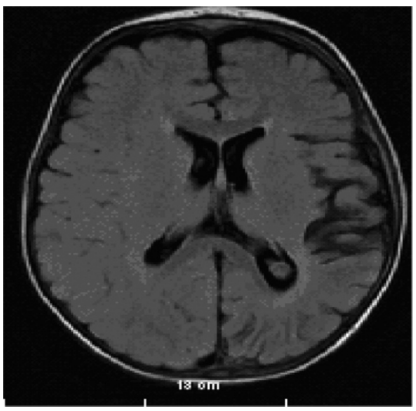
- Анти GABA A рецепрорен енцефалит [35] вкл. при деца с енцефалопатия, прогресираща терпевтично резистентна епилепсия с добър ефект от имунна терапия.

- Анти - AMPA *рецепторният лимбичен енцефалит* протича с бърза прогресия.

- Автоимунните енцефалити с анти-GAD65, причиняващи блокиране на пресинаптичния синтез на GABA, са с клинична изява освен на лимбичен енцефалит (непаранеопластичен или паранеопластичен), на атаксия, миоклонии, stiff-person syndrome, PERM и терапевтично-резистентна фокална епилепсия [10,36]. При описаните от нас 2 случая с ***автоимунен енцефалит с анти-GAD65 антитела*** по време на диабетна кетоацидоза при диабет I тип е налице терапевтично-резистентната фокална епилепсия [5]: един пациент с лимбичен енцефалит с терапевтично резистентна фокална епилепсия (прости и комплексни пристъпи) и Т2 лезии в левия хипокамп с анти- GAD 65 антитела (до 2000 Е) (**Фиг.1**) и един с автоимунен енцефалит с терапевтично резистентна фокална епилепсия (моторни пристъпи до фоклен моторен статус), хемипареза и прогресираща еднохемисферциална мозъчна атрофия при анти- GAD антитела (80Е) (**Фиг.2**)



Фиг.1. Т2 хиперинтензна лезия в левия хипокамп при дете с лимбичен енцефалит при анти- GAD 65 антитела



Фиг.2. МРТ с еднохемисферциална мозъчна атрофия при дете с автоимунен енцефалит и терапевтично-резистентна фокална епилепсия и анти- GAD 65 антитела

<u>Автоимунните постстрептококови неврологични синдроми</u> протичат с дискинезии (моторни и вокални тикове, хорея); хиперктивност, обсцесии и компулсии; хипотония, миокимия; атаксия; тревожност; епилепсия (вкл.мултифокален миоклонус); когнитивни увреди; агресия, булимия; разстройства на съня при анти-D1, анти-D2 [17], анти-lyso-GM1, анти-Tubulin, CamKII антитела.

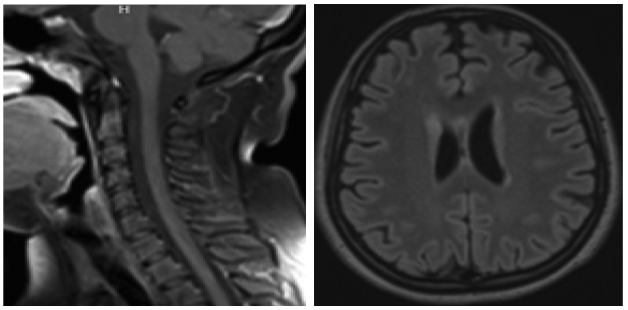
<u>Сигурен остър дисеминирн енцефаломиелит (ADEM)</u> се диагностицира при 5 критерия [33]: 1. Първи епизод с клиника на многоогнищно засягане на ЦНС с възможна възпалителна причина; 2. Енцефалопатия, която не може да се обясни с температурата; 3. Абнормна МРТ с дифузни, недобре отграничени големи лезии в бялото мозъчно вещество (над 1-2 см), рядко и Т1 хипоинтензни и лезии в сивото мозъчно вещество (базални ядра, таламус); 4. Без нови клинични или МРТ находки след 3 месеца; 5. Изключени други причини.

ADEM протича монофазно или мултифазно, а при около 50% от децата с *ADEM* се установяватанат MOG антитела [34].

<u>Оптичния невромиелит (Neuromyelitis optica)</u> протича рецидивиращо с изяви на оптичен неврит, остър миелит, синдром на area postrema (хълцане, гадене, повръщане), остър стволов синдром с офталмопареза, атаксия, нарколепсия или остър диенцефален синдром. Критерии за диагностициране са: Разпространение на лезиите над 3 сегметна в гръбначния мозък, като мозъчните лезии не отговарят на характерните за множествена склероза; наличие на анти-AQP4IgG, но са възможни и анти-AQP4IgG негативни случаи, а са описани и случаи с анти-MOG атнтитела [40]. При наше наблюдение на момиче на 15 г. със *серонегативен вариант на Neuromyelitis optica*, последователно се развиват главоболие, болки в краката, промени в походката, квадрипирамиден и екстрапирамиден синдром с ригидно повишен мускулен тонус в крайниците, дистония и миоклонии при увеличени ликворни имуноглобулини, но без анти-AQP4 IgG. След подобрение при кортикостероиден курс (КС) и интравенозен имуног-



Фиг. 3 а. МРТ на шиен гръбначен мозък хиперинтензна Т2 лезия на ниво С3-С6.



Фиг.3. б, в. МРТ на шиен гръбначен мозък без патология (б) и хиперинтензна Т2 лезия в дясно около предния рог на страничния вентрикул и в корпус калозум

лобулин след 3 месеца настъпва амавроза, бързо подобрена след пореден курс с КС [8]. МРТ е с типични за невромиелита хиперинтензна Т2 лезия на ниво С3-С6 (**Фиг.3а**), а при изявата на амаврозата е с нови лезии перивентрикулно в дясно и в корпус калозум (**Фиг 3 б,в**).

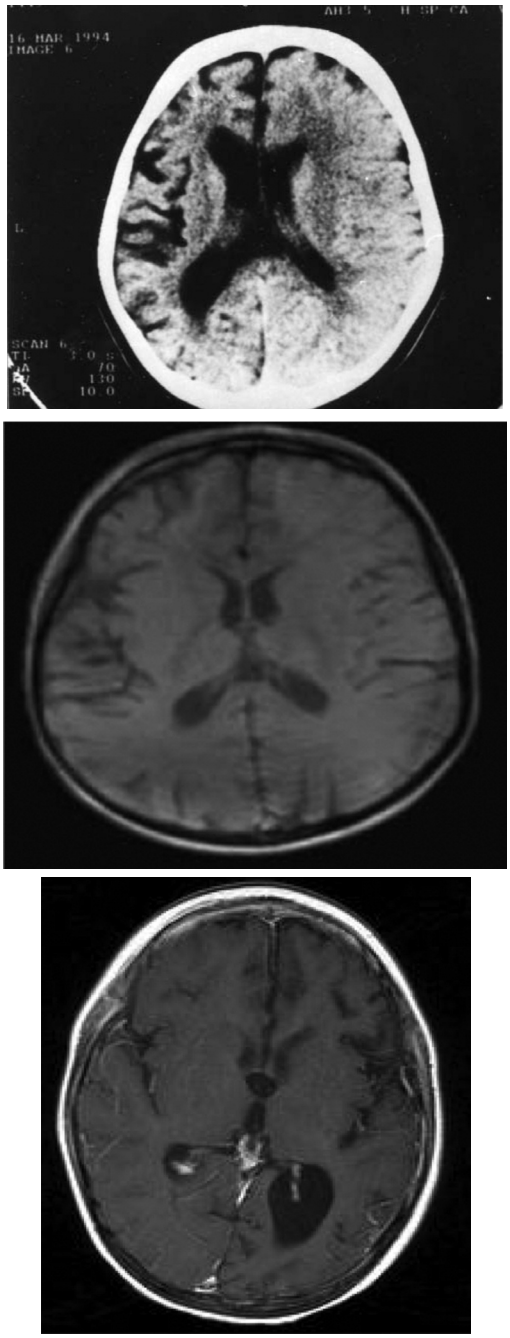
Stiff Person синдром (SPS), Stiff Person варианти протичат със свръхвъзбудимост, болка, мускулни крампи, спазми/сковност/ригидност на мускулите и усилен startle отговор при анти-GAD антитела над 100 (80%) или анти-GlyR1 [15]. **При прогресиращия енцефаломиелит с ригидност и миоклонус (PERM)** освен startle феномени и мускулна ригидност са налице и пирамидни белези; атаксия, нистагъм; очедвигателни увреди; тригеминална, лицеви и булбарни моторни увреди; когнитивни увреди; енцефалопатия, гърчове, разстройства на съня; автономни увреди. Установяват се анти GAD- и/или Анти-GlyR1[25,36]. При 2 от нашите пациенти е налице типичното съчетание от усилени Startle феномени и миоклонии в началото, пристъпи с тонусови промени, гълтателни нарушения и парези на очедвигателни и лицеви и нерви, нистагъм, пирамидни промени, автономни нарушения с хиповентилация и аритмично дишане, хиперхидроза, тазоворезервоарни нарушения (ретенция) и неприятни сетивни усещания при допир, с пристъпно-ремитентно протичане. Отчетен е добър ефект от КС и интравенозни имуноглобулини с вложаване при разреждането на курсовете и при фебрилни заболявания. При едната пациенка има ликворни анти-GAD и Анти-GlyR1антитела, при втората- само Анти-GlyR1, без други ликворни промени. МРТ на главния и гръбначния мозък са в норма [2, 6].

При енцефалит на Rasmussen прогресират хемипареза, афазия, фокални моторни пристъпи до фоклен моторен статус (epilepsia partialis continua) и прогресираща еднохемисфена мозъчна атрофия. Анти-GluR3 са установени в някои случаи. При описаните от нас 8 случая на деца [4] заболяването започва между 3 и 10 г. възраст, при 5 след вирусни инфекции. В началния стадий (3-8 месеца) нарастват по честота фокалните моторни и /или комплексни парциални пристъпи със следови парези. В острия стадий се изявяват epilepsia partialis continua и прогресираща централна хемипареза при всички 8 деца, моторна афазия при 5, а КТ и/или МРТ е с прогресираща едностранна хемисферриална мозъчна атрофия (**Фиг.4 а,б,в**). В стационирания стадий при всички пациенти остават редки епилептични пристъпи и хемипареза, 5 са с моторна афазия, 4 с ранен пубертет.

Енцефалопатията на Hashimoto протича с дезориентация, психози, когнитивни нарушения, тремор, миоклонии, епилептични припадъци, неспецефични МРТ промени при изолирани Анти-alpha-Enolase 1, Анти-Thyreoglobulin, Анти-Thyroid Peroxidase, Анти-TSH рецепторни антитела [21].

Opsoclonus-Myoclonus синдромът се наблюдава при деца на средна възраст 20 месеца с възбудимост, атаксия, миоклонии, тремор, говорни разстройства, opsoclonus (бързи хаотични очни движения) и невробластом при около 50%. В част от случаите са налице антитела срещу невронални протеини, анти- GABA B, анти-alpha-Enolase 1. Патогенетично е налице автоимунен процес или възпаление в мозъчен ствол и малкия мозък, но са налице и разстройства на съня, поведението и когнициията. Възможни са рецидиви при около 50% най-често при инфекции.

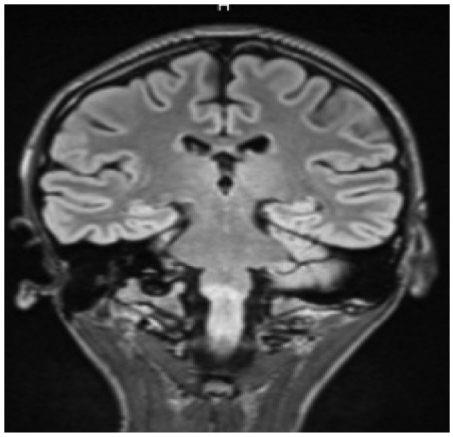
Стволовият енцефалит на Bickerstaff протича с офталмоплегия, атаксия и друга стволова симптоматика. ***Диагностични критерии за стволовия енцефалит*** на Bickerstaff [21] включват: ***I. Вероятен стволов енцефалит на Bickerstaff*** при 2 от: 1. Подостро начло (бърза прогресия за по-малко от 4 седмици) с: увреда на съзнанието; двустранна външна офталмоплегия, атаксия. 2. Изключени други възможни причини. ***II. Сигурен стволов енцефалит на Bickerstaff*** – при IgG и anti-GQ1b антитела, вкл. когато двустранната външна офталмоплегия не е пълна или атаксията не е сигурна, или възстановяването е за около 12 седмици след началото.



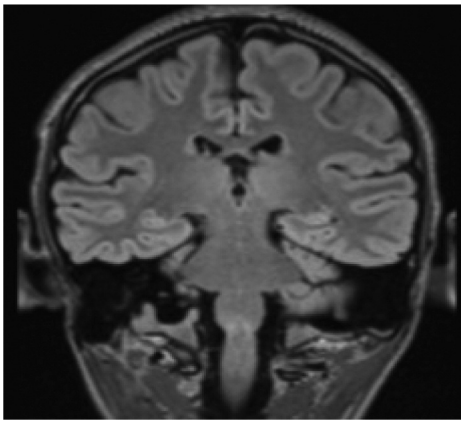
Фиг.4.а, б, в. КТ и МРТ при енцефалит на Rasmussen и едностранна хемисфериална мозъчна атрофия

При описания от нас случай с *вероятен стволов енцефалит на Bickerstaff* [9] в продължение на 3 месеца е било налице често повръщане и изследвана за „панкреатит, гастрит", установена и хипокалиемия. Последва изява на стволов синдром с гълтателни нарушения, хълцане, диплопия, атаксия, хоризонтален и вертикален нистагъм, хипестезия в дясно, пирамидни белези двустранно, сърбеж. Ликворното изследване е без промени, вкл. без anti-GQ1b антитела, без анти-GAD, а МРТ на главния мозък е с дву-

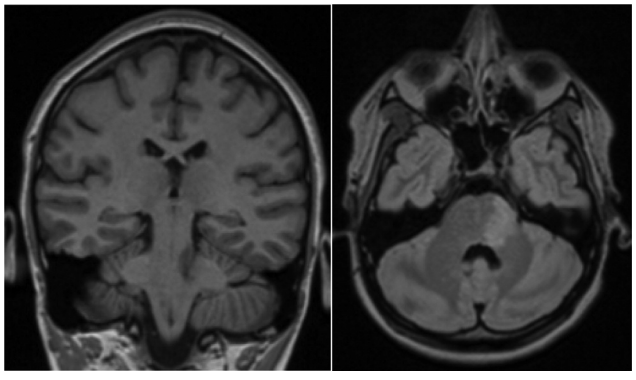
странни Т2 хиперинтензни лезии в продълговатия мозък (**Фиг 5 а**), което дават основания за обсъждане на освен на *вероятен стволов енцефалит на Bickerstaff* и на осмотичен демиелинизиращ синдром, ADEM, PERM, невромиелит. След КС пулсова терапия установено бързо нормализиране клинично и в МРТ (Фиг 5б). След 7 месеца поява на нов пристъп с десностранна лицева хипестезия и диплопия при нова лезия в МРТ в ляво понтинно и ляво малкомозъчно краче (**Фиг.5 б**).



Фиг.5а. МРТ с обширна Т2 лезия двустранно в продълговатия мозък



Фиг.5б.МРТ с редукция на стволовата лезия при клинично нормализиране



Фиг.5 в. МРТ след 7 месеца с нова лезия в ляво малкомозъчно краче – хипоинтензна на Т1 и хиперинтензна на Т2.

При пациенти с разнообразни съчетания от неврологични и психиатрични синдроми, но без установени сигурни ликворни антитела, характерни МРТ лезии или не могат да се категоризират с гореописаните автоимунни енцефалити, може да се постави диагнозата ***антитяло негативен, но възможен автоимунен енцефалит"*** *при следните 4 диагностични критерия* [21]: 1. Бърза прогресия (под 3 месеца) на дефицит на работна памет (особено краткосрочна) увреден ментален статус, или психиатрични синдроми; 2. Изключени синдроми за автоимунни енцефалити (типичен лимбичен енцефалит, стволов енцефалит на Bickerstaff, ADEM); 3. Липса на характерни антитела в серум и ликвор и поне 2 от следните критерии: МРТ абнормности, насочващи към автоимунен енцефалит; Ликворна плеоцитоза, ликворно-специфична олигоклоналност, или повишен IgG индекс или и двете; Мозъчна биопсия с възпалителни инфилтрати, изключени други заболявния (тумор). 4. Изключени други заболявания (митохондриалните и метаболитни разстройства могат да имат симетрични и асиметрични МРТ абнормности и ликворни промени).

Лечението на автоимунните енцефалити включва: 1. Първа линия средства - (кортикостероиди, интравенозни имуноглобулини и /или плазмафереза) с ефект при 53% за 4 седмици и общо подобрение при 97% за 24 месеца; 2. Втора линия - rituximab, cyclophosphamide, комбинирани с кортикостероиди с различен ефект; 3. При наличие на неопластичен процес-адекватно лечение [21,30,38].

В заключение: При заболявания, съчетаващи неврологични, психитрични синдроми, терапевтично-резистентна епилепсия, когнитивен упадък с неясна причина, понякога с фебрилна провокация, с остро, подостро, рецидивиращо или хронично протичане е необходимо изследване за автоимунен енцефалит с търсене на автоантитела съобразно клиничната картина. При автоимунните енцефалити е възможен успех от провеждането на имуномодулираща терапия, кортикостероиди, интравенозни имуноглобулини и /или плазмафереза, на следващ избор- rituximab, cyclophosphamide.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексиев, Ф. Автоимунни енцефалити и енцефалопатии. Арбилис, София, 2017, 108.
2. Асенова, А., Денева, Д., Томов,В., Божинова, В. Прогресиращ енцефаломиелит с ригидност и миоклонус (PERM) в детска възраст с позитивирани глицин рецепторни антитела в серум и ликвор. Българска неврология, 2015, 16, допълнение 1, 87-88.
3. Божинова, В., Гугалов, Т., Генчев, К., Димова, П. Остър енцефалит с протрахиран делирно-аментивен синдром и пълно обратно възстановяване. Педиатрия, 2007, 47, 4, 24-27.
4. Божинова, В., Димова, П., Денева, Д. Енцефалит на Rasmussen-клинична характеристика, терапевтични подходи и прогноза. Педиатрия, 2007, 47, 2, 15-19.
5. Божинова, В., Литвиненко, И., Димова, П., Славкова, Е., Ралчева, Р., Александрова, И., Константинова, М., Аршинкова, М. Имуномедиирана епилептична енцефалопатия у деца с диабет I тип и антитела срещу глутамат декарбоксилазата (анти- GAD антитела). Българска неврология, 2013, 14, 2, 112-113.
6. Денева, Д., Томов, В., Славкова, Е., Димова, П., Божинова, В. Имуномедиирана енцефалопатия с ригидност и миоклонус при глицин- рецепторни антитела (Anti-GlyR α1) и анти-глутамат декарбоксилазни (GAD) антитела у дете. Българска неврология, 2014, 15, Приложение 2, 117.
7. Георгиев, Ив., Белопитова, Л., Ачкова, М., Божинова, В. За някои редки форми на енцефалити в детската възраст. Педиатрия, 1993, 32, 4, 22-25.
8. Колева, М., Божинова, В., Асенова, А., Топалов, Н., Андреева А. Случай на Neuromyelitis optica при 15-годишно момиче. Българска неврология, 2017,18, приложение 1, 83.
9. Родопска, Е., Божинова, В., Топалов, Н.,Томов, В. Осмотичен демиелинизиращ синдром. Българска неврология, 2017,18, 1, приложение 1, 83-84.
10. Akman, C.I., Patterson, M.C., Rubinstein, A., Herzog, R. Limbic en-

cephalitis associated with anti-GAD antibody and common variable immune deficiency. Dev Med Child Neurol, 2009, 51, 563–567.
11. Armangue,T., Petit-Pedrol, M., Dalmau, J. Autoimmune Encephalitis in Children. J Child Neurol, 2012, 27, 11, 1460–1469.
12. Boronat, A., Gelfand, J.M., Gresa-Arribas, N., et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. Ann Neurol, 2013, 73, 120–128.
13. Braverman, J.A., Marcus, Ch., Garg, R. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A neuropsychiatric syndrome associated with ovarian teratoma.Gynecol Oncol Rep, 2015, 14, 1–3.
14. Brilot, F., Dale, R.C., Selter, R.C., et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflamatory demyelinating central nervous system disease. Ann Neurol, 2009, 66, 833–142.
15. Carvajal-Gonzalez, A., Leite, I.M., Waters, P., et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. Brain, 2014, 137, 2178–2192.
16. Dale, R.C, Irani, S.R., Brilot, F. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. Ann Neurol, 2009, 66, 704–709.
17. Dale, R.C., Merheb, V., Pillai, S., et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. Brain, 2012, 135, 3453–3468.
18. Dalmau, J., Gleichman, A.J., Hughes, E.G., et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol, 2008, 7, 1091–1098.
19. Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol, 2011, 10, 63–74.
20. Florance N.R., Davis, R.L., Lam, C. Anti–N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. Ann Neurol, 2009, 66, 1, 11–18.
21. Graus, F., Maarten J., Titulaer, M.J., Balu, R., et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol, 2016, 15 ,4, 391-404.
22. Hacohen, Y., Devia, K., Pettingill, P. et al. N-methyl-D-Aspartate Receptor antibodies in Post-Herpes Simplex Encephalitis neurological Relapse. Mov Disord, 2014, 29, 1, 90-96.
23. Hacohen,Y., Wright, S., Waters P., et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013, 84, 748-755.
24. Haberlandt, E., Bast, T., Ebner, A. Limbic encephalitis in children and adolescents. Arch Dis Child, 2011, 96, 186–191.
25. Hutchinson, M., Waters, P., McHugh, J., et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. Neurology, 2008, 71, 16, 1291–1292.
26. Irani, S.R., Alexander, S., Waters, P., et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, gliomainactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. Brain, 2010, 133, 2734–2748.
27. Lai, M., Huijbers, M.G., Lancaster, E., et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. Lancet Neurol, 2010, 9, 776–785.
28. Lai, M., Hughes, E.G., Peng, X., et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. Ann Neurol, 2009, 65, 424–434.
29. Lancaster, E., Lai, M., Peng, X., et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. Lancet Neurol, 2010, 9, 67–76.
30. Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Dalmau, J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. Neurology, 2011, 77, 2, 179–189.
31. Lancaster E., Martinez-Hernandez, E., Titulaer, M.J., et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. Neurology 2011, 77, 1698–1701.
32. McKeon, A., Lennon, V.A., Lotze, T., et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. Neurology, 2008, 71, 93–100.
33. Newman, M.P., Blum, S.R., Wong, C. W. Autoimmune encephalitis. Intern Med J, 2016, 46, 2, 148-157.
34. Nosadini, M., Mohammad, S.S., Corazza, F., et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. Dev Med Child Neurol, 2017, 59, 8, 796-805.
35. Petit-Pedrol M., Armangue, T., Peng, X., et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol 2014, 13, 276–286.
36. Saiz, A., Blanko, I., Sabater, L., et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. Brain, 2008, 131, 2553-2563.
37. Shahrizaila, N., Yuki, N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84, 576–583.
38. Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol, 2013, 12, 157–165.
39. Vincent, A., Buckley, C., Schott, J.M., et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain, 2004, 127, 701–712.
40. Wingerchuk, D.M., Banwell, B., Bennett, J.L., et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, 2015, 14, 177–189.

Адрес за кореспонденция:
Проф. В. Божинова
Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св.Наум",
ул. „Д-р Л.Русев"1, София 1113
e-mail: vsbojinova@abv.bg
Address for correspondence:
Prof. V. Bojinova,
Clinic of Child Neurology, University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum" Sofia,
1 " Dr. Ljuben Rusev"str, Sofia 1113,
e-mail: vsbojinova@abv.bg

СПОНТАНЕН ВЪТРЕМОЗЪЧЕН КРЪВОИЗЛИВ – НОВОСТИ В ТЕРАПИЯТА

Д. Тасков[1], М. Миланова[1, 2]

[1] УМБАЛНП „Св. Наум“ София
[2] Медицински Университет - София

SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE – TREATMENT INNOVATIONS

D. Taskov[1], M. Milanova[1,2]

[1] St. Naum University Hospital – Sofia
[2] Medical university of Sofia

ABSTRACT

Intracerebral haemorrhage (ICH) is the most devastating and disabling type of stroke. It accounted for 9% to 27% of all strokes worldwide. Numerous risk factors have been identified. Recent advances in neuroimaging contribute to early diagnosis and have predictive function. To improve the devastating course of ICH, various clinical trials for medical and surgical interventions have been conducted in the last 10 years. There is evidence that early intensive blood pressure reduction is a safe and feasible strategy for ICH. The widespread use of oral anticoagulants in recent years has lead to the development of antagonists, which need further clinical trials to establish their reliable efficacy and safety. Some patients with ICH may benefit from surgical management, but it is not possible to more definitive conclusion. Minimally invasive surgical evacuation methods are ongoing and may provide positive evidence. The purpose of this review is to help clinicians to administer appropriate treatment and attempt to improve the clinical outcome of ICH.

KEY WORDS: intracerebral haemorrhage, risk factors, diagnostic, medical management, surgical interventions

РЕЗЮМЕ

Спонтанният вътремозъчен кръвоизлив (ВМК) е най-тежкият и инвалидизиращ от всички видове инсулт. Честотата му е между 9 и 27% от тях в световен мащаб. Различни рискови фактори са отговорни за възникването на ВМК. Последните постижения в невроизобразяването подпомагат ранната диагноза и могат да имат предиктивна стойност. За да се подобри лошият изход от заболяването, през последното десетилетие се проведоха много проучвания за медикаментозно и хирургично лечение. Доказа се безопасността и ефикасността на намаляване на артериалното налягане при ВМК. Поради все по-разпространеното използване на оралните антикоагуланти, бяха разработени антидоти, за които са необходими допълнителни проучвания, доказващи ефективността им. Различни хирургични интервенции могат да подобрят изхода при някои пациенти, докато при други не е доказан положителен ефект. Навлизането в практиката на миниинвазивната хирургия е обнадеждаващ метод, но се изискват допълнителни проучвания. Целта на настоящия обзор е да подпомогне специалистите за прилагане на подходящо лечение и постигане на по-добри резултати при болните с ВМК.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: вътремозъчен кръвоизлив, рискови фактори, диагностика, медикаментозно лечение, хирургично лечение

Спонтанният нетравматичен вътремозъчен кръвоизлив (ВМК) обхваща между 9 и 27% от всички инсулти в световен мащаб и е с най-голяма смъртност и инвалидизация от всички (35). Около 51% от пациентите с ВМК умират в първата година след възникването му, а 2/3 от преживелите развиват средна до тежка инвалидизация (15). Различни рискови фактори водят до възникването на ВМК, сред които най-голямо значение имат артериалната хипертония, приемът на антикоагулантна терапия, мъжкия пол и други (22). (табл. 1)

Табл. 1 Рискови фактори за възникване на вътремозъчен кръвоизлив

Нерегулируеми	Регулируеми
Мъжки пол	Артериална хипертония
Възраст	Прием на антикоагулантна терапия
Етнос	Прием на антиагрегантна терапия
Наследственост	Диабет
	Холестерол
	Злоупотреба с алкохол
	Употреба на наркотици
	Тютюнопушене

Артериалната хипертония (АХ) е най-често срещаният рисков фактор за възникване на първичен ВМК, преобладаваща при около 60-70% от всички случаи (37). Хроничната хипертония води до липохиалиноза – процес, при който фибробластна пролиферация, депозиция на макрофаги и гладко-мускулни клетки са заменени с колаген в стените на малките артериоли, което води до намалена еластичност и увеличена чувствителност, предразполагаща спонтанното им разкъсване (14). Кръвоизливите възникнали вследствие на хипертонията са най-често с нелобарна локализация – в базалните ганлии, таламуса, понса и малкия мозък (11,40).

Мозъчната амилоидна ангиопатия (МАА) е втората най-честа причина за възникването на ВМК (37). Представлява процес на натрупване на β-амилоиден пептид в стените на кортикалните малки артериоли, което причинява най-често лобарни и микро-кръвоизливи (40).

Коагулопатиите и по-специално тези, в следствие на прием на медикаменти, са все по-често срещан рисков

фактор за възникване на ВМК, тъй като антикоагулантната терапия се използва при различни състояния за първична и вторична профилактика на сърдечно-съдови заболявания (38).

Спонтанен вътремозъчен кръвоизлив трябва да се подозира при всеки пациент, който е развил остър огнищен неврологичен дефицит, асоцииран често със симптоми на повишено вътречерепно налягане – силно главоболие, гадене, повръщане, артериална хипертония, бради- или тахикардия, епилептични пристъпи и намалено ниво на съзнанието (12).

Бързото влошаване в състоянието на пациента – намаляване с 2 и повече точки по Глазгоу Кома Скала (ГКС) от началото на симптомите до постъпването на пациента в специализирано отделение, се наблюдава при около 20% от случаите (24). В допълнение 15-23% от пациентите имат увеличаване размера на кръвоизлива и влошаване на неврологичното състояние в първите няколко часа (20,31). Това определя и необходимостта от спешни мерки, включващи общи реанимационни дейности и специфични терапевтични подходи срещу патофизиологичните механизми, довели до заболяването. През последното десетилетие се работи усърдно върху консервативното и хирургично лечение при ВМК. В някои аспекти от настоящите световни препоръки за лечение на заболяването все още има неясноти, въпреки провеждането на нови големи клинични проучвания (38). Натрупаните данни показаха липсата на ефект при някои интервенции използвани в практиката за лечението на ВМК.

ДИАГНОСТИЦИРАНЕ

Внезапното възникване на остър неврологичен дефицит предполага най-вероятно съдова генеза, което прави трудно отдиференцирането на вътремозъчния кръвоизлив от исхемичния инсулт само по клинични белези (2). Симптомите на повишено вътречерепно налягане – намалено ниво на съзнанието, главоболие, повишено артериално налягане са по-чести при ВМК, но не са специфични (главоболие може да има при 30% от пациентите с исхемичен инсулт) (36). Бързото невроизобразяващо изследване поставя категорично диагнозата ВМК. Компютърната томография на глава (КТ) се приема за златен стандарт за диагностицирането на ВМК поради своята достъпност, висока специфичност и чувствителност (24, 26). КТ дава информация освен за локализацията на кръвоизлива и за наличието на пробив във вентрикулната система, ефект на притискане, хидроцефалия, степента на мозъчния оток и притискане на ствола (9). Ядрено-магнитният резонанс (ЯМР) на глава е също с висока чувствителност и специфичност, но приложението му е по-ограничено поради малката му достъпност, продължителността на изследването и ниската толерантност от страна на тежко увредените пациенти (7, 33). ЯМР е полезен инструмент за откриване на основната причина за възникване на вторичен ВМК (напр. при каверном, тумор и др.) (34). Компютърно - томографската ангиография (КТА) е силно чувствителен метод за откриване на съдови аномалии и наличието на контрастна екстравазация (т.нар. spot sign) (13). Последната представлява радиографска находка, която е прогностичен белег за високо-рискови пациенти по отношение на увеличаване обема на кръвоизлива (30).

ЛЕЧЕНИЕ

Вътремозъчният кръвоизлив е спешно, животозастрашаващо заболяване, което изисква прилагане на бързи терапевтични мерки. Първата основна задача е да се осигури стабилизиране на кардио - респираторната система при нестабилните пациенти, с цел предотвратяване на вторичните увреди вследствие на хипоксемията, повишеното артериално налягане и увеличаването размера на кръвоизлива (20). Спешната ендотрахеална интубация се прилага при пациенти в кома (ГКС ≤ 8т.) или значителен респираторен дистрес (9). Последвано от прецизния клиничен преглед, подробната анамнеза и история за приеманите медикаменти, се започва и лечението на повишеното артериално налягане, корекция в коагулацията, повишеното вътречерепно налягане и други.

Лечение на повишеното артериално налягане

Пациентите с ВМК често постъпват с екстремно високо артериално налягане (АН). То се асоциира с увеличаване обема на кръвоизлива, неврологично влошаване и лоша прогноза (5,32). Докато в миналото се е смятало, че съществува исхемична пенумбра около кръвоизлива, която се уврежда с намаляване на артериалното налягане, редица настоящи проучвания показаха, че исхемията не е водещият фактор за перихематомното увреждане (5,23). Две големи клинични проучвания във фаза 3 доказаха, че ранното намаляване на систолното артериалното налягане (САН) до стойности <140 mm Hg е безопасно, без значителни отрицателни ефекти (1,29). Проучването INTERACT 2 сравнява ефекта от интензивното намаляване на систолното артериално налягане (<140 mm Hg) при една група пациенти сравнени с втора група, при която САН се намалява до стойности <180 mm Hg. Двете групи са оценени по отношение на настъпилата смърт или тежка инвалидизация чрез модифицираната скала на Ранкин. Резултатите от проучването показват, че и при двете групи няма значителна разлика по отношение на процента починали пациенти или тези с развита тежка инвалидизация за период от 90 дни. Анализът на модифицираната скала на Ранкин показа подобри функционални резултати при групата с интензивно понижаване на САН (<140 mm Hg) (1). При проучването ATACH-2 пациентите са разделени в две групи – едната е с целева стойност на САН между 110 и 139 mm Hg, а другата – от 140 до 179 mm Hg. За понижаване на артериалното налягане в това проучване се е използвала само венозна инфузия на никардипин. (табл. 2) Пациентите и тук са оценени спрямо модифицираната скала на Ранкин. Резултатите не показват статистическа значима разлика в настъпването на смърт и степента на инвалидност при сравняването на двете групи (29). Средното артериално налягане при пациентите с интензивно намаляване на систелното артериалното налягане е било 129 mm Hg, а при другата група – 141 mm Hg. Това до някъде може и да обясни неутралния резултат на проучването – постигнат е много добър контрол на артериалното налягане и в групата с прицелни стойности от 140 до 179 mm Hg. Наблюдавала се е по-висока честота на бъбреч-

ните отрицателни ефекти при групата с по-ниски прицелни стойности на АН (29). Основаващи се на проучването INTERACT2 европейските и американските препоръки са за намаляване на артериалното налягане под 140 mm Hg (20, 35). Американската сърдечна асоциация/Американската асоциация за инсулти (AHA/ ASA) препоръчват намаляване на артериалното налягане под 140 при пациенти, постъпващи със 150 до 220 mmHg АН. При тези с АН над 220 mm Hg е разумно да се приложи агресивно снижаване на АН с интравенозна инфузия и често мониториране (20). Не се отбелязват конкретни медикаменти за третиране на АН, но се предполага, че подходящи може да са интравенозните блокери на калциевите канали (напр. никардипин) и бета-блокерите (напр. лабеталол), поради късия им полу-живот и лесното им титриране (6). Антихипертензивните медикаменти, които причиняват вазодилатация, нарушена авторегулация и повишено вътречерепно налягане, като нитратите, е редно да се избягват (12).

Табл. 2 Рандомизирани проучвания за ефекта от понижаване на артериалното налягане при пациенти със спонтанен вътремозъчен кръвоизлив

Име и година на публикуване	Брой пациенти	Време до започване на терапията	Активен медикамент	Начин на приложение	Клиничен изход
ATACH 2010	60	До 6-ти час	никардипин	и.в.	неутрален
ATACH 2 2010	60	До 6-ти час	никардипин	и.в.	неутрален
INTERACT 2008	404	До 6-ти час	неопределен	п.ос, и.в., трансдермално	намален размер на хематома
INTERACT 2 2013	2839	До 6-ти час	неопределен	п.ос, и.в., трансдермално	по-добър функционален изход

КОРЕКЦИЯ НА КОАГУЛАЦИОННИЯ ПРОФИЛ

Витамин К антагонист - свързан кръвоизлив

Витамин К антагонисти (ВКА) включващи, варфарин и аценокумарол (Синтром), действат посредством инхибиране на витамин К – зависимите коагулационни фактори в черния дроб (фактори II, VII, IX, X, протеини С и S) (38). Тяхната употреба увеличава двойно риска от спонтанен вътремозъчен кръвоизлив и е свързана с възникване на 12-14% от всички ВМК (3,19). Повишената заболеваемост и смъртност се дължат най-вероятно на по-големия обем на кръвоизлива, увеличения риск от разширяването му и броя коморбидности при пациентите, приемащи антикоагулантна терапия (16). ВКА-свързан ВМК, при които стойностите на INR са повишени, се третира с различни съставки, като витамин К, прясно замразена плазма (ПЗП), концентрат на протромбиновия комплекс (КПК), рекомбинантен активиран фактор VIIa (рФVIIa) и активност, заобикаляща инхибитора на фактор VIII (ФЕЙБА) (37). Основният недостатък на интравенозното приложение на витамин К е този, че стойности на INR <1.4 се постигат до 24 часа от приложението му, което го прави недостатъчно средство като монотерапия за ограничаване на кръвоизлива, тъй като увеличаването му се наблюдава в първите часове от възникването му (16). Приложението на ПЗП изисква време за размразяването ѝ и са необходими големи количества за коригиране на повишените стойности на INR. КПК представлява инактивиран концентрат от фактори II, IX, X и променливо количество от фактор VII, като съдържанието или липсата му разделя КПК като 3 и 4-факторен (9). КПК може бързо да се подготви за въвеждане, необходими са малки количества и бързо възстановява INR (37). Тези съображения правят използването на КПК предпочитано пред ПЗП (9,16,20). рФVIIa бързо нормализира стойностите на INR при ВКА - свързан ВМК, но не възстановява всички витамин К – зависими фактори, като най-вероятно не възстановява образуването на тромбин толкова ефикасно, колкото КПК (20). Това го прави непрепоръчителен при рутинната корекция на коагулацията при ВКА – свързан ВМК (20).

Използване на директни инхибитори на тромбина (дабигатран)

Рискът от кървене при пациенти, използващи дабигатран, както и другите директни перорални антикоагуланти, е значително по-нисък в сравнение с използващите ВКА (16). Поради сравнително краткия си полуживот, използването на активен въглен (50 гр.) е препоръчително, при прием на медикамента в рамките на два часа от кръвоизлива (16). Използването на активен въглен трябва да е при пациенти с нисък риск от аспирация или интубирани с ентерален достъп. Разработено е моноклонално антитяло – idarucizumab (Praxbind®), което е антидот на дабигатрана. Проспективно, кохортно проучване на 90 пациенти със сериозно кървене, вследствие на употреба на дабигатран показа, че idarucizumab напълно предотвратява антикоагулантния ефект на дабигатрана в прием от 5 мг и.в., разпределен в две дози, при пациенти приели антикоагуланта преди 3-5 часа от полуживота му или такива с бъбречна недостатъчност, водеща до продължителна лекарствена експозиция, извън рамките на 3-5 часа полуживот (28). Ако idarucizumab не е наличен може да се приложи 4-факторен КПК (50 единици/кг) или активиран КПК (16). Хемодиализа може да бъде използвана при пациенти с дабигатран-свързан ВМК и бъбречна недостатъчност при неефикасност на останалите терапевтични подходи (9).

Използване на директни инхибитори на фактор Ха

Три медикамента от тази група се използват в клиничната практика - ривароксабан, апиксабан и едоксабан. Техният ефект се дължи на предотвратяване на фактор Ха – зависимото превръщане на протромбина в тромбин (16). При прием на медикамента по-малко от 2 часа от началните симптоми се препоръчва използването на активен въглен. Хемодиализата няма съществен ефект при този клас медикаменти, защото те са силно свързани с протеини (16). Няколко проучвания показват, че при използването на 4-факторен КПК, активиран КПК и рФVIIa при пациенти с вътремозъчен кръвоизлив, предизвикан от този клас медикаменти, се постига подобряване в коагулационния профил (10, 16, 27). Въпреки че данните от проучванията не са достатъчни да подкрепят ефикасността на наличните хемостатични средства при тези пациенти, използването им е уместно (16). Поради по-добрата корелация с коагулационните параметри и по-ниския риск от тромбемболизъм е резонно използва-

нето на 4-факторен КПК и активиран КПК пред рФVIIа (16). Разработен е продуктът Андексанет алфа (Andexanet alfa), който е рекомбинантен, генетично модифициран фактор Ха, изгубил прокоагулационния си ефект. Първите проучвания на този антидот показват благоприятен профил на ефикасността и безопасност при пациенти, използващи инхибитори на Ха (17,25). На ранен етап от проучвания е веществото Арипазин (Aripazine), което е малка синтетична молекула, разработена като антидот за всички директни антикоагуланти, ниско-молекулен хепарин и нефракциониран хепарин (8,18).

Използване на нефракциониран хепарин

Препоръчителна е корекция на коагулацията при пациенти, развили ВМК по време на инфузия с хепарин. При пациенти, използващи профилактичен подкожен хепарин се препоръчва корекция на коагулацията само при значително удължено активирано парциално тромбопластиново време (аРТТ) (9). Интравенозно приложение на протамин (1 мг на всеки 100 Е хепарин се прилага в първите 2-3 часа, максимална единична доза 50 мг) се използва и се повтаря половината от първоначалната доза при повишено аРТТ след последващото му изследаване (9).

Използване на нискомолекулни хепарини

Корекция на коагулацията се препоръчва при използване на терапевтични, а не на профилактични дози (16). За еноксипарин (Клексан) използван до 8 часа преди появата на кръвоизлива се препоръчва прилагането на 1 мг протамин на всеки 1 мг еноксипарин. Ако е прилаган между 8 и 12 часа се използва 0.5 мг протамин на всеки 1 мг еноксипарин (16). За надропарин (Фраксипарин) се прилага по 1 мг протамин на всеки 100 анти-Ха единици надропарин при последните 3-5 полуживота на лекарството с максимална еднократна доза до 50 мг протамин (16). При контраиндикации за използване на протамин може да се прилага рФVIIа (90 мкг/кг и.в.). ПЗП, КПК и активиран КПК не се препоръчват (16).

Използване на тромболитични агенти

При подозиране или поява на вътремозъчен кръвоизлив след тромболиза се препоръчва преустановяване на тромболитичното лечение. Използва се криопреципитат (10 единици първоначална доза) при пациенти лекувани с тромболитични агенти в рамките на 24 ч. (16). Криопреципитатът е биологичен продукт получен от ПЗП, съдържащ фибриноген, фактори VIII, XIII, фибронектин и фактора на фон Вилебранд. При контраиндикации или липса на криопреципитат се използват антифибринолитични агенти – транексамова киселина (10-15 мг/кг и.в. над 20 мин.) и ε-аминокапронова киселина (4-5 гр и.в.). Тъй като е доказано, че ниските нива на фибриноген <150 мг/дЛ се асоциират с разширяване обема на кръвоизлива (39), ако при повторното измерване на фибриногена се установят такива, е уместно последващо използване на криопреципитат (16).

Използване на антиагреганти

Проучването PATCH откри, че прилагането на тромбоцитна маса при пациенти, използвали антиагреганти преди кръвоизлива се асоциира с по-лоши резултати в сравнение с тези, които са лекувани консервативно – без тромбоцитна трансфузия (4). Такава може да се използва при пациенти, развили ВМК в резултат на прием на аспирин или аденозин-дифосфат рецепторни (ADP) инхибитори и на които им предстои неврохирургична интервенция (9). Извършва се изследване на тромбоцитната функция и ако тя е нормална или пациента има данни за антитромбоцитна резистентност, то трансфузията на тромбоцити трябва да се избягва (9). Не се препоръчва и при кръвоизливи асоциирани с прием на нестероидни противовъзпалителни средства и/или гликопротеин IIb/IIA инхибитори (16). Дезмопресин (0.4 мгм/кг и.в.) може да се приложи при ВМК асоцииран с прием на циклооксигеназни (COX) инхибитори или ADP инхибитори (16).

Повечето от цитираните препоръки за лечение при употреба на антиагреганти и антикоагуланти са посочени в препоръките на Американската сърдечна асоциация и Американската асоциация за инсулти (AHA/ASA) и са на базата по-скоро на фармакологичните свойства на препоръчителните медикаменти и общите принципи за лечение на хеморагии, а не на проведени контролни рандомизирани проучвания (КРП) при ВМК. Поради тази причина в препоръките на Европейската организация за инсулти (ESO) се посочва, че при липса на КРП не може да се направи силна препоръка колко, кога и за кого да се нормализира коагулационния профил и/или съсирването при пациенти, които са били на антикоагулантна и/или антиагрегантна терапия преди възникването на ВМК (35). (табл. 3)

Табл. 3 Обобщени препоръки на Американската сърдечна асоциация/Американската асоциация за инсулти (AHA/ASA) от 2015 година за корекция на коагулопатиите (Hemphill et al., 2015)

Етиология на коагулопатията	Лечение
ВКА и повишен INR	Витамин К – зависимо факторно заместване за корекция на INR и и.в. витамин К. КПК са предпочитани пред ПЗП. рФVIIа не се препоръчва
Дабигатран, ривароксабан и апиксабан	КПК, ФЕЙБА или рФVIIа могат да се използват при определени пациенти. Активен въглен може да се използва ако последната доза е взета до 2-рия час. Хемодиализа може да се използва за дабигатран.
Хепарин	Протамин сулфат може да се използва
Антиагреганти	Трансфузията на плазма е несигурна
Тежък дефицит на коагулационни фактори или тромбоцитопения	Подходящи коагулационни фактори или тромбоцитно заместване

ВКА – витамин К антагонист; и.в. – интравенозно; КПК – концентрат на протромбиновия комплекс; рФVIIа - рекомбинантен активиран фактор VIIа; ФЕЙБА – активност, заобикаляща инхибитора на фактор VIII.

Лечение на мозъчния оток и повишено вътречерепно налягане (ПВН)

Мозъчен оток се развива в първите няколко дни след ВМК и е една от причините за развитие на ПВН. Няколко проучвания показват, че увеличаването на мозъчния оток в рамките на 24-72 часа от кръвоизлива е свързано с по-лоша прогноза в 90 дневен период (9). При пациенти с ГКС ≤ 8, клинични данни за транстенториално вклиняване, значително повишаване на вътречерепното налягане или хидроцефалия се препоръчва следенето на налягането посредством паренхимни или вентрикулни устройства (20. Използват се хиперосмоларни физиологични разтвори и

манитол. Въпреки това проучването INTERACT 2 показа безопасността, но и липсата на подобрение в изхода на заболяването след приложение на манитол (16). Други методи за намаляване на ПВН са повдигане на главата на 30°, хипервентилация и лека седация (21). Кортикостероидите е препоръчително да се избягват (21). Цитираните препоръки се основават на базата на резултати от проучвания и общи принципи за лечение на травматични мозъчни кръвоизливи. Липсват доказателства от КРП за лечение на ПВН при пациенти със спонтанен вътремозъчен кръвоизлив.

Контрол на температурата

Повишаването на температурата е често при тези пациенти, особено при кръвоизливи с пробив във вентрикулната система като при продължителност ≥72 часа се явява лош прогностичен белег и може да се свърже с увеличаване обема на кръвоизлива (9). Въпреки това няма доказателства, че поддържането на нормална температура подобрява изхода от заболяването (20). Съществуват някои доказателства, че терапевтичното охлаждане намалява мозъчния оток и може да се прилага лека хипотермия (20). ESO отбелязва, че липсват данни от КРП, за да се направи силна препоръка дали, кога и за кого да се използват превантивно медикаменти или да се започне ранно лечение на високата температура при пациенти с остър ВМК (35).

Контрол на кръвната захар

Установяване на хипергликемия при приема на пациент с ВМК е лош прогностичен белег, независимо дали болният страда или не от диабет (9). Едно проучване демонстрира, че при поддържане на прицелни стойности на глюкоза 4.44 – 6.1 ммол/л чрез инсулинова инфузия, се увеличава риска от хипогликемия и от смъртност (20). Препоръчва се проследяване на кръвната захар и избягване на хипо- и хипергликемята (20).

Контрол на епилептичните гърчове

Появата на епилептични пристъпи при пациенти с ВМК е често и достига до 16% в рамките на първата седмица от хоспитализацията (20). Лобарен ВМК с корово участие е най-големият рисков фактор (9). Няма ясна връзка между появата на пристъпи и неврологичния изход и смъртността (9). Няколко проучвания показаха, че профилактиката с антиепилептични средства увеличава смъртността и инвалидността (20). Уместно е лечението на клинично проявени пристъпи и при пациенти с намалено ниво на съзнанието при които се установяват електроенцефалографски данни за пристъп (20). ESO отбелязва, че липсват достатъчно данни от КРП, които да направят силна препоръка за това дали превантивното антиепилептично лечение да се използва при пациенти с ВМК за превенция на гърчове или подобряване на изхода от заболяването (35). Няма достатъчно данни от КРП и за това как, кога и за кого да се използват антиепилептични медикаменти за намаляване риска от епилепсия след ВМК (35).

Препоръките за контрол на телесната температура, кръвната захар и гърчовете се основават на резултати от проучвания за исхемични мозъчни инсулти. Няма достатъчно данни от КРП за пациенти със спонтанен ВМК.

Тромбемболична профилактика

Пациентите с ВМК са с повишен риск от развитие на венозен тромбемболизъм в това число на тромбоза на дълбоки вени и белодробен емболизъм (20, 21). Препоръчва се използването на устройства за периодично пневматично компресиране от първия ден на хоспитализацията (20). Използването на ниски дози нискомолекулен или нефракциониран хепарин може да се осъществи след доказателство за липса на активно кървене при неподвижни пациенти след 1 до 4-ти ден от хоспитализацията (20). При пациенти с клинични данни за тромбоза на дълбоки вени или белодробен тромбемболизъм трябва да се оцени стабилността на кръвоизлива, причините за възникването му и времето от появата му с цел започването на системна антикоагулантна терапия (9).

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Две големи рандомизирани, контролирани проучвания – STICH I и STICH II сравниха хирургичната евакуация на кръвоизлива спрямо консервативното лечение. Нито едно от двете не показа статистически значима полза от ранното хирургично лечение при пациенти със супратенториален кръвоизлив, освен ако интервенцията не е животоспасяващи при бързо влошаващи се пациенти (9,16). Анализът на субгрупа от пациенти с повърхностен лобарен кръвоизлив показа малка полза в преживяемостта, без значимо подобрение във функционалния изход на заболяването (9).

Декомпресивна краниотомия може да намали смъртността при пациенти със супратенториален кръвоизлив, които са в кома, имат голям кръвоизлив със значително изместване на срединната линия или имат ПВН, неповлияващо се от медикаменти (20). Спешна хирургична интервенция е строго препоръчителна при пациенти с малкомозъчен кръвоизлив, които имат влошаване в неврологичния статус и/или стволова компресия и/или хидроцефалия поради обструкуция на вентрикулната система (20).

В практиката все повече навлиза използването на минимално инвазивни техники за евакуация на хематома, включващи обикновена аспирация, ендоскопско премахване и механична аспирация с или без приложение на тромболитичен агент. Прочуването MISTIE II показа подобрение в отока около кръвоизлива в групата, при която е използвана миниинвазивна хирургия спрямо консервативно лекуваните пациенти (37). Първоначалните резултати от проучването MISTIE III, което още не е приключило, показва подобрение при пациентите с ВМК, лекувани чрез миниинвазивна хирургия с приложение на тромболитичен агент, спрямо тези лекувани консервативно (37).

Интравентрикулният кръвоизлив се среща при около 45% от пациентите с ВМК и е лош прогностичен белег (37). Спешното поставяне на външен вентрикулен дрен за измерване и лечение на повишеното вътречерепно налягане и дрениране на цереброспиналната течност и кръвта във вентрикулите при пациенти с ВМК, с понижено ниво на съзнанието или хидроцефалия може да е животоспасяващо (37). Няколко проучвания показват променливи резултати при приложението на рекомбинан-

мен тъканен плазминогенов активатор (rt-PA) във вентрикулите при интравентрикулен кръвоизлив (37). Проучването CLEAR III оценява това приложение, но още няма резултати от това изследване (20). Настоящите препоръки разглеждат безопасността и ефикасността на този метод като несигурни, въпреки че резултатите от CLEAR III могат да дадат повече яснота върху приложение на rt-PA във вентрикулите при пациенти с интравентрикулна хеморагия (20).

НЕВРОРЕХАБИЛИТАЦИЯ

Въпреки че по-малко от една трета от пациентите с ВМК постигат дългогодишна функционална независимост, е доказано, че тези пациенти се възстановяват по-добре и по-бързо от тези, претърпели исхемичен мозъчен инсулт (37). Рехабилитацията се препоръчва да започне колкото се може по-рано при преживелите ВМК пациенти (20).

Поради високата смъртност и тежката инвалидизация се препоръчва пациентите със спонтанен вътремозъчен кръвоизлив да се приемат в специализирани отделения за инсулти, където мултидисциплинарен екип може да подобри изхода от заболяването. Продължаване на проучванията за превенция и ефективност на терапията си остава основна задача за намаляване на честотата на заболяването и подобряване на функционалните резултати.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson, C.S., Heeley, E., Huang, Y., et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage.N Engl J Med, 2013, 368, 2355–2365.
2. Andrews, C.M., Jauch, E.C., Hemphill, J.C., Smith, W.S., Weingart, S.D. Emergency neurological life support: Intracerebral hemorrhage. Neurocritical Care, 2012, 17, 1, 37-46.
3. Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., Palareti, G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest, 2008,133, 160–198.
4. Baharoglu, M.I., Cordonnier, C., Al-Shahi, Salman, R., et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelettherapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet, 2016, 387, 2, 2605–2613.
5. Butcher, K.S., Jeerakathil, T., Hill, M., et al. The intracerebral hemorrhage acutely decreasing arterial pressure trial. Stroke, 2013, 44, 620-626.
6. Calhoun, D.A., Jones, D., Textor, S., et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension, 2008, 51, 1403–1419.
7. Chalela, J.A., Kidwell, C.S., Nentwich, L.M. et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke:a prospective comparison. Lancet, 2007, 369, 293–298.
8. Costin, J., Ansell, J., Laulicht, B., Bakhru, S., Steiner, S. Reversal agents in development for the new oral anticoagulants. Postgrad Med, 2014, 126, 7, 19-24.
9. Dastur, C.K., Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. Stroke and Vascular Neurology, 2017, 00, e000047.
10. Dibu, J.R., Weimer, J.M., Ahrens, C., Manno, E., Frontera, J.A. The Role of FEIBA in Reversing Novel Oral Anticoagulants in Intracerebral Hemorrhage. Neurocrit Care, 2016, 24, 3, 413-419.
11. Domingues, R., Rossi, C.,Cordonnier C. Classification of Intracerebral Haemorrhages. European neurological review, 2014, 129-135.
12. Elijovich, L., Patel, P.V., Hemphill, 3rd, J.C. Intracerebral hemorrhage. Semin Neurol, 28, 657–667.
13. Fan, J.S., Huang, H.H., Chen, Y.C., et al. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. Acad Emerg Med, 2012, 19, 133–138.
14. Fisher, C.M. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. J Neuropathol Exp Neurol, 1971, 30, 536–550.
15. Fogelholm, R., Murros, K., Rissanen, A., Avikainen, S. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76, 11, 1534–1538.
16. Frontera, J.A. et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. Neurocrit Care, 2016, 24, 1, 6-46.
17. Ghadimi, K., Dombrowski, K.E., Levy, J.H., Welsby, I.J. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. Expert Rev Hematol., 2016, 9, 2, 115-122.
18. Greinacher, A., Thiele, T., Selleng, K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. Thromb Haemost, 2015, 113, 5, 931-942.
19. Hart, R.G., Tonarelli, S.B., Pearce, L.A. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. Stroke J Cereb Circ., 2005, 36, 1588–1593..
20. Hemphill, J. C. III, Greenberg, S. M., Anderson, C. S., et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. Stroke, 2015, 46, 2032–2060.
21. Kim, J.Y., Bae, Hee-Joon. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Management. J Stroke, 2017, 19, 1, 28–39.
22. Martini, S.R., Flaherty, M.L., Brown, W.M., Haverbusch, M., Comeau, M.E., Sauerbeck. L., Kissela, B.M., Deka, R., Kleindorfer, D.O., Moomaw, C.J., Broderick, J.P., Langefeld, C.D., Woo, D. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. Neurology, 2012, 79, 23, 2275-2282.
23. Mayer, S.A., Lignelli, A., Fink, M.E. et al. Perilesional blood flow and edema formation in acute intracerebral hemorrhage: a SPECT study. Stroke, 1998, 29, 1791–1798.
24. Moon, J.S., Janjua, N., Ahmed, S. et al. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. Crit Care Med, 2008, 36, 172-175.
25. Nafee, T., et. all Andexanet alfa for the reversal of anticoagulant activity in patients treated with direct and indirect factor Xa inhibitors. Expert Rev Cardiovasc Ther., 2017, 15, 4, 237-245.
26. Orito, K., Hirohata, M., Nakamura, Y., et al. Leakage sign for primary intracerebral hemorrhage: a novel predictor of hematoma growth. Stroke, 2016, 47, 958–963.
27. Perzborn, E., Heitmeier, S., Laux, V., Buchmuller, A. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. Thromb Res., 2014, 133, 671–681.
28. Pollack, C.V. Jr, Reilly, P.A., Eikelboom, J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med, 2015, 373, 511–520.
29. Qureshi, A.I., Palesch, Y.Y., Barsan, W.G., et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. N Engl J Med, 2016, 375, 1033–1043.
30. Rizos, T., Dorner, N., Jenetzky, E. et al. Spot Signs in Intracerebral Hemorrhage: Useful for Identifying Patients at Risk for Hematoma Enlargement. Cerebrovasc Dis, 2013, 35, 582–589.
31. Rodriguez-Luna, D., Piñeiro, S., Rubiera, M., et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. Eur J Neurol, 2013, 20, 1277–1283.
32. Sakamoto, Y., Koga, M., Yamagami, H., et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. Stroke, 2013, 44, 1846–1851.
33. Singer, O.C., Sitzer, M., du Mesnil, de Rochemont, R. et al. Practical limitations of acute stroke MRI due to patientrelated problems. Neurology, 2004, 62, 1848–1849.
34. Smith, E.E., Rosand, J., Greenberg, S.M. Hemorrhagic stroke. Neu-

roimaging Clin N Am, 2005, 15, 259–272.
35. Steiner, T. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke, 2014, 9, 7, 840-855.
36. Tentschert, S., Wimmer, R., Greisenegger, S. et al. Headache at Stroke Onset in 2196 Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. Stroke, 2005, 36.
37. Thabet, A.M., Kottapally, M., Hemphill, J.C. 3rd Management of intracerebral hemorrhage. Handb Clin Neurol, 2017, 140, 177-194.
38. Veltkamp, R., Purrucker, J. Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17, 10, 80.
39. Yaghi, S., Boehme, A.K., Dibu, J., et al. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. JAMA Neurol., 2015, 26, 1-7.
40. Ziai, W.C, Hematology and inflammatory signaling of intracerebral hemorrhage. Stroke, 2013, 44, 6, 74-78.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Димитър Тасков
София, 1113, Ул. "Любен Русев" №1
МБАЛНП "Св. Наум",
Клиника за интензивно лечение на нервни болести
e-mail: dimtaskov@gmail.com
тел: +359 2 9702221

Correspondence address:
Dr. Dimitar Taskov
UMHATNP "St. Naum"
1, Louben Roussev Str,
Sofia, 1113
e-mail: dimtaskov@gmail.com
tel: +359 2 9702221

СЪПОСТАВКА НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ЗРИТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР СПОРЕД НАЛИЧИЕТО НА ПЕРИФЕРНА ДИАБЕТНА НЕВРОПАТИЯ ПРИ НОВООТКРИТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Е. Мермеклиева[1], Г. Грозева[2], М. Томова[2], Д. Солаков[3], Л. Харалanов[3], В. Дамянов[4], Л. Тодорова[5]

[1] Клиника по офталмология, УМБАЛ „Александровска", София, България
[2] Клиника по диабетология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев", София, България
[3] Клиника по неврология, НКБ, България
[4] ДКЦ 8, София, България
[5] Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН, България

COMPOSITION OF THE ELECTROPHYSIOLOGICAL TESTS OF THE VISUAL ANALYZER INDICATORS ACCORDING TO THE PRESENCE OF PERIFERAL DIABETIC NEUROPATHY IN NEWLY-DIAGNOSED DIABETES MELLITUS

E. Mermeklieva[1], G. Grozeva[2], M. Tomova[2], D. Solakov[3], L. Haralanov[3], V. Damianov[4], L. Todorova[5]

[1] Clinic of Ophthalmology, University Hospital „Aleksandrovska", Sofia, Bulgaria
[2] Clinic of Diabetology, USHATE „Ac. Ivan Penchev", Sofia, Bulgaria
[3] Clinic of Neurology, NHH, Bulgaria
[4] DCC 8, Sofia, Bulgaria
[5] Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, BAS, Bulgaria

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to compare the values of the components of pattern electroretinography (PERG) and visual evoked potentials (PVEPs) in patients with newly-diagnosed diabetes mellitus (PID) without diabetic retinopathy according to the presence of diabetic neuropathy, diagnosed electromiographicaly.

Material and methods: A group of 135 newly-diagnosed diabetic patients (270 eyes), were studied, with mean age 51±13,72 г., 57 males and 78 females. Patients with DM type 1 were 55 and with type 2 DM – 80. The patients did not have diabetic retinopathy. Two types of objective electrophysiological (EF) methods were performed - PERG and binocular PVEPs. The main indicators that were considered in the results analysis were the latency, amplitudes and amplitude ratios, reflecting the configuration of the wave forms. Electromyography of the peripheral nerves was performed to all patients.

Results: The comparative analysis in newly-diagnosed diabetic patients without diabetic retinopathy, according to the presence of diabetic neuropathy demonstrated that the latency components of PVEPs in those with DN are longer than those who did not have DN.

Conclusion: EF studies are an objective method for examination of changes in the visual analyzer function as a DM complication. The severity of their alterations correlates with the changes in peripheral nerve conduction, which proves the neurodegenerative changes that occur in the visual analyzer in DM before any visible changes in the retina.

KEY WORDS: Pattern electroretinography, visual evoked potentials, Diabetes mellitus, diabetic neuropathy

РЕЗЮМЕ

Цел: Целта на проучването е да се направи съпоставка между показателите на патерните електроретинография (ПЕРГ) и зрителни предизвикани потенциали (ПЗЕП) при болни с новооткрит захарен диабет (ЗД) без диабетна ретинопатия (ДР) според наличието на диабетна невропатия (ДН), диагностицирана електромиографски.

Материал и методи: Изследван е контингент от 34 новооткрити диабетно болни (68 очи) на ср. възраст 41,56±13,96 г. От тях 14 мъже и 20 жени. С тип 1 ЗД са 18 болни, а с тип 2 ЗД –16 болни. С диагностицирана ДН са 19 болни, а без ДН са 15 болни. Пациентите са без признаци на ДР. Извършени са два вида обективни електрофизиологични (ЕФ) изследвания на зрителния анализатор – ПЕРГ и ПЗЕП. Основните показатели, които са отчетени при анализа на резултатите са латентни времена, амплитуди и амплитудни съотношения, отразяващи се на конфигурацията на вълновите форми. На всички пациенти е извършена и електромиография на периферни нерви.

Резултати: При сравнение между новооткритите диабетици без ДР, с доказана ДН и без ДН - латентните времена на ПЗЕП при тези с ДН са по-удължени, в сравнение с тези, които нямат ДН.

Заключение: ЕФ изследвания са обективен метод за изследване на настъпили изменения във функцията на зрителния анализатор (ЗА) като усложнение на ЗД. Тежестта на техните изменения корелира с промените в проводимостта на периферните нерви, което доказва невродегенеративните промени, които настъпват в зрителния анализатор при ЗД преди наличието на видими промени в ретината.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: патерна електроретинография, зрителни евокирани потенциали, захарен диабет, диабетна невропатия

ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет, наред със сърдечно-съдовите и онкологичните заболявания, влиза в триадата „болести на века", засягащи милиони хора по света.

Според СЗО към 2014 г. най-малко 422 милиона души по света (8,5% от възрастното население) страдат от ЗД и се очаква този брой да се увеличава. Понастоящем в България има около 500 хил. души с това заболяване, от които 9,6% са с тип 1 ЗД и около 90,4% с тип 2 ЗД [1].

Според последното определение на Международния експертен комитет захарният диабет (ЗД) е група от метаболитни заболявания, характеризиращи се с хипергликемия, която е резултат на нарушена инсулинова секреция, нарушено инсулиново действие или на двете заедно [9].

И докато острите усложнения на ЗД протичат драматично и не могат да бъдат пропуснати, то късните могат да доведат до сериозни последици, една от които е слепотата. У нас е прието за засягане на зрението от ЗД да говорим тогава, когато установим офталмоскопски или ангиофлуорографски видими промени в очните дъна т. нар. диабетна ретинопатия (ДР). Тя е проява на микроангиопатия. Но ако погледнем функционално ретината е васкуларизирана невронална тъкан. Освен това за възприемане на зрителен образ е необходимо правилно функциониране на целия зрителен път до мозъчната кора. Това е и основанието съвременното схващане за ретинопатията да включва ретинална невродегенерация и микроваскуларни усложнения [2].

Развитието на медицинската наука и технологиите води до внедряването на нови, все по-усъвършенствани методи за ранна диагностика на заболяванията. Това от своя страна ни дава възможност за своевременно започнато лечение и профилактика на усложненията. Много проучвания доказват ролята на електрофизиологичните (ЕФ) методи за ранното откриване и проследяване в динамика на функционалните промени в зрителния анализатор (ЗА) при диабетно болни. За обективно изследване на функцията на ЗА се използват - електроретинографията (ЕРГ) и зрителните евокирани потенциали (ЗЕП). ЕРГ се използва за диагностика и проследяване на редица заболявания на ретината, а ЗЕП зависят от функционалната цялост на целия зрителен път от ретината, през очния нерв, зрителния тракт, оптичната радиация до зрителната кора. [5].

Цел: Целта на проучването е да се направи съпоставка между показателите на патерните електроретинография (ПЕРГ) и зрителни предизвикани потенциали (ПЗЕП) при болни с новооткрит захарен диабет (ЗД) без ДР според наличието на диабетна невропатия, диагностицирана електромиографски.

Материал и методика: Изследван е контингент от 34 новооткрити диабетно болни (68 очи) на ср. възраст 41,56±13,96 г. От тях 14 мъже и 20 жени. С тип 1 ЗД са 18 болни, а с тип 2 ЗД –16 болни. С диагностицирана ДН са 19 болни, а без ДН са 15 болни. Пациентите са без признаци на ДР. Извършени са два вида обективни електрофизиологични (ЕФ) изследвания – ПЕРГ и ПЗЕП. Основните показатели, които са отчетени при анализа на резултатите са латентни времена ЛВ), амплитуди (А) и амплитудни съотношения (АС), отразяващи се на конфигурацията на вълновите форми.

Болните са изследвани клинично чрез пълен офталмологичен преглед, електрофизиологично чрез ПЕРГ и ПЗЕП и електромиографски.

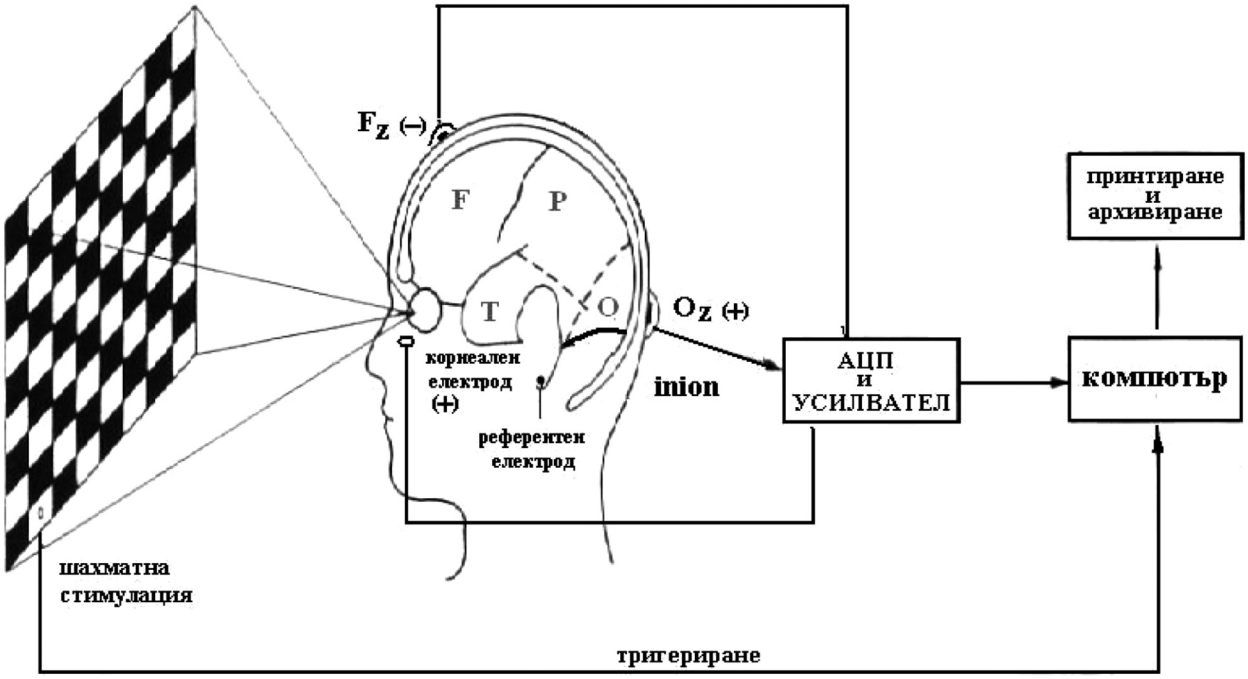
Включващи критерии: Пациенти с новооткрит ЗД тип 1 и тип 2 без наличие на ДР, с или без установена електромиографски ДН.

Изключващи критерии са: Наличие на глаукома, сенилна макулна дегенерация, напреднала катаракта, съдови заболявания на очите, прекаран неврит на зрителния нерв, амблиопия, множествена склероза, Паркинсонова болест, епилепсия, деменция, мозъчни туморни заболявания.

Методика на електрофизиологичните изследвания:

Всички изследвания на ПЕРГ и ПЗЕП са извършени в специално оборудвана електрофизиологична лаборатория (затъмнена и звуково изолирана) За изследванията е използван стандартизиран четириканален апарат „Neuro-MEP 4" на фирмата Neurosoft. Изследванията са извършени с триканален монтаж с апаратни настройки, съобразени с последните публикувани стандарти на ISCEV за ПЕРГ от 2013 г. и ПЗЕП от 2010 г. [3, 7] (фиг.1). Използвали сме стимулиращо поле от 15° за централна стимулация и стимулиращо поле от 30° за по-периферна стимулация.

Основните показатели, които са отчетени при анализа на ПЕРГ и ПЗЕП в настоящата работа, са латентни времена, амплитуди и амплитудни съотношения, отразяващи се на конфигурацията на вълновите форми.



Фиг 1. Блок-схема на методите на стимулация, отвеждане и усредняване

Методика на транзиторни реверзибилни ПЕРГ:

Изследването е бинокулярно. Активният електрод е поставен в контакт с булба, след локална топикална анестезия. Референтният електрод е поставен на ухото, а заземяващият - на дясната китка. Генерираният сигнал преминава през стандартизиран усилвател, дигитализира се и се записва. Направени са най-малко два записа от всеки стимул, за да се потвърди репродуктивността на получените криви. При анализ на резултатите са отчитани латентните времена на N35 и P50 и N95, амплитудите и амплитудните им съотношения (фиг.2).

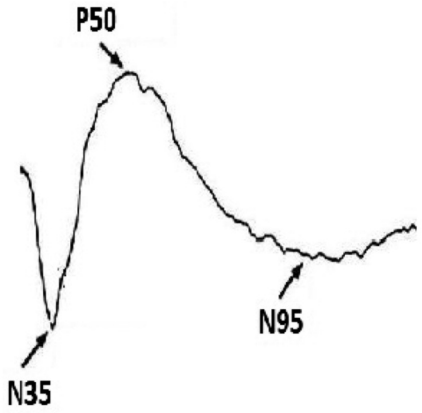
Методика на реверзибилни ПЗЕП:

Изследването на ПЗЕП се извършва монокуларно. Активните електроди са поставени върху скалпа на стандартни места в зависимост от размера на главата, съгласно Международната система 10/20 - над зрителната кора на Oz (среднооцципитално фиксиране (около 3cm над inion-а) и два странични окципитални електрода, поставени хоризонтално на една линия на 3 см вдясно и вляво от Oz (на около 5% от Oz) – O1 и O2, референтен електрод на Fz среднофронтално (на около 12 cm над nasion-а). Заземяващият електрод е лентовиден, поставен на дясната китка. (фиг. 1) При анализ на резултатите са отчитани латентните времена на P50, N75 и P100, N145 и P200. Измерени са и амплитудите и амплитудните съотношения на тези компоненти (фиг.3).

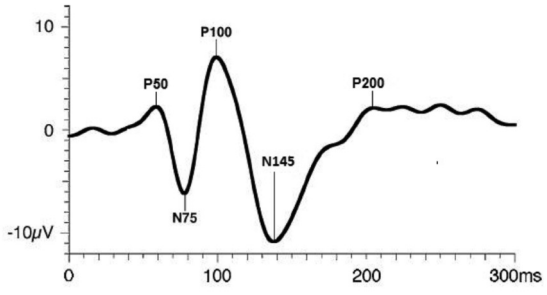
Резултати: Извършихме сравнителен анализ на показателите на компонентите на ЕФ изследвания на пациентите с новооткрит ЗД според наличието на ДН.

Сравнителният анализ на новооткритите диабетици с и без ДН по показателите на ПЕРГ показа, че няма сигнификантна разлика.

Сравнителният анализ на новооткритите диабетици с и без ДН по показателите на ПЗЕП показа, че при ЛВ сигнификантна разлика има при компонент N75 при 15° при всички отвеждания, с изключение на некръстосаните пътища (ИПСИ) на ляво око (ЛО), а при 30° при ИПСИ и кръстосаните пътища (КРОС) на дясно око (ДО). При компонент P100 статистически значима разлика има при 15° при ДО - ИПСИ и сагитално отвеждания. При P100 се установява разлика при 30° при ИПСИ и КРОС на ЛО. Па-



Фиг. 2. Компоненти на ПЕРГ



Фиг. 3. Компоненти на ПЗЕП

Табл. 1. Сравнителен анализ на показателите на ЛВ на ПЗЕП при 15° според наличието на ДН

				Без ДН(n=15)		С ДН (n=19)		P
Отвеждане	Компонент	Стр. стим	Стимул	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
O1-Fz	N75	ляв	15°	84,41	4,76	87,09	6,07	0,173
	P100			110,73	5,68	112,22	7,81	0,543
Oz-Fz	N75	ляв	15°	85,26	4,09	89,56	5,86	0,025
	P100			111,64	6,25	114,44	7,53	0,271
O2-Fz	N75	ляв	15°	84,71	5,41	89,65	5,90	0,020
	P100			110,80	7,84	112,44	6,58	0,517
O1-Fz	N75	десен	15°	84,28	7,08	91,50	7,12	0,011
	P100			109,92	7,76	114,82	6,03	0,054
Oz-Fz	N75	десен	15°	85,51	6,64	91,76	6,80	0,011
	P100			109,77	5,25	114,31	2,75	0,009
O2-Fz	N75	десен	15°	85,97	6,60	90,97	7,61	0,033
	P100			111,07	8,82	114,06	5,15	0,040

Табл. 2. Сравнителен анализ на показателите на ЛВ на ПЗЕП при 30° според наличието на ДН

				Без ДН(n=15)		С ДН (n=19)		P
Отвеждане	Компонент	Стр. стим	Стимул	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
O1-Fz	N75	ляв	30°	77,53	6,65	82,80	5,22	0,038
	P200			226,93	14,68	214,26	19,58	0,045
Oz-Fz	N75	ляв	30°	78,57	6,49	81,55	4,53	0,130
	P200			226,13	15,19	215,89	20,22	0,113
O2-Fz	N75	ляв	30°	77,10	7,70	81,37	4,98	0,059
	P200			230,13	18,65	217,11	17,46	0,044
O1-Fz	N75	десен	30°	76,15	10,35	83,37	4,85	0,006
	P200			223,60	16,37	219,42	19,01	0,504
Oz-Fz	N75	десен	30°	80,20	5,03	82,83	4,18	0,059
	P200			222,93	18,85	215,68	18,24	0,265
O2-Fz	N75	десен	30°	74,63	10,74	81,46	4,23	0,033
	P200			229,67	17,82	218,00	15,67	0,051

циентите с ДН имат сигнификантно по-висока средна стойност при латентните показатели, в сравнение с новооткритите диабетици без ДН. (табл. 1 и 2).

Двете изследвани групи не се различават статистически достоверно по останалите показатели – А и АС.

Обобщение: При сравнение между новооткритите диабетици без ДР с доказана ДН и без ДН - ЛВ на ПЗЕП при тези с ДН са по-удължени, в сравнение с тези, които нямат ДН. Това е в подкрепа на нашата хипотеза за настъпилите невродегенеративни промени, засягащи както периферните нерви, така и зрителния нерв. В достъпната литература има противоречиви резултати относно корелацията между засягането на периферната и централна нервна проводимост. Heravian J и колектив (2012) установяват, че засягането на ЗЕП корелира със засягането на периферните нерви. И други автори стигат до същото заключение при ЗЕП [4, 8]. Други изследователи изразяват противоположното мнение, че промените в проводимостта на зрителния нерв не корелират с проводимостта на периферните нерви [11]. Според тях увредата на периферните нерви е по механизъм, различен от този на черепномозъчните.

Заключение:

ЕФ изследвания са обективен метод за изследване на настъпили изменения във функцията на зрителния анализатор (ЗА) като усложнение на ЗД. Тежестта на техните изменения корелира с промените в проводимостта на периферните нерви, което доказва невродегенеративните промени, които настъпват в зрителния анализатор при ЗД преди наличието на видими промени в ретината.

ЛИТЕРАТУРА

1. Танкова, Цв., Захарен диабет. Парадигма, 2013, 56-63.
2. Antonetti, D.A., Barber, A.J., Bronson, S.K., Freeman, W.M., Gardne,r T.W., Jefferson, L.S., Kester, M., Kimball, S.R., Krady, J.K., LaNoue, K.F., Norbury, C.C., Quinn, P.G., Sandirasegarane, L., Simpson, I.A., Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. Diabetes, 2006, 55, 9, 2401-2411.
3. Bach, M., Brigell, M.G., Hawlina, M., Holder, G.E., Johnson, M.A., McCulloch, D.L., Meigen, T., Viswanathan, S., ISCEV standard for

clinical pattern electroretinography (PERG) (2012 update). Doc. Ophthalmol., 2013, 126, 1–7.
4. Comi, G., Martinelli, V., Galardi, G., Medaglini, S., Poggi, A., Beccaria, L., Meschi, F., D'Arcais, A.F., Visual evoked potentials in diabetic teenagers: influence of metabolic control and relationship with peripheral neuropathy. Metab. Pediatr. Syst. Ophthalmol., 1986, 9, 2-4, 85-87.
5. Fishman, G.A., Birch, D.G., Holder, G.E., Brigell, M.G., Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway. 2nd ed., The Foundation of The American Academy of Ophthalmoilogy, Ophthalmology monographs, 2001, 84-97.
6. Heravian, J., Ehyaei, A., Shoeibi, N., Azimi, A., Ostadi-Moghaddam, H., Yekta, A.A., Khoshsima, M.J., Esmaily, H., Pattern Visual Evoked Potentials in Patients with Type II Diabetes Mellitus. J Ophthalmic Vis Res., 2012, 7, 3, 225-230.
7. Odom, V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G.E., McCulloch, D.L., Tormene, A.P., Vaegan, ISCEV Standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). Doc. Ophthalmol., 2010, 120, 111–119.
8. Puvanendran, K., Devathasan, G., Wong, P.K., Visual evoked responses in diabetes. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1983, 46, 643-647.
9. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2003, 26, 5-20
10. Yaltkaya, K., Balkan, S., Baysal, A.I., Visual evoked potentials in diabetes mellitus. Acta Neurol. Scand., 1988, 77, 3, 239-241.

Адрес за кореспонденция:
София 1000, ул. „Георги Софийски“ 1,
Клиника по офталмология, УМБАЛ „Александровска“,
тел. 0888 891 860,
email: elenamermeklieva@yahoo.com

ЗРИТЕЛНИТЕ ЕВОКИРАНИ ПОТЕНЦИАЛИ КАТО ОБЕКТИВЕН МЕТОД ЗА РАННА ДИАГНОСТИКА НА ФУНКЦИОНАЛНИ ПРОМЕНИ В ЗРИТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР ПРИ БОЛНИ С НОВООТКРИТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Е. Мермеклиева[1], Г. Грозева[3], М. Томова[3], Д. Солаков[4], Л. Харалanов[4], Л. Тодорова[5], В. Дамянов[6]

[1] Клиника по офталмология, УМБАЛ „Александровска“, София, България
[3] Клиника по диабетология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София, България
[4] Клиника по неврология, НКБ, България
[5] Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН, България
[6] ДКЦ 8, София, България

VISUAL EVOKED POTENTIALS AS AN OBJECTIVE METHOD FOR EARLY DIAGNOSTICS OF FUNCTIONAL CHANGES IN THE VISUAL ANALYZER IN HUMAN WITH NEWLY- DIAGNOSED DIABETES MELLITUS

E. Mermeklieva[1], G. Grozeva[3], M. Tomova[3], D. Solakov[4], L. Haralanov[4], L. Todorova[5], V. Damianov[6]

[1] Clinic of Ophthalmology, University Hospital "Aleksandrovska", Sofia, Bulgaria
[3] Clinic of Diabetology, USHATE "Ac. Ivan Penchev", Sofia, Bulgaria
[4] Clinic of Neurology, NHH, Bulgaria
[5] Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, BAS, Bulgaria
[6] DCC 8, Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

PURPOSE: The aim of the study was to explore objectively the function of the visual analyzer by performing pattern visual evoked potentials (PVEPs) in patients with newly-diagnosed diabetes mellitus (DM) without visible diabetic retinopathy (DR).

MATERIAL AND METHODS: A group of 81 people (162 eyes) was studied. Healthy controls – 47 (94 eyes). The patients with DM were 34 (68 eyes). Monocular PVEPs was performed. The main variables that were considered in the results analysis were the latency and amplitudes, reflecting the configuration of the wave forms.

RESULTS: The comparative analysis of the components of PVEPs between patients with newly-diagnosed DM and controls demonstrated significant differences. PVEPs had statically significant prolonged latencies of all components except N145 in the diabetic group. A statistically significant reduction in N75-P100 amplitudes was observed in patients with diabetes.

CONCLUSION: PVEPs could be used as an objective method for registration of early changes in the visual analyzer's function as a complication of DM. Also, to monitor changes in dynamics as they are non-invasive, harmless, faster, and cheaper than fluorescein angiography (FA), OCT and angio-OCT.

KEY WORDS: Diabetes mellitus, Pattern visual evoked potentials

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛ: Целта на проучването е да се изследва обективно функцията на зрителния анализатор чрез извършване на патерни зрителни предизвикани потенциали (ПЗЕП) при болни с новооткрит захарен диабет (ЗД) без данни за диабетна ретинопатия (ДР).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: Изследвани са 81 човека, 162 очи, от които 47 здрави лица (контроли) – 94 очи. Пациентите със ЗД са 34 - 68 очи. Извършено е монокулярно изследване на ПЗЕП. Основните показатели, които са отчетени при анализа на резултатите са латентни времена и амплитуди, отразяващи се на конфигурацията на вълновите форми.

РЕЗУЛТАТИ: При сравнителния анализ на стойностите на компонентите на ПЗЕП между болни с ново-

открит ЗД и контроли, се установиха значителни различия. ПЗЕП са със статически значимо удължени латентности на всички компоненти, с изключение на компонент N145, при групата на диабетиците. При амплитудните се установява статистическо значимо намаляване на стойностите на N75-P100 при почти всички отвеждания при деабетно болните.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПЗЕП биха могли да се използват като ранен обективен метод за настъпили изменения във функцията на зрителния анализатор (ЗА) като усложнение на ЗД. Също така и за проследяване на промените в динамика, тъй като са неинвазивни, безвредни, по-бързи, повторяеми и обективни, по-евтини в сравнение с флуоресцеиновата ангиография (ФА), оптината кохерентна томография (ОСТ) и ангио-ОСТ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, патерни зрителни евокирани потенциали

ВЪВЕДЕНИЕ

Според последното определение на Международния експертен комитет захарният диабет (ЗД) е група от метаболитни заболявания, характеризиращи се с хипергликемия, която е резултат на нарушена инсулинова секреция, нарушено инсулиново действие или на двете заедно [11].

Според СЗО към 2014 г. най-малко 422 милиона души по света (8,5% от възрастното население) страдат от ЗД и се очаква този брой да се увеличава. Понастоящем в България има около 500 хил. души с това заболяване, от които 9,6% са с тип 1 ЗД и около 90,4% с тип 2 ЗД [1].

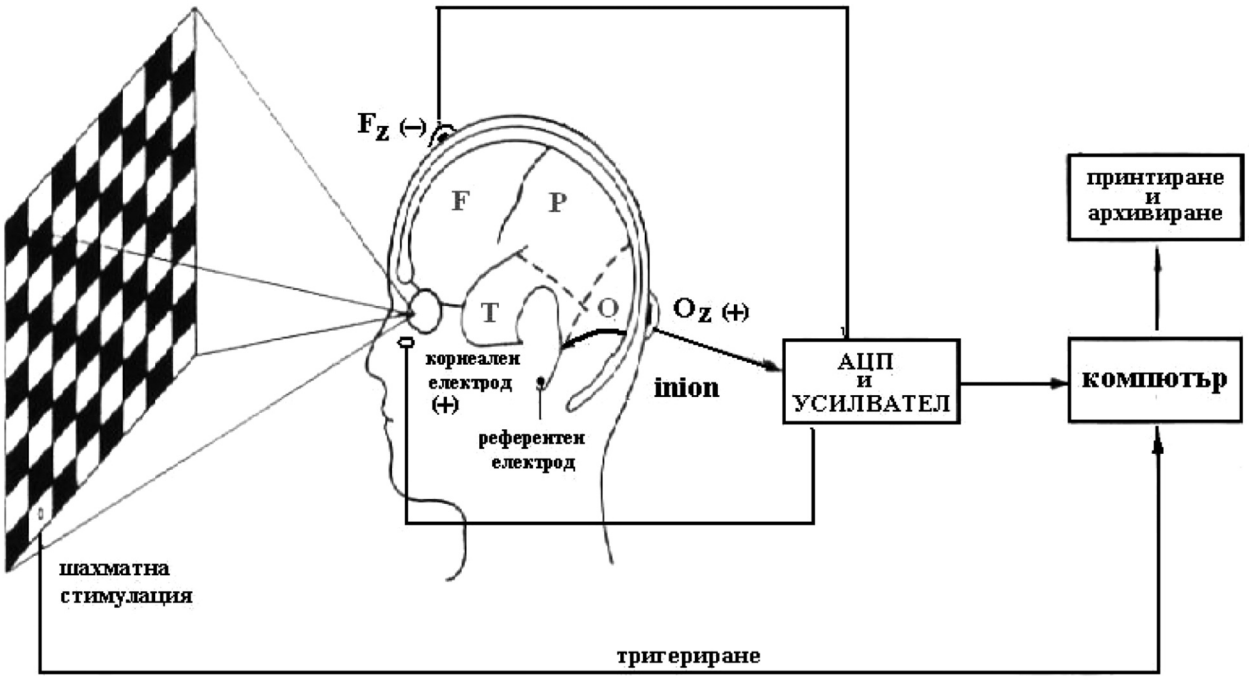
У нас е прието за засягане на зрението от ЗД да говорим тогава, когато установим офталмоскопски или ангиофлуорографски видими промени в очните дъна т. нар. диабетна ретинопатия (ДР). Тя е проява на микроангиопатия. Но ако погледнем функционално ретината е васкуларизирана невронална тъкан. Освен това за възприемане на зрителен образ е необходимо правилно функциониране на целия зрителен път до мозъчната кора. Съвременното схващане за ретинопатията е ретинална невродегенерация и микроваскуларни усложнения [2].

Развитието на медицинската наука и технологиите води до внедряването на нови, все по-усъвършенствани методи за ранна диагностика на заболяванията. Това от своя страна ни дава възможност за своевременно започнато лечение и профилактика на усложненията. Много проучвания доказват ролята на електрофизиологичните (ЕФ) методи за ранното откриване и проследяване в динамика на функционалните промени в зрителния анализатор (ЗА) при диабетно болни. Един от методите за обективно изследване на функцията на ЗА са зрителните евокирани потенциали. Те се използват за диагностика и проследяване на редица заболявания от ретината до зрителната кора и зависят от функционалната цялост на целия зрителен път от ретината, през очния нерв, зрителния тракт, оптичната радиация до зрителната кора. [9].

Цел: Целта на нашето проучване е да се изследва обективно функцията на зрителния анализатор чрез патерни зрителни предизвикани потенциали при болни с новооткрит ЗД без данни за ДР.

Материал и методика: За целите на проучването е изследван контингент от 81 човека, 162 очи, от които 47 здрави лица (контроли) – 94 очи. Пациентите със ЗД са 34 - 68 очи.

Контролите са здрави индивиди с нормална зрителна острота и без наличие на известно очно или неврологично заболяване, както и друго системно заболяване. Контролната група е със средна възраст 38,57±12,37 г. Групата с новооткрит ЗД се състои от 34 човека със средна възраст 41,56±13,96 г. В групата 18 болни са със ЗД тип 1 и 16 – с тип 2 ЗД. За новооткрит приемаме ЗД, диагностициран през последната една година. Всички диабетици са без видими данни за ДР с нормална зрителна острота.



Фиг 1. Блок-схема на методите на стимулация, отвеждане и усредняване

Болните са изследвани клинично чрез пълен офталмологичен преглед, електрофизиологично чрез ПЗЕП и лабораторно (стойност на кръвна захар, HgA1c, холестерол, триглицериди).

Включващи критерии: Пациенти с новооткрит ЗД тип 1 и тип 2 без ДР, с нормална зрителна острота.

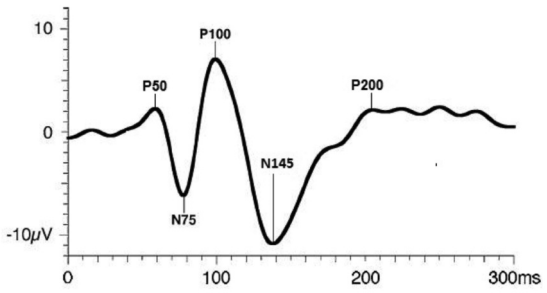
Изключващи критерии: Наличие на глаукома, сенилна макулна дегенерация, напреднала катаракта, съдови заболявания на очите, прекаран неврит на зрителния нерв, амблиопия, множествена склероза, Паркинсонова болест, епилепсия, деменция, мозъчни туморни заболявания.

Методика: Всички изследвания на ПЗЕП са извършени в специално оборудвана, сертифицирана електрофизиологична лаборатория. Използван е стандартизиран четириканален апарат „Neuro-MEP 4" на фирмата Neurosoft. Изследванията са извършени с апаратни настройки, съобразени с последния публикуван стандарт на ISCEV за ПЗЕП от 2010 г. [8]. Основните показатели, които са отчетени при анализа на ПЗЕП в настоящата работа, са латентни времена, амплитуди и амплитудни съотношения, отразяващи се на конфигурацията на вълновите форми.

Използвали сме класически катоден стимулатор с реверзибилен шахматен модел от черно към бяло и обратно, с равен брой черни и бели квадрати. Използвано е стимулиращо поле от 30° - за по-периферна стимилация и стимулиращо поле от 15° - за централна стимулация. Честотата на реверзия на шахматния патерн е 2 rps, което отговаря на 1 Hz. (фиг.1).

Изследването е монокулярно със закриване на другото око. Активните електроди са поставени върху скалпа на стандартни места в зависимост от размера на главата, съгласно Международната система 10/20 - над зрителната кора на Oz (среднооцципитално фиксиране (около 3cm над inion-a) и два странични оцципитални електрода, поставени хоризонтално на една линия на 3 см вдясно и вляво от Oz (на около 5% от Oz) – O1 и O2, референтен електрод на Fz среднофронтално (на около 12cm над nasion-a). Заземяващият електрод е лентовиден, поставен на дясната китка.

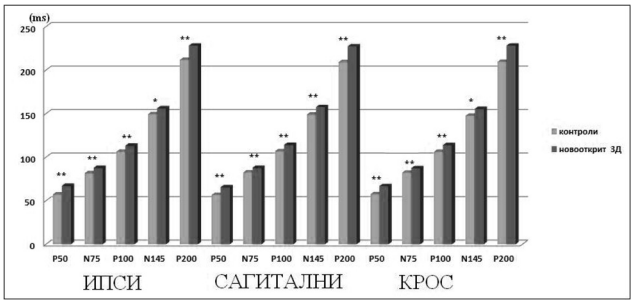
При анализ на резултатите са отчитани латентните времена на P50, N75 и P100, N145 и P200. Измерени са и амплитудите на тези компоненти (фиг. 2).



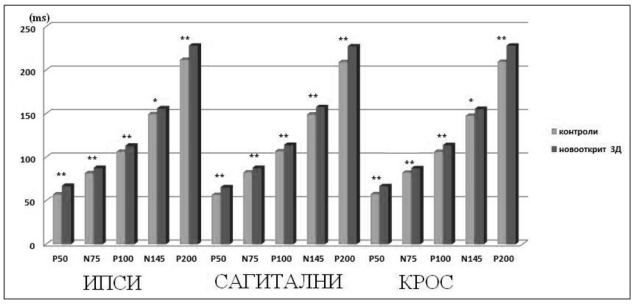
Фиг. 2. Компоненти на ПЗЕП

Резултати: И двете групи бяха подложени на вариационен анализ, за да се определят референтните граници на отделните компоненти на ПЗЕП и да се определи вариабилността им.

Сравнителният анализ между диабетиците и контролите по стойностите на компонентите на ПЗЕП показа, че пациентите със ЗД имат сигнификантно ($p<0,001$) по-удължени латентности на всички компоненти при всички отвеждания при 15° и 30°, с изключение на N145, при който се срещат и отвеждания, при които разликата не е статистически значима (при 15° при некръстосаните пътища (ИПСИ) и при кръстосаните пътища (КРОС) на ляво око (ЛО) и при 30° при сагиталните отвеждания на дясно око (ДО) и ЛО, при ИПСИ ДО и КРОС ЛО). Има и едно отвеждане при 30° - ИПСИ ДО, при което сигнификантни разлики има само при P50 и P200 при 30° (фиг. 3, 4).



Фиг. 3. Сравнителен анализ между пациенти с новооткрит ЗД и контроли по латентност на изследваните компоненти на монокулярни ПЗЕП при 15°



Фиг 4. Сравнителен анализ между пациенти с новооткрит ЗД и контроли по латентност на изследваните компоненти на монокулярни ПЗЕП при 30°

При амплитудните се установява, че има статистическо значимо намаляване на стойностите на N75-P100 почти при всички отвеждания, (с изключение на сагитално, ИПСИ и КРОС отвеждания при 30° на ДО) при диабетиците в сравнение с контролите (табл. 1, 2).

От фигурите и таблиците става ясно, че по-сензитивни са централните отвеждания. Ясно се вижда и асиметричността в засягането на ляв и десен зрителен анализатор.

Обсъждане: При нашите изследвания на ПЗЕП установихме статически значимо удължени латентности на всички компоненти, с изключение на N145 при почти всички отвеждания при 15° и при голяма част от тези при 30° при групата на диабетиците. Амплитудите на компонентите N75-P100 са сигнификантно по-ниски при диабетиците. Прогресивно закъснение на ЗЕП, както и намалени амплитуди, се наблюдава при диабетно болни без ДР от редица други автори [4, 5. 10, 12].

По-чувствителни са по-централните отвеждания, при който се установяват по-голям брой сигнификантно различни показатели между двете групи. Такъв резултат е констатиран и от други автори при ПЗЕП. [6]. В послед-

Табл. 1. Сравнителен анализ между пациенти с новооткрит ЗД и контроли по А на изследваните компоненти на ПЗЕП при 15°

				Контроли (n=47)		ЗД новооткр.(n=34)		P <
Отвеждане	Компонент	Стр. стим	Стимул	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
O1-Fz	N75-P100	ляв	15°	8,02	3,56	5,99	3,07	0,013
Oz-Fz	N75-P100	ляв	15°	11,41	4,90	8,78	4,53	0,016
O2-Fz	N75-P100	ляв	15°	8,42	3,82	6,52	3,55	0,008
O1-Fz	N75-P100	десен	15°	7,85	3,80	5,76	3,01	0,014
Oz-Fz	N75-P100	десен	15°	10,73	5,12	8,21	4,43	0,024
O2-Fz	N75-P100	десен	15°	8,62	4,00	6,56	3,93	0,008

Табл. 2. Сравнителен анализ между пациенти с новооткрит ЗД и контроли по А на изследваните компоненти на ПЗЕП при 30°

				Контроли (n=47)		ЗД новооткр.(n=34)		< P
Отвеждане	Компонент	Стр. стим	Стимул	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
O1-Fz	N75-P100	ляв	30°	7,20	2,76	5,24	2,00	0,002
Oz-Fz	N75-P100	ляв	30°	9,89	3,71	8,11	4,38	0,020
O2-Fz	N75-P100	ляв	30°	7,91	3,50	6,07	3,38	0,003
O1-Fz	N75-P100	десен	30°	7,32	3,22	6,36	3,44	0,168
Oz-Fz	N75-P100	десен	30°	10,22	4,94	8,02	3,53	0,064
O2-Fz	N75-P100	десен	30°	7,88	3,49	6,96	3,54	0,186

ните години Grover L., (2008) изказва обратното становище. Това твърдение се подкрепя и от други изследователи [13]. Други автори не установяват промени в ПЗЕП при диабетици без ДР, а само при тези с ДР [3].

При сравнителния анализ на стойностите на компонентите на ПЗЕП между болни с новооткрит ЗД тип 1 и тип 2, се установи статистическо достоверно по-тежко засягане на диабетиците с тип 2 и при латентностите и при амплитудите.

Можем да заключим, че ПЗЕП биха могли да се използват като ранен обективен метод за настъпили изменения във функцията на ЗА като усложнение на ЗД. Промени в ПЗЕП се наблюдават още в стадия, преди да са се визуализирали характерните изменения в очните дъна, които е общоприето да се следят при диабетиците, за регистриране на засягането на зрителния анализатор. За това съобщават и Ewing FM. и съавт. (1998).

Заключение: Освен за откриване на ранни промени, ПЗЕП биха могли да се използват и за проследяване в динамика [4]. Те са неинвазивни, безвредни, по-бързи и по-евтини в сравнение с ФА, ОСТ и ангио-ОСТ, повторяеми и обективни. Най-големият недостатък на този метод е слабото му използване в клиничната практика, поради ограничения брой специалисти, занимаващи се с тази материя и недостатъчното обучение на младите лекари за ефективността им в практиката за диагностицирането и проследяването на редица очни и неврологични заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Танкова, Цв., Захарен диабет. Парадигма, 2013, 56-63.
2. Antonetti, D.A., Barber, A.J., Bronson, S.K., Freeman, W.M., Gardner, T.W., Jefferson, L.S., Kester, M., Kimball, S.R., Krady, J.K., LaNoue, K.F., Norbury, C.C., Quinn, P.G., Sandirasegarane, L., Simpson, I.A., Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. Diabetes, 2006, 55, 9, 2401-2411.
3. Collier, A., Reid, W., McInnes, A., Cull, R.E., Ewing, D.J., Clarke, B.F., Somatosensory end visual evoked potentials in insulin-dependent diabetics with mild peripheral neuropathy. Diabetes Res Clin Pract., 1988, 5, 171-175.
4. Ewing, F.M., Deary, I.J., Strachan, M.W., Frier, B.M., Seeing beyond retinopathy in diabetes: electrophysiological and psychophysical abnormalities and alterations in vision. Endocr. Rev., 1998, 19, 4, 462-476.
5. Heravian, J., Ehyaei, A., Shoeibi, N., Azimi, A., Ostadi-Moghaddam, H., Yekta, A.A., Khoshsima, M.J., Esmaily, H., Pattern Visual Evoked Potentials in Patients with Type II Diabetes Mellitus. J Ophthalmic Vis Res., 2012, Jul. 7, 3, 225-230.
6. Fishman, G.A., Birch, D.G., Holder, G.E., Brigell, M.G. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway. 2nd ed., The Foundation of The American Academy of Ophthalmoilogy, Ophthalmology monographs, 2001, 87-111.
7. Grover, L., Hood, D., Ghadiali, Q. A comparison of mulrifocal and conventional visual evoked potential techniques in patients with optic neuritis/multiple sclerosis. Doc. Ophthalmol, 2008, 117, 121-128.
8. Odom, V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G.E., McCulloch, D.L., Tormene, A.P., Vaegan, ISCEV Standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). Doc. Ophthalmol., 2010, 120, 111–119.
9. Pescosolido, N., Barbato, A., Stefanucci, A., Buomprisco, G. Role of electrophysiology in the early diagnosis and follow-up of diabetic retinopathy. Journal of Diabetes Research, 2015, Article ID319692, 8 pages.
10. Puvanendran, K., Devathasan, G., Wong, P.K., Visual evoked responses in diabetes. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1983, 46, 643-647.
11. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2003, 26, 5-20.
12. Sivakumar, R., Ravindran G., Muthayya M., Lakshminarayanan S., Velmurughendran S.U., Diabetic retinopathy analysis. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2005, 1, 20–27.
13. Walsh, T.J., Garrick, R., Cameron, J., McLeod, J.G. Evoked potential changes in clinically definite multiple sclerosis: a two year follow up study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1982, 45, 494-450.

Адрес за кореспонденция:
София 1000, ул. „Георги Софийски" 1,
Клиника по офталмология, УМБАЛ „Александровска",
тел. 0888 891 860,email: elenamermeklieva@yahoo.com

АНТРОПОМЕТРИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ И СИНДРОМ НА ОБСТУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ – ХИПОПНЕЯ – ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ ОТ БЪЛГАРСКАТА ПОПУЛАЦИЯ

Д. Тасков[1], Ф. Алексиев[1], Н. Семерджиева[1], С. Спасова[1], М. Миланова[1,2]

[1] УМБАЛНП „Св. Наум" София
[2] Медицински Университет - София

ANTHROPOMETRIC MEASURES AND SYNDROME OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA - HYPOPNEA - PROSPECTIVE STUDY IN PATIENTS FROM THE BULGARIAN POPULATION

D. Taskov[1], F. Alexiev[1], N. Semerdjieva[1], S. Spasova[1], M. Milanova[1,2]

[1] St. Naum University Hospital – Sofia
[2] Medical university of Sofia

ABSTRACT

Introduction: Obstructive Sleep Apnoea hypopnea Syndrome (OSA) is a disease characterized by the obstruction of the upper respiratory tract, which leads to sleep disturbances as well as oxygen desaturation. Also, OSA is associated with different cardio-vascular and metabolic disorders. Obesity is considered to be one of the major risk factors for OSA. That is why it is the anthropometric measurements, such as body mass index (BMI), neck circumference (NC) and waist (W) which are strongly associated with obesity that may have extremely predictive value for the progress and severity of OSA.

Aim: The aim of the present study is to measure the anthropometric indices – BMI, NC and W in patients from the Bulgarian population with OCA in order to evaluate the correlation between the value of all of these indices and the severity of the disease. The aim is also to determine if there is a difference between the measurements in different groups according to their sex and age.

Patients and methods: A total of 173 patients with evaluated OSA have been examined for an eight-year-period of time - all of them over 18 years old, Bulgarians, 162 of them men, 11 - women. For all the patients the results of the following measurements were evaluated and analysed: age, sex, body mass index, neck circumference, waist, height. All study patients were assessed after an overnight respiratory polygraphy. We measured the apnea/hypopnea index (AHI), which actually evaluates the obstructive sleep apnea severity. The statistical programme SPSS version 23 was used to calculate the data.

Results: AHI shows a significant correlation with each of the investigated values: BMI (r=0,454, p=0,00), NC (r=0,417, p=0,00) and W (r=0,463, p=0,00). A very strong correlation is observed in the following groups: patients with severe degree of OSA and men between 20 - 60 years old. The study shows that in patients who are over 61 years old and in the group of women there is not statistically significant correlation between AHI and the values of BMI, NC and W.

Discussion: The results from the study of evaluating the anthropometric measurements in patients with OCA in the Bulgarian population are in agreement with past studies. These measurements have impact on the progress and on the severity of OSA. Since it is possible to determine all these antropometric measurements fast and easily, they could become an effective strategy in providing diagnosis and respective monitoring of OCA in the Bulgarian population.

KEY WORDS: Apnea - hyponea index, Body mass index, Bulgarian patients, Neck circumference, Obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome, Waist

РЕЗЮМЕ

Въведение: Синдромът на обструктивна сънна апнея/хипопнея (ОСА) е заболяване, характеризиращо се с пълно и/или частично запушване на горните дихателни пътища, водещо до нарушения на съня и кислородна десатурация. То се асоциира с различни метаболитни и сърдечно-съдови проблеми. Затлъстяването се смята за един от основните рискови фактори за възникването на ОСА. Поради това се предполага, че измерването на определени антропометрични показатели – индекс на телесна маса (ИТМ), обиколка на шията (ШО) и на талията (Т), имащи отношение към затлъстяването, може да се окаже с ценна предиктивна стойност за развитието и тежестта на ОСА.

Цел: Целта на настоящото проучване е да се оценят основните антропометрични индекси, свързани със затлъстяване – ИТМ, ШО и Т, при пациенти от българската популация с ОСА, за да се установи връзката между стойностите на тези показатели и тежестта на заболяването, както и да се установи съществува ли разлика в показателите в зависимост от пола и възрастта.

Клиничен контингент и методи: Изследвани са 173 пациента с доказана ОСА на възраст над 18 години, български граждани – 162 мъже и 11 жени за период от 8 години. При всичките болни се оцениха и анализираха показателите възраст, пол, височина, тегло, ИТМ, ШО, Т. Всичките болни проведоха респираторна полиграфия по време на нощен сън. Измери се апнея/хипопнея индекс (АХИ), на базата на който се изчисли тежестта на ОСА. Получените данни бяха анализирани след статистическа обработка посредством програмата SPSS версия 23.

Резултати: АХИ показва силна, статистически значима зависимост от стойностите на ИТМ (r=0,454, p=0,00), ШО (r=0,417, p=0,00) и Т (r=0,463, p=0,00) поотделно, като особено силно са изразени тези зависимости при пациентите с тежка форма на ОСА, мъже, във възрастовия диапазон 20-60 г, докато при пациенти над 61 години и групата на жените не се установява статистически значима зависимост между АХИ и стойностите на ИМТ, ШО и Т.

Обсъждане: Резултатите, получени при изследването на антропометричните показатели на пациенти от българската популация с ОСА, в значителна степен се доближават до установените в литературата данни. Тези показатели оказват влияние за развитието и донякъде тежестта на ОСА. Тъй като изследването им е бързо и достъпно, то би могло да се превърне в лесна и ефективна допълнителна стратегия в диагностицирането и проследя-

яването на болните с ОСА и за нашата популация.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Апнея/хипопнея индекс, Български пациенти, Индекс на телесната маса, Обиколка на шията, Обиколка на талията, Обструктивна сънна апнея

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на обструктивна сънна апнея/хипопнея (ОСА) е заболяване, характеризиращо се с частично или пълно запушване на горните дихателни пътища, което води до фрагментация на съня, прекомерна дневна сънливост и кислородна десатурация (2). Заболяването засяга и двата пола, но се среща два пъти по-често при мъжете – в около 4%, а жените се засягат в около 2%, като в последните години се наблюдава тенденция за покачване на заболеваемостта до 10% от общата популация, което се дължи основно на затлъстяването (3,4). То е един от основните рискови фактори за възникването на ОСА и все по-често в литературата се дискутира въпросът дали затлъстяването води до развитие на заболяването или ОСА допринася за повишаване на телесното тегло (5,6). ОСА често се асоциира с метаболитен синдром, захарен диабет, както и различни сърдечно-съдови заболявания като артериална хипертония, предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност (7,8), което повишава рискът от смъртност при такива пациенти (9). Не само повишаването на телесното тегло, но предилекционното натрупване на масти в определени части на тялото – и по-специално тези, натрупващи се в шията и периумбиликално, играят важна роля за развитието на ОСА (11,12). Поради това оценката на различни антропометрични индекси - индекси на затлъстяването като индекс на телесната маса (ИТМ), обиколка на шията (ШО) и на талията (Т) могат да имат ценна предиктивна стойност за развитието и тежестта на ОСА (4,11,13,14).

ЦЕЛ

Целта на настоящото проспективно проучване е да се оценят основните антропометрични индекси, свързани със затлъстяване – ИТМ, ШО и Т, при пациенти от българската популация с ОСА, за да се установи връзката между стойностите на тези показатели и тежестта на заболяването, както и да се установи съществува ли разлика в показателите в зависимост от пола и възрастта.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕТ И МЕТОДИ

Изследвани са 173 пациента с доказана ОСА на възраст над 18 години, български граждани – 162 мъже и 11 жени за период от 8 години - от м. април 2008 г до м. април 2016 г. в сънната лаборатория на МБАЛ „Царица Йоанна" - ИСУЛ и на УМБАЛНП „Св. Наум" – гр. София. Всеки от пациентите е дал информирано съгласие за участие в изследването.

При всичките болни се оцениха и впоследствие анализираха показателите възраст, пол, височина, тегло, ИТМ, ШО, Т. Всичките болни проведоха респираторна полиграфия по време на нощен сън, като описаните показатели бяха измерени в деня преди респираторната полиграфия. Измери се апнея/хипопнея индекс (АХИ), на базата на който, се изчисли тежестта на ОСА.

Пациентите бяха разпределени в групи спрямо пола.

Пацинтите бяха разпределени в три групи спрямо възрастта – 20-40 год, 41-60 год. и над 61 год.

Теглото се измери като болните бяха съблечени, без обувки.

ИТМ беше измерен на базата на данните от телесното тегло и височината (теглото се раздели на височината в $м^2$. Пациенти с ИТМ под 12 и над 60 бяха изключени от последващите анализи.

ШО се измери в средата на шията – на нивото на крико-тиреоидния хрущял.

Т се измери в най-високата точка над пъпа, на нивото на crista illiaca anterior superior.

Респираторната полиграфия се проведе по време на нощен сън с апарати Stardust – Respironics и Apnealink – Resmed, включващи оро-назален сензор за въздушен поток, гръден сензор за дихателно усилие, сензор за пулс и сензор за хъркане. Много проучвания потвърдиха ефикасността за диагностицирането на ОСА посредством респираторната полиграфия (1,10).

Апнеите се дефинираха като паузи в дишането, продължили повече от 10 сек, хипопнеите – намалаване на въздушния поток за повече от 10 сек., а кислородната десатурация – намаление на кислородната сатурация с повече от 4%.

Пациентите бяха разпределени в три групи в зависимост от тежестта на ОСА – лека ОСА (АХИ = 5-15), средно тежка ОСА (АХИ = 15-30) и тежка ОСА (АХИ > 30).

Всички данни бяха нанесени в електронни таблици (Exel 2013), вспоследствие статистически обработени посредством програмата SPSS версия 23. За критично ниво на значимост се приe $a = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато p-стойността е по-малка от a. Използвана е дескриптивна статистика, включваща вариационен анализ, като са оценени количествените променливи средна стойност, стандартно отклонение (SD), стандартна грешка, персентили, минимум и максимум, както и честотен анализ (номинални и рангови променливи), абсолютни и относителни честоти. При корелационната статистика се изчислиха Т-тестът на Student и корелационният коефициент на Pearson.

РЕЗУЛТАТИ

Изследваните 173 пациента са във възрастовия диапазон между 23 и 73 години, със средна възраст 48,5 год. (SD=12,5) (табл.1). Получените стойности на ИТМ са между 14,7 и 59, 4, средно 35,34 (SD=6.8), измерената ШО е между 32 и 60 см, средно 47,3 см (SD=4,5), а Т – между 68 и 170 см, средно 123 см (SD=16,8). АХИ варира от 5,5 до 121,6, средно 56,5 (SD=28,3) (табл. 1).

Табл. 1 Средни стойности, стандартно отклонение, минимална и максимална стойност на 173 пациента с ОСА.

Параметри	Минимален	Максимален	Среден	Стандартно отклонение
Възраст, години	23	77	48,5	12,5
ИТМ, кг/$м^2$	14,7	59,4	35,4	6,8
Обиколка на шията, см	32	60	47.3	4,5
Обиколка на талията, см	68	170	123	16,8
АХИ	5,5	121,6	56,5	28,3

При съпоставянето на антропометричните показатели - ИТМ, ШО и Т спрямо АХИ се установи, че АХИ се влияе от промяната и в трите изследвани показателя – т.е. при независимото нарастване на всеки един от показателите ШО, Т и ИТМ, се повишават стойностите на

АХИ (p=0,00) (табл.2). Промените в АХИ и възрастта на пациента също са свързани – но с нарастването на възрастта намалява АХИ, от което следва, че АХИ е по-висок при по-младите пациенти (p=0,023) (табл.2).

Табл.2 Корелация на възрастта и антропометричните данни – ИТМ (индекс на телесна маса), ШО (шийна обиколка) и Т (обиколка на талията) спрямо апнея-хипопнея индекса (АХИ).

	Възраст / АХИ	ИТМ / АХИ	ШО / АХИ	Т / АХИ
Pearson's correlation	-0,173	0,454	0,417	0,463
p	0,023	0,000	0,000	0,000

От изследваните 173 пациента 162 са мъже на възраст от 23 – до 75 години , средно 47,8 год. (SD=12,4). Жените са 11 на възраст от 43– до 77 год., средно 58 год. (SD=10,9), като в изследваната извадка пациентите от женски пол са значимо по-възрастни от пациентите от мъжки пол (p=0,007, <0,05) (табл. 3). Средните стойности на ИТМ, ШО и Т са по-големи при мъжете с ОСА, за разликата от пациентите от женски пол, като статистически значима е само разликата в ШО между двата пола (p=0,001, p<0,05) (табл.3). АХИ също така е по-висок при мъжете, но без статистически значима разлика спрямо жените в изследваната извадка (p>0,05) (табл.3).

Табл.3 Сравнение между мъже и жени спрямо възрастта, ИТМ (индекс на телесна маса), ШО (шийна обиколка) и Т (обиколка на талията) и АХИ (апнея-хипопнея индекс).

Параметри	Мъже	Жени	P - value
Брой	162	11	
Възраст, години	47,8 ± 12,4	58 ± 10,9	p < 0,05
ИТМ, кг/м²	35,5 ± 6,7	33,5 ± 7,5	p > 0,05
Шийна обиколка, см	47,5 ± 4,3	42,9 ± 5,9	p < 0,05
Обиколка на талията, см	123,3 ± 16,7	116,3 ± 18,4	p > 0,05
АХИ	54 ± 27,3	37,9 ± 21,7	p > 0,05

При мъжете се установява статистически значима зависимост между стойностите на АХИ и нарастването на всеки един от антропометричните показатели ИТМ, ШО и Т, като с повишаването им нараства и АХИ (p=0,00). По-ниска възраст на мъжете, страдащи от ОСА, АХИ е по-висок (p=0,015) (табл.4).

Табл.4 Корелация на възрастта и антропометричните данни – ИТМ (индекс на телесна маса), ШО (шийна обиколка) и Т (обиколка на талията) спрямо апнея-хипопнея индекса (АХИ) при мъже.

	Възраст / АХИ	ИТМ / АХИ	ШО / АХИ	Т / АХИ
Pearson's correlation	-0,190	0,485	0,400	0,451
p	0,015	0,000	0,000	0,000

В изследваната извадка при жените не се установи статистически значима зависимост между стойностите на АХИ, както със стойностите на оценяваните антропометрични показатели, така и с възрастта (p>0.05), Това може да се дължи на малкия брой на изследваните жени. (табл.5).

Табл.5 Корелация на възрастта и антропометричните данни – ИТМ (индекс на телесна маса), ШО (шийна обиколка) и Т (обиколка на талията) спрямо апнея-хипопнея индекса (АХИ) при жени.

	Възраст / АХИ	ИТМ / АХИ	ШО / АХИ	Т / АХИ
Pearson's correlation	0,357	0,341	0,543	0,560
p	0,282	0,304	0,084	0,073

Спрямо тежестта на ОСА, пациентите бяха разпределени в три групи, като лека ОСА беше диагностицирана при 14 болни (8%) – 12 мъже и 2 жени, средно тежка – при 23 болни (14%) – 23 мъже и 1 жена и тежка ОСА – при 136 пациента (78%) – 128 мъже и 8 жени (табл. 6).

Табл.6 Разпределение на пациентите по тежест на заболяването и по пол, спрямо техния брой, възрастта, ИТМ (индекс на телесна маса), вратна обиколка и обиколка на талията.

	Лека		Средно-тежка		Тежка	
Брой	Мъже 12	Жени 2	Мъже 23	Жени 1	Мъже 128	Жени 8
Възраст	49 ± 12,4	53 ± 13,4	49 ± 14,6	53	47 ± 12	60 ± 6,3
ИТМ	30,1 ± 5,5	24 ± 13,2	31,5 ± 5,1	32,7	36,7 ± 6,6	35,9 ± 4,7
Вратна обиколка	44 ± 4,2	36,5 ± 13,2	45,7 ± 4,1	42	48,2 ± 4,2	44,9 ± 5,2
Обиколка на талия	109,6 ± 14,1	91,5 ± 33,2	114,3 ± 13	112	126,3 ± 16,4	123 ± 9,8

Единствено в групата на болните с тежка ОСА се установи статистически значима зависимост между АХИ и стойностите на ИТМ, ШО и на Т. При по-високи стойности на всеки един от изследваните антропометрични показатели се установи по-висок АХИ (p=0,00) (табл.7).

Табл.7 Корелация на възрастта, ИТМ (индекс на телесна маса), ШО (шийна обиколка) и Т (обиколка на талията) спрямо тежестта на заболяването (АХИ – апнея-хипопнея индекс) в три групи – лека, средна и тежка ОСА.

	Възраст / АХИ	ИТМ / АХИ	ШО / АХИ	Т / АХИ
Лека (Pearson's correlation P-value)	0,167	0,267	0,473	0,330
	0,568	0,357	0,088	0,250
Средна Pearson's correlation / P-value)	0,102	0,007	0,129	0,070
	0,636	0,972	0,549	0,747
Тежка (Pearson's correlation / P-value)	-0,266	0,355	0,329	0,331
	0,002	0,000	0,000	0,000

При същите болни се отчете статистически значима обратна зависимост между АХИ и възрастта – по-ниската възраст се асоциира с по-висок АХИ (p=0,002) (табл.7).

Въз основа на възрастта пациентите бяха разпределени в три възрастови групи. В групата на болни с ОСА между 20-40 год. попаднаха 48 пациента (28%), във възрастовата група между 41-60 год. – 92 болни (53%) и най-малко бяха изследваните болни във възрастта над 61 год. – 33 пациента (19%) (табл.8).

При болните в първите две възрастови групи се установи статистически значима зависимост между ИТМ, ШО и Т с АХИ – при по-високи стойности на изследваните антропометрични показатели са отчетени по-високи стойности съответно и на АХИ (p=0,00), за разлика от болните над 61 години, при които статистически значима връзка между антропометричните показатели и стойността на АХИ не беше установена (p>0,05) (табл.8).

Табл.8 Разпределение на пациентите и корелация на ИТМ (индекс на телесна маса), обиколка на шията и обиколка на талията спрямо АХИ (апнея-хипопнея индекс) при три възрастови групи пациенти.

Възрастова група (год)	≥20 и ≤40 n=48	Pearson's correlation P-value	≥41 и ≤60 n=92	Pearson's correlation P-value	≥61 n=33	Pearson's correlation P-value
ИТМ (kg/m^2)	35,4 ± 7,8	0,565 0,000	36,1 ± 6,7	0,443 0,000	33,5 ± 5,3	0,120 0,508
Обиколка на шия (см)	47,2 ± 4,7	0,525 0,000	47,7 ± 4,4	0,382 0,000	46,6 ± 4,6	-0,073 0,687
Обиколка на талия (см)	119,6 ± 17,6	0,589 0,000	125,9 ± 15,9	0,464 0,000	120,2 ± 17,2	0,221 0,216
АХИ	59,4 ± 34,9		58,5 ± 25,4		46,9 ± 24,1	

ОБСЪЖДАНЕ

ОСА предилекционно засяга мъжката популация. В изследваната извадка български пациенти мъжете значително доминираха, така както се установява и в различни други проучвания, проведени в световен мащаб (15,16). В нашата извадка, освен че мъжкият пол е доминиращ, при мъжете се отчете и по-тежко протичане на заболяването, установено на базата на изчислените АХИ – средно 54 за мъжете спрямо 37.9 за жените. В нашето изследване установихме, че стойностите на АХИ се влияят от стойностите на всеки един от антропометричните показатели - ИТМ, ШО и Т поотделно, което важи в особена степен за мъжете, както и при по-младите пациенти – във възрастовия диапазон между 20 и 60 години, където по-ниската възраст се асоциира с по-високи стойности на АХИ, респективно по-тежко протичане на ОСА. Резултатите, получени в настоящето проучване, подкрепят данните от световната литература за връзката между антропометричните показатели и тежестта на ОСА (4,11,14). В голям брой проведени изследвания се установява най-тясна зависимост между АХИ и ШО, въпреки че в нашата извадка се отчете сходно влияние и на трите показателя спрямо АХИ, както и леко, статистически незначима, по-тясна връзка между промените в обиколката на талията и АХИ, което е установено и при някои други изследвания в тази област (17,18). Установената отрицателна зависимост между показателите възраст и АХИ би могла да се дължи на факта, че с възрастта се увеличава броят на пациентите, но не и тежестта на заболяването (19).

В изследваната извадка попаднаха най-много пациенти с тежка ОСА – с АХИ >30, които значително превалират над болните с по-леки форми на ОСА, а по отношение на възрастта преобладаваха младите болни, най-много във възрастовия диапазон между 41-60 години, характерно и за други провеждани изследвания (14,20).

Резултатите, получени при изследването на антропометричните показатели на пациенти от българската популация с ОСА, в значителна степен се доближават до установените в литературата данни. Тъй като изследването им е бързо и достъпно, а промените в стойностите им допринасят в значителна степен за развитието, а донякъде и за тежестта на ОСА, изследването на антропометричните показатели ИТМ, ШО и Т би могло да се превърне в лесна и ефективна допълнителна стратегия в диагностицирането и проследяването на болните с ОСА и за нашата популация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayas, N.T., Fox, J., Epstein, L., Ryan, C.F., Fleetham, J.A. Initial use of portable monitoring versus polysomnography to confirm obstructive sleep apnea in symptomatic patients: an economic decision model. Sleep Med, 2010, 3, 11, 320-324.
2. Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Ten, Have, T., Tyson, K., Kales, A. Effects of age on sleep apnea in men. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157, 1, 144–148.
3. Borges, Pde., T., Silva, B.B., Moita, Neto, J.M., Borges, N.E, Li., L.M. Cephalometric and anthropometric data of obstructive apnea in different age groups. Braz J Otorhinolaryngol, 2015, 81, 1, 79-84.
4. Deegan, P.C., McNicholas, W.T. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Eur Respir J, 1995, 8, 7, 1161-1178.
5. Friedman, O., Logan, A.G. The price of obstructive sleep apnea–hypopnea: hypertension and other ill effects. Am J Hypertens, 2009, 22, 5, 474–483.
6. Gabbay, I.E., Lavie, P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. Sleep Breath, 2012, 16, 453-460.
7. Karl, A., Franklin, Lindberg, E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. Thorac Dis, 2015, 7, 8, 1311–1322.
8. Kato, M., Adachi, T., Koshino, Y, Somers, V.K. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. Circ J, 2009, 73, 8, 1363–1370.
9. Lim, Y.H., Choi, J., Kim, K.R., Shin, J., Hwang, K.G., Ryu, S., Cho, S.H. Sex-specific characteristics of anthropometry in patients with obstructive sleep apnea: neck circumference and waist-hip ratio. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2014, 123, 7, 517-523.
10. Littner, M.R. Portable monitoring in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. Semin Respir Crit Care Med, 2005, 1, 26, 56-67.
11. Patil, S.P., Schneider, H., Schwartz, A.R., Smith, P.L. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. Chest, 2007, 132, 1, 325–337.
12. Paulo, de Tarso, M., Borges, Edson, Santos, Ferreira, Filho. et al. Correlation of cephalometric and anthropometric measures with obstructive sleep apnea severity. Int Arch Otorhinolaryngol, 2013, 17, 3, 321–328.
13. Pinto, J.A., Godoy, L.B.M, Sonego, T.B., Leal, CFA. Anthropometric data as predictors of obstructive sleep apnea severity. Braz J Otorhinolaryngol, 2011, 77, 4, 516-521.
14. Ryan, S., Crinion, S.J, McNicholas, W.T. Obesity and sleep-disordered breathing-when two 'bad guys' meet. Monthly Journal of the Association of Physicians. QJM, 2014, 107, 12, 949-954.
15. Schwartz, A.R., Patil, S.P., Laffan, A.M., Polotsky, V., Schneider, H., Smith, P.L. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5, 185–192.
16. Soylu, A.C., Levent, E., Sarıman, N., Yurtlu, S., Alparslan, S., Saygı, A. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. Sleep Breath, 2012, 16, 4, 1151-1158.
17. Subramanian, S., Jayaraman, G., Majid, H., Aguilar, R., Surani, S. Influence of gender and anthropometric measures on severity of obstructive sleep apnea. Sleep Breath, 2012, 16, 4, 1091-1095.
18. Won, Lee, Swamy, Nagubadi, et al. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. Expert Rev Respir Med, 2008, 2, 3, 349–364.

19. Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., Badr, S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middleaged adults. N Eng J Med, 1993, 321, 1, 1230-1235.
20 Young, T., Skatrud, J., Peppard, P.E. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA, 2004, 291, 16, 2013–2016.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Димитър Тасков
София, 1113, ул. „Любен Русев" №1
МБАЛНП „Св. Наум",
Клиника за интензивно лечение на нервни болести
e-mail: dimtaskov@gmail.com
тел: +359 2 9702221

Correspondence address:
Dr. Dimitar Taskov
UMHATNP „St. Naum"
1, Louben Roussev Str,
Sofia, 1113
e-mail: dimtaskov@gmail.com
tel: +359 2 9702221

ПРЕДСТАВНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ С МУЛТИСИСТЕМНА АТРОФИЯ (ПАРКИНСОНОВ СИНДРОМ И АСИМПАТИКОТОННА ОРТОСТАТИЧНА ХИПОТОНИЯ)

Р. Кузманова[1,2], П. Дамянов[1,2], Н. Топалов[1,2], И. Стефанова[1,2], Н. Чаушев[1], А. Шопова[1], И. Райчев[1]

[1] МБАЛНП „Св. Наум", София.
[2] Медицински Университет - София

MULTIPLE SYSTEM ATROPHY (PARKINSONIAN SIGNS AND AUTONOMIC ORTHOSTATIC HYPOTENSION) - A CASE REPORT

R. Kuzmanova[1,2], P. Damyanov[1,2], N. Topalov[1,2], I. Stefanova[1,2], N. Chaushev[1], A. Shopova[1,2], I. Rajchev[1]

[1] MHATNP "Sv. Naum"
[2] Medical University, Sofia

ABSTRACT

Multiple system atrophy (MSA) is an adult-onset, sporadic, progressive neurodegenerative disease characterized by varying severity of parkinsonian features, cerebellar ataxia, autonomic failure, urogenital dysfunction, and corticospinal disorders. Patients with MSA typically show diffuse autonomic failure and parkinsonian, cerebellar, or pyramidal deficits in different combinations. The second consensus statement on the diagnosis of MSA (2008) defined two categories, MSA with predominant parkinsonism (MSA-P) and MSA with predominant cerebellar ataxia (MSA-C). In the previous MSA consensus there was a Shy-Drager syndrome (MSA-A) with predominant autonomic dysfunction. Now it is considered that Shy-Drager syndrome may accompany each of the other two forms. Autonomic dysfunction in patients with MSA is due to the loss of preganglionic neurons in the brain stem and spinal cord (central autonomic failure). The postural (orthostatic) hypotension is defined as a sudden and transient loss of consciousness with spontaneous recovery, due to an intermittent and sudden dysregulation in the activity of the autonomous nervous system, which causes a generalised brain hypoperfusion. We present a 77 year old man who was admitted to our hospital on the occasion of seizures with loss of consciousness and Parkinson's syndrome. In the past the patient has been misdiagnosed with Epilepsy and accompanying Parkinson's disease, and underwent systemic anti-epileptic and antiparkinsonian therapy without effect.

KEY WORDS: Multiple system atrophy, Parkinson's syndrome, Orthostatic hypotension, Epilepsy

РЕЗЮМЕ

Мултисистемната атрофия (МСА) е прогресивно невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с различни по тежест белези на паркинсонизъм, церебеларна атаксия, автономна недостатъчност, урогенитална дисфункция и кортикоспинални нарушения. Обикновено са налице клинични белези на дифузна автономна недостатъчност, паркинсонови, церебеларни или пирамидни нарушения в различни комбинации. Вторият консенсус за диагностика на МСА (2008) определя две категории: МСА с преобладаващ паркинсонизъм (MSA-P) и МСА с преобладаваща малкомозъчна атаксия (MSA-C). В предишния консенсус е бил включен синдромът на Shy-Drager (MSA-A) с преобладаваща автономна дисфункция. Сега се смята, че той може да придружава всяка от другите две форми. Автономната дисфункция при пациенти с МСА се дължи на загубата на преганглионарни неврони в мозъчния ствол и гръбначния мозък (централна автономна недостатъчност). Постуралната (ортостатична) хипотония се дефинира като внезапна и преходна загуба на съзнание, дължащо се на дисрегулация на активността на автономната нервна система, което води до генерализирана мозъчна хипоперфузия. Представяме 77-годишен мъж, с чести припадъци със загуба на съзнание и Паркинсонов синдром. В миналото пациентът неправилно е диагностициран като случай на епилепсия и придружаваща болест на Паркинсон, с провеждана без ефект антиепилептична и антипаркинсонова терапия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Мултисистемна атрофия, Паркинсонов синдром, Ортостатична хипотония, Епилепсия

ВЪВЕДЕНИЕ

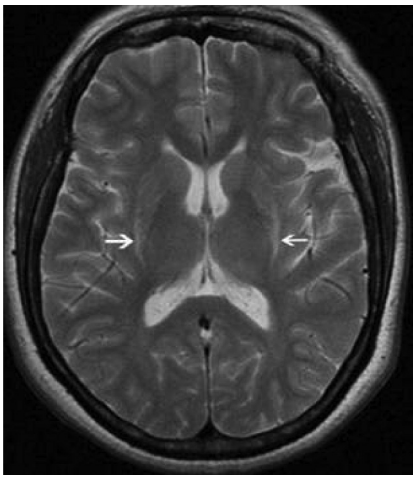
Мултисистемната атрофия (МСА) е прогресивно невродегенеративно заболяване, което се проявява при възрастни и се характеризира с различни по тежест белези на паркинсонизъм, церебеларна атаксия, автономна недостатъчност, урогенитална дисфункция и кортикоспинални нарушения (1). Дефиниращата МСА невропатология се характеризира с дегенерация на стрионигралните и оливопонтоцеребеларни структури, придружени от множество характерни глиални цитоплазмични включвания, образувани от фибрилизирани α-синуклеинови протеини (2). Обикновено са налице клинични белези на дифузна автономна недостатъчност, паркинсонови, церебеларни или пирамидни нарушения в различни комбинации. Вторият консенсус за диагностика на МСА (2008) определя две категории: МСА с преобладаващ паркинсонизъм (MSA-P) и МСА с преобладаваща малкомозъчна атаксия (MSA-C) (2). Определянето на МСА като MSA-P или MSA-C се отнася до преобладаващата симптоматика в момента на изследване на пациента, като доминиращата симптоматика може да се промени с времето (3). В предишния консенсус за диагностика на МСА е бил включен синдромът на Shy-Drager (MSA-A) с преобладаваща автономна дисфункция. Сега се смята, че той може да придружава всяка от другите две форми (4). В диагностичен аспект са представени три нива на клинична сигурност: клинично възможна, вероятна и сигурна МСА, като за диагностициране на клинично сигурната МСА се изисква потвърждение от аутопсията. Клинично вероятната МСА се определя като спорадично, прогресивно разстройство при възрастни, включващо изразени автономни дисфункции, паркинсонизъм с лош отговор към леводопа-терапията или церебеларна атаксия. Тези насоки подчертават значимостта на автономните нарушения за диагностициране на клинично вероятната МСА (1). Автономната дисфункция при пациенти с МСА се дължи на загубата на преганглионарни неврони в мозъчния ствол и гръбначния мозък (централна автономна недостатъчност). Дегенерацията на автономните преганглионарни неврони започва в зряла възраст, в размер от 5% до 8% на десетилетие. Клиничната изява настъпва, когато невроналната загуба достигне 50% (7). Автономните нарушения включват главно постуралната (ортостатична) хипотония, тазоворезервоарни нарушения, абнормно изпотяване, сексуална дисфункция, сърдечно-съдови проблеми, психиатрични, когнитивни и нарушения на съня. Постуралната (ортостатична) хипотония се дефинира като внезапна и преходна загуба на съзнание със спонтанно възстановяване, дължащо се на периодична, бързо настъпваща дисрегулация на активността на автономната нервна система, водеща до внезапно и значително спадане на артериалното налягане, сърдечната честота и генерализирана мозъчна хипоперфузия (5, 6). Диагнозата МСА е предизвикателство, защото няма тест, който да може категорично да определи диагнозата при жив пациент. В случаите с церебеларни симптоми магнитнорезонансната томография (MRI) и компютърната томография (CT) често показват намаляване на размерите на церебелума и понса. При формата с паркинсонова симптоматика путаменът е с хиподенсна структура на T2- секвенциите на MRI и може да покаже повишено отлагане на желязо.

ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

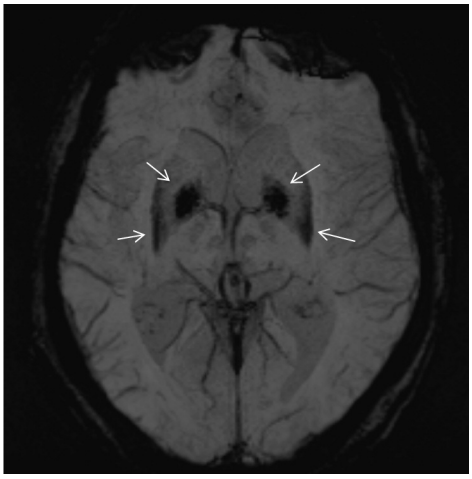
Мъж на 77 годишна възраст (К.И.П.) *Анамнеза:* От 71 г. възраст получава припадъци със загуба на съзнание, настъпващи в изправено или седнало положение, с падане (свлича се), без гърчова симптоматика, с пребледняване, обилно изпотяване, понякога с инконтиненция, с продължителност средно около 5 минути и честота в началото на заболяването 2 пъти месечно. За припадъците в годините пациентът е лекуван с карбамазепинови препарати - 600 mg дневно, впоследствие добавен Oxcarbazepine 2x 600 mg дневно; Oxcarbazepine 2x 600 mg и Levetiracetam 2x 750 mg; през последните месеци приема Oxcarbazepine 2x 600 mg, Levetiracetam 2x 750 mg и Clonazepam 2-3x 0,5 mg. За периода от 5 години средната честота на припадъците нараства до 2-3 пъти седмично! От 75 годишна възраст диагностициран Паркинсонов синдром: прогресираща забавеност на движенията, скованост, промяна на походката, тремор на ръцете, повече в ляво, липсва ефект от провежданото лечение с Madopar 4x125 mg дневно. Придружаващи заболявания с давност: артериална хипертония, дислипидемия, пулмофиброза. За артериалната хипертония пациентът приема Quinapril 20 mg сутрин, Cardiostad (Nebivolol) 5 mg вечер, Bisogamma (Bisoprolol) 5 mg вечер. За дислипидемията приема Atoris 10 mg вечер. *Неврологичен статус:* Паркинсонов синдром (Л>Д): брадикинезия, хипомимия, мускулна ригидност, лек статичен и постурален тремор, нарушения на походката с отслабени физиологични синкинезии. Орофациални дискинезии. Автономни симптоми – тазово-резервоарни нарушения (непостоянна инконтиненция на урина). Квадрипирамиден синдром. Когнитивни нарушения. По време на хоспитализацията беше *наблюдаван клинично изявен пристъп* с характеристика на описаните, настъпил в седнало положение, по време на който беше проведено ЕКГ – в норма (синусов ритъм, индиферентна позиция), измерено артериално налягане (АН) 80/40 mmHg, пулс 65 уд./мин, кръвна захар 5,4 mmol/l. *Проведени изследвания:* Пълна кръвна картина, биохимия, електролити - в норма. ЕЕГ изследване (многократно): забавена основна активност с леки дифузни неспецифични промени. МРТ на главен мозък: данни за атрофия на рутамена „Putaminal slit" (Фиг.1), натрупване на желязо в globus pallidus и в дорзалните отдели на putamen двустранно (Фиг.2) и демонстративни коровоатрофични изменения в двете голямомозъчни хемисфери, типични за МСА-Р. Психологично изследване – дефицити в екзекутивния контрол /концентрация, разпределяне и превключване на вниманието/. MMSE – 25т., лек паметов дефицит. Изследване на ортостатичната реактивност (Tilt table test 60°) - данни за асимптикотонна ортостатична хипотония (↓ на систолното АН с 30-40 mmHg и ↓ диастолното АН с 20 mmHg в право положение на тялото при липса на промяна в сърдечната честота):

легнал -		130/90 mmHg	65/мин.
прав -	1 мин.	110/80 mmHg	68/мин.
	5 мин.	100/70 mmHg	65/мин.
	10 мин.	90/70 mmHg	67/мин.

От посочените данни (комбинация от Паркинсонов



Фиг.1: T2 секвенция – хиперинтензни зони в дорзолатералните отдели на капсула екстерна, свързано с атрофия на путамена ("Putaminal slit").



Фиг.2: SWI секвенция – данни за натрупване на желязо в globus pallidus и в дорзалните отдели на putamen двустранно.

синдром, автономни дисфункции с водеща ортостатична хипотония, пирамидни белези и когнитивен дефицит) приехме *диагноза* мултисистемна атрофия (MSA-P) с преобладаващи паркинсонови симптоми. Налице са тежки синкопални пристъпи (Shy-Drager-синдром) в резултат на асимпатикотонна ортостатична хипотония. В подкрепа на това е липсата на ефект от провежданата антиепилептична и L-Dopa терапия.

Терапевтичен подход при пациента: постепенно изтегляне на антиепилептичните медикаменти - Clonazepam, впоследствие Oxcarbazepin; и Levetiracetam; намалена е и дневната доза на Madopar - 3х 125 mg дневно. В резултат през последния месец пациентът е със значително подобрение – имал е само един пристъп с характер на описаните синкопи.

ОБСЪЖДАНЕ: Представеният клиничен случай демонстрира необходимостта от разширена диференциална диагноза при изява на неврологична симптоматика от повече функционални системи. При конкретния пациент диференциалната диагноза е насочена както по отношение вида на описаните пристъпи (9), така и на Паркинсоновия синдром. По литературни данни повече от 20% от пациентите с първоначална диагноза Паркинсонова болест в хода на заболяването са диагностицирани като MCA (8). В случая, в полза на диагнозата MCA е появата на автономни дисфункции с водеща ортостатична хипотония години преди наличието на екстрапирамидната симптоматика, както и характеристиката на Паркинсоновия синдром с доминираща прогресираща брадикинеза и мускулна ригидност. В заключение: погрешно поставената диагноза при конкретния пациент е последвана от ненужно антиепилептично и антипаркинсоново лечение, прогресивно увеличаване на дневните дози и броя на медикаментите, влошаване хода на заболяването със засилване на наличните автономни дисфункции, зачестяване и утежняване на синкопите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gilman, S., Wenning, G., Low, P., et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology, 2008, 9, 670–676.
2. Papp, M., Kahn, J., Lantos, P. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). J Neurol Sci, 1989, 94, 79–100.
3. Geser, F., Wenning, G., Seppi, K., et al. Progression of multiple system atrophy (MSA): a prospective natural history study by the European MSA Study Group (EMSA SG). Mov Disord, 2006, 21, 179–186.
4. Gilman, S., Low, P., Quinn, N., et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J Neurol Sci, 1999, 163, 94–98.
5. Freeman, R., Wieling, F., Axelrod, D., Benditt, E., et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res, 2011, 21, 69-72.
6. Malamud-Kessler, C, Bruno, E., Chiquete, E., et al. Pathophysiology of neurally-mediated syncope. Neurologia, 2016, 31, 620-627.
7. Folino, F., Migliore, A., Marinelli, S., Iliceto, G. Age-related hemodynamic changes during vasovagal syncope. Auton Neurosci, 2010, 156, 131-137.
8. Hughes, A., Daniel, S., Kilford, L., et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1992, 55, 181-184.
9. Benbadis, S. Differential diagnosis of epilepsy. Continuuum Lifelong Learning Neurol, 13, 2007, 4, 48-70.

Адрес за кореспонденция:
Доц. д-р Р. Кузманова
МБАЛНП „Св. Наум"
Ул."Любен Русев"1, София 1113,
Тел.:+359 2/9702216
e-mail: rumyana_kuzmanova@abv.bg

Address for correspondence:
R. Kuzmanova, M. D.
University Multiprofile Hospital
for Active Treatment in Neurlogy
and Psychiatry "St. Naum", Sofia, Bulgaria
tel: + 359 2/9702216
e-mail: rumyana_kuzmanova @abv.bg

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ

1929

XVII Национален конгрес по неврология

с международно участие

17 - 20 май 2018 г.

Хотел Интернационал, к. к. Златни пясъци

За контакти:

Компания за международни конгреси ООД

www.cic.bg

ДА ДАДЕМ ШАНС НА ЖИВОТА



НА ВСЕКИ 30 МИНУТИ ПАЦИЕНТ С ИНСУЛТ, КОЙТО МОЖЕ ДА БЪДЕ СПАСЕН, УМИРА ИЛИ ОСТАВА ТРАЙНО ИНВАЛИДИЗИРАН, ЗАЩОТО НЕ Е ЛЕКУВАН В ПРАВИЛНАТА БОЛНИЦА.

Нашата мисия е ясна. Да увеличим броя на болниците, подготвени за лечение на инсулти и да оптимизираме качеството на лечение във всички съществуващи центрове за лечение на инсулти. Целта ни е да изградим общност от поне 1500 центъра и болници, подготвени за лечение на инсулти, които да работят ежедневно за подобряване на качеството на лечение на всеки пациент с инсулт.

ЗАЕДНО МОЖЕМ ДА СПАСИМ 100,000 ЖИВОТА*

* Смърт и инвалидност

ПРИСЪЕДИНЕТЕ СЕ КЪМ ИНИЦИАТИВАТА „ANGELS“ ОЩЕ ДНЕС И ДАЙТЕ СВОЯ ПРИНОС

www.angels-initiative.com

Инициатива на ESO*

*European Stroke Organisation

angels

1500 БОЛНИЦИ | МАЙ 2019