

Българска Неврология

Bulgarian Neurology

Издание на Българското дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology



ТОМ 4 / БРОЙ 4
ОКТОМВРИ, 2004

VOLUME 4 / NUMBER 4
OCTOBER, 2004

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

Интензивно лечение на миастения гравис
М. Миланова, Я. Христов, Е. Ваврек,
Ц. Цанкова156

Фибромиалгичен синдром
В. Гергинова, Р. Рашков, И. Миланов162

Болести на нервно-мускулното предаване
П. Цветанов169

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Оценка на новите противоепилептични средства като добавъчна терапия при резистентни парциални епилепсии
М. Рашева, М. Миланова, М. Радева,
Д. Атанасова173

Сърдечносъдови автономни нарушения при диабетна полиневропатия. Терапевтичен ефект на алфа-липоевата киселина
И. Велчева, П. Дамянов, Л. Запрянова,
Н. Димитров, Е. Титянова, Кр. Христова,
Т. Страхилова, И. Караколева178

Ехографски промени при Паркинсонова болест
Ю. Петрова, П. Шотеков182

Ехографска оценка на мозъчни тумори
Ю. Петрова184

Интензивно лечение на болни с миастенни кризи
Я. Христов, М. Миланова, Ц. Цанкова,
Е. Ваврек186

Периодични движения в крайниците при болни с инсомния, тревожност и депресия
М. Миланова, М. Радева189

CONTENTS

REVIEWS

Intensive treatment in myasthenia gravis
M. Milanova, J. Hristov, E. Vavrek,
Ts. Tsankova156

Fibromyalgic syndrome disease
V. Gerginova, R. Rashkov, I. Milanov162

The neuromuscular junction disorders
Pl. Tzvetanov169

ORIGINAL PAPERS

Assessment of new AEDs as add-on therapy in patients with resistant partial epilepsies
M. Rasheva, M. Milanova, M. Radeva,
D. Atanasova173

Cardiovascular autonomic dysfunctions in diabetic polyneuropathy. Therapeutic effect of alpha-lipoic acid
I. Velcheva, P. Damianov, L. Zapryanova,
N. Dimitrov, E. Titianova, Kr. Hristova,
T. Strahilova, I. Karakoleva178

Echographic changes in Parkinson's disease
J. Petrova, P. Shotekov182

Echographic evaluation of brain tumors
J. Petrova184

Intensive treatment of patients with myasthenic crises – our experience
J. Hristov, M. Milanova, Ts. Tsankova,
E. Vavrek186

Periodic limb movements in patients with insomnia, anxiety and depression
M. Milanova, M. Radeva189

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Издание на Българското дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Алексиев А.	София
Байкушев С.	Пловдив
Белопитова Л.	София
Божинов Ст.	Плевен
Василева Т.	Пловдив
Велева Ст.	София
Ганева Г.	София
Георгиев Д.	София
Герасимов Б.	София
Григорова О.	София
Делева Н.	Варна
Дренски В.	Варна
Захариев З.	Пловдив
Иванова Л.	София
Ишпекова Б.	София
Йотова Р.	София
Колев О.	София
Кючуков М.	София
Манчев И.	Ст.Загора
Миланов И.	София
Минчев Д.	Варна
Никоевски Н.	София
Петров И.	София
Попова М.	Плевен
Рашева М.	София
Хавезова Л.	Варна
Хаджиев Д.	София
Хаджипетрова Е.	Пловдив
Цанкова Ц.	София
Цветанова Е.	София
Чавдаров Д.	София
Чалманов В.	София
Чалъкова Н.	Пловдив
Шотеков П.	София
Янчева С.	София

ГЛАВНИ РЕДАКТОРИ

Д. Чакъров, П. Стаменова, И. Велчева

СЕКРЕТАР

М. Даскалов

EDITORS

Alexiev A.	Sofia
Baykushev S.	Plovdiv
Belopitova L.	Sofia
Bojinov St.	Pleven
Vassileva T.	Plovdiv
Veleva St.	Sofia
Ganeva G.	Sofia
Georgiev D.	Sofia
Gerassimov B.	Sofia
Grigорова O.	Sofia
Deleva N.	Varna
Drensky V.	Varna
Zahariev Z.	Plovdiv
Ivanova L.	Sofia
Ishpekova B.	Sofia
Iotova R.	Sofia
Kolev O.	Sofia
Kyuchukov M.	Sofia
Manchev I.	St. Zagora
Milanov I.	Sofia
Minchev D.	Varna
Nikoevsky N.	Sofia
Petrov I.	Sofia
Popova M.	Pleven
Rasheva M.	Sofia
Havezova L.	Varna
Hadjiev D.	Sofia
Hadjipetrova E.	Plovdiv
Tzankova Tz.	Sofia
Tzvetanova E.	Sofia
Chavdarov D.	Sofia
Chalmanov D.	Sofia
Chalakova N.	Plovdiv
Shotekov P.	Sofia
Yancheva S.	Sofia

EDITORS IN CHIEF

D. Chakarov, P. Stamenova, I. Velcheva

SECRETARY

M. Daskalov

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

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

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

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

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

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

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

-Кратки научни съобщения до 3 страници

-Обзорни статии до 10 страници

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

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

Статиите трябва да бъдат представени на дискета, записани на редакторска програма

Word 6/Windows 96 или Word 7/ Windows 98, с един екземпляр разпечатка

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

Илюстрациите / фигури, диаграми, формули/ трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстове под фигурите се представят на отделен лист

Книгописът да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подреждат по азбучен ред, като в началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло. В текста цитираните автори да се представят с пореден номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

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

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

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

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

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

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

Ръкописите в два екземпляра (или един екземпляр и дискета) изпращайте на адрес :

София 1504, Ул. 4 Бяло море " № 8

МБАЛ " Царица Йоанна " - ЕАД Клиника по неврология

Проф. П. Стаменов

INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

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

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

The title page should carry the full title, the short running title, the authors with their initials, academic degrees, institutional affiliations, address for correspondence, with telephone, fax and e-mail

-Short communications and case reports up to 3 pages

-Review articles up to 10 pages

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

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

-The manuscripts should be submitted on diskette / 3.5 inch/ using Word 6/Windows 96 or Word 7/Windows 98 with a printed copy.

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

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

Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper

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

The reference should be presented as follows:

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

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

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

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

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

All authors should approve and sign the final manuscript.

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

Sofia 1504, Bulgaria, 8, Bialo more str.

Department of Neurology University Hospital „Queen Jovanna“:

Prof. P. Stamenov

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

Интензивно лечение на миастения гравис
*М. Миланова, Я. Христов, Е. Ваврек,
 Ц. Цанкова*156

Фибромиялгичен синдром
В. Гергинова, Р. Рашков, И. Миланов162

Болести на нервно-мускулното предаване
П. Цветанов169

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Оценка на новите противоепилептични средства като добавъчна терапия при резистентни парциални епилепсии
*М. Рашева, М. Миланова, М. Радева,
 Д. Атанасова*173

Сърдечносъдови автономни нарушения при диабетна полиневропатия. Терапевтичен ефект на алфа-липоевата киселина
*И. Велчева, П. Дамянов, А. Запрянова,
 Н. Димитров, Е. Титянова, Кр. Христова,
 Т. Страхилова, Й. Караколева*178

Ехографски промени при Паркинсонова болест
Ю. Петрова, П. Шотеков182

Ехографска оценка на мозъчни тумори
Ю. Петрова184

Интензивно лечение на болни с миастенни кризи
*Я. Христов, М. Миланова, Ц. Цанкова,
 Е. Ваврек*186

Периодични движения в крайниците при болни с инсомния, тревожност и депресия
М. Миланова, М. Радева189

Хроничен полимиозит: имунологични промени при болни в ремисия
*П. Цветанов, Р. Русев, М. Караиванов,
 Д. Господинов*194

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Деменция при рецидивиращ полихондрит
*В. Петрова, С. Ванева, О. Григорова,
 А. Трайков, П. Шотеков*196

ИНФОРМАЦИИ И РЕЦЕНЗИИ

Квалификационен курс по неврология199

IX Национален Конгрес по Неврология200

IN MEMORIAM

Академик Проф. Георги Узунов
 (по случай 100 години от рождението му)
Б. Василева, Н. Килимов201

CONTENTS

REVIEWS

Intensive treatment in myasthenia gravis
*M. Milanova, J. Hristov, E. Vavrek,
 Ts. Tsankova*156

Fibromyalgic syndrome disease
V. Gerginova, R. Rashkov, I. Milanov162

The neuromuscular junction disorders
Pl. Tzvetanov169

ORIGINAL PAPERS

Assessment of new AEDs as add-on therapy in patients with resistant partial epilepsies
*M. Rasheva, M. Milanova, M. Radeva,
 D. Atanasova*173

Cardiovascular autonomic dysfunctions in diabetic polyneuropathy. Therapeutic effect of alpha-lipoic acid
*I. Velcheva, P. Damianov, L. Zaptianova,
 N. Dimitrov, E. Titianova, Kr. Hristova,
 T. Strahilova, I. Karakoleva*178

Echographic changes in Parkinson's disease
J. Petrova, P. Shotekov182

Echographic evaluation of brain tumors
J. Petrova184

Intensive treatment of patients with myasthenic crises – our experience
*J. Hristov, M. Milanova, Ts. Tsankova,
 E. Vavrek*186

Periodic limb movements in patients with insomnia, anxiety and depression
M. Milanova, M. Radeva189

Immunologic abnormalities during remission of chronic polymyositis
*Pl. Tzvetanov, R. Rousseff, M. Karaivanov,
 D. Gospodinov*194

CASE REPORT

Dementia in relapsing polychondritis
*V. Petrova, S. Vaneva, O. Grigorova,
 L. Traykov, P. Shotekov*196

INFORMATION AND REVIEWS

Qualification Neurological Course199

IX National Neurological Congress200

IN MEMORIAM

Academician prof. Georgi Uzunov
B. Vasileva, N. Kilimov201

Обзор

ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

М.Миланова, Я.Христов, Е.Ваврек, Ц. Цанкова

Университетска болница „Царица Йоанна“, Клиника по неврология

SUMMARY

INTENSIVE TREATMENT IN MYASTHENIA GRAVIS

M.Milanova, J.Christov, E.Vavrek, Z.Zankova

Myasthenia gravis is an autoimmune disease characterized by increasing muscular fatigue and weakness. In about 15-27% of the patients, myasthenic crisis with respiratory failure developed after intercurrent infection, stress, operation or changes in therapy. Classical options for the treatment of myasthenia gravis are anticholinesterase medications, azathioprine, cyclosporine and thymectomy. Because of the delayed effect (months and years) of the last four therapies, they are rarely used for the treatment of myasthenic crisis. New immunomodulating methods with rapid effect onset like plasmapheresis and intravenous immunoglobulins are added to the classic therapy. A randomized prospective study comparing all the methods for the treatment of myasthenic crisis is not performed yet. Our experience includes short time stop of anticholinesterase medications, administration of high dose corticosteroids and tapering of the dose on alternate mode, treatment with azathioprine and intravenous immunoglobulins when necessary and monitoring and support of respiratory and bulbar function.

The appropriate and aggressive respiratory reanimation in patients with myasthenic crisis reduces the risk of complications and prolonged length of intensive care unit stay. Recent development of mechanical ventilation and intensive care methods led to massive improvement of myasthenic crisis outcome. A mortality rate of 4-5% in myasthenic crisis was obtained in recent studies and about 50% from the patients were functionally independent on intensive unit discharge, which was confirmed also in our clinical practice.

Key words: myasthenia gravis, myasthenic crisis, respiratory reanimation, plasmapheresis, intravenous immunoglobulins.

РЕЗЮМЕ

Миастения гравис е аутоимунно заболяване, което се характеризира с повишена мускулна уморяемост и мускулна слабост. При около 15-27% от пациентите, в рамките на първите две години от началото на заболяването, се развива миастенна криза с дихателна недостатъчност, вследствие на интеркурентна инфекция, стрес, операция или промяна на терапията. Класическите средства за лечение на миастения гравис са антихолинестеразни медикаменти, кортикостероиди, азатиоприн, циклоспорин, тимектомия. Последните имат по-малко приложение за бързо овладяване на миастенната криза, поради по-бавно настъпване на ефекта им (месеци, години). Поради това към тях се добавят имуномодулиращи методи с по-бърз ефект - плазмафереза и високи дози интравенозни имуноглобулини. За момента не съществува добро проспективно рандомизирано проуч-

ване, което да сравнява терапевтичните подходи за лечение на миастенните кризи. Нашият опит включва кратковременно спиране на антихолинестеразната терапия, приложение на високи дози кортикостероиди в низходяща алтернираща схема, при необходимост - започване на лечение с други имunosупресивни средства като азатиоприн и интравенозни имуноглобулини, мониториране и поддържане на дихателната и булбарната функция.

Навременната и агресивна дихателна реанимация при пациенти с миастенна криза намалява риска от развитие на усложнения и престоя в интензивно отделение. Развитие на методите за изкуствена вентилация и интензивно лечение значително подобри изхода от миастенните кризи като смъртността е сведена до около 4-5%, а около 50% от болните са функционално независими при изписването си, което се потвърждава и от нашия клиничен опит.

Ключови думи: миастения гравис, миастенна криза, дихателна реанимация, плазмафереза, интравенозни имуноглобулини.

Миастения гравис (МГ) е аутоимунно заболяване, при което се образуват антитела срещу N-холинергичните рецептори (АХР) на невромускулния синапс (5). Това води до деструкция на рецепторите и намаляване на сигурността на предаване в синапса (26). Честотата на заболяването е 50-125 на един милион, като пиковите на проявяване се отбелязват между 20 и 30 години (засягат се повече жени) и след 60 годишна възраст (засягат се повече мъже). Клинично заболяването се изразява в повишена мускулна уморяемост и мускулна слабост, които се засилват при повишена активност на напречно набраздената мускулатура. Засягат се външните очни мускули (птоза, диплопия), флексорите и екстензорите на шията, булбарните мускули (дисфония, дисфагия, затруднения в глътането). При около 85% от пациентите се развива генерализирана форма на миастения гравис със засягане на мускулатурата на трупа и крайниците, както и на дихателната мускулатура. Диагнозата МГ се поставя въз основа на клиничната картина, наличието на антитела срещу АХР в серума на пациентите (при около 85% от болните), положителен антихолинестеразен тест (тензилонов, синтостигминов) и резултатите от репетитивна стимулация на периферен нерв, които показват нарушение в невромускулното предаване. Състояния, които са свързани с МГ са хиперплазия на тимуса, тимоми и други аутоимунни заболявания като ревматоиден артрит, тиреоидит, системен лупус еритематозен и др.(5). При около 15-27% от пациентите с МГ се развива миастенна криза, която се дефинира като настъпване на дихателна недостатъчност с необходимост от изкуствена белодробна вентилация (ИБВ) (3,21).

Лечението на МГ включва на първо място приложение на ацетилхолинестеразни инхибитори (пиридостигмин), които повишават нивото на ацетилхолина в синаптичната цепка и по този начин дават възможност той да се свърже с по-голям брой от наличните АХР. Терапевтичните възможности за имуномодулация и имunosупресия през последните години значително нарастнаха. Основните имunosупресивни средства са кортикостероиди, азатиоприн и циклоспорин. При миастенни кризи се препоръчва лечение с плазмафереза и високи дози интравенозни имуноглобулини, които имат по-бързо настъпващ ефект (9,16,26). При наличие на хиперплазия на тимуса и тимом е показана тимектомия. Тимектомията води до ремисия при две трети от болните с тимом 6 месеца до 7 години след операцията (8,9). Развитието на интензивното лечение и реанимацията през последните години подобри значително прогнозата на МГ като смъртността при миастенни кризи в раличните проучвания варира от 4 до 13% (3,21).

ВИДОВЕ КРИЗИ ПРИ МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

Миастенната криза се характеризира с остро развитие най-често на генерализирана мускулна слабост, тежка булбарна симптоматика и патологична изтощаемост на дихателната мускулатура (1). Развитието на дихателна недостатъчност (ДН) изисква провеждане на оротрахеална интубация и ИБВ. Много рядко по-леките кризи могат да бъдат преодолени само с медикаментозни средства. Фактори, които могат да доведат до развитие на миастенна криза са интеркурентни инфекции (пневмония, ОКГДП), стресови ситуации, оперативно лечение (включително тимектомия), бременност и раждане и др. Употребата на много медикаменти може да доведе до влошаване на протичането на миастения гравис (табл. 1). При голяма част от пациентите причина за развитие на кризата е промяна в терапията на МГ. Неадекватното дозиране на антихолинестеразните средства също може да доведе до миастенна криза. Започването на лечение с високи дози кортикостероиди предизвиква влошаване на симптоматиката при около половината от болните, а при 10% от тях може да се стигне и до ДН. При около 30% от миастенните кризи

Таблица 1. Медикаменти, които могат да влошат протичането на миастения гравис

Антибиотици
Аминогликозиди
Линкомицин/клиндамицин
Сулфонамиди
Тетрациклини
Еритромицин и други макролиди
Анестетици
Средства блокиращи невромускулното предване
Лидокаин/Прокаин
Сърдечно-съдови средства
Бета-блокери
Калциеви антагонисти
Антиаритмични средства /прокаиамид,хинидин/
Други
Фенитоин и барбитурати
Кортикостероиди
Магнезиеви препарати
Невролептици и литиеви препарати
Йодни контрастни вещества

не може да бъде установен фактор довел до влошаването (21).

Покачването на дозата на ацетилхолинестеразните инхибитори при пациенти с влошаващо се състояние може да доведе до т.нар. холинергична криза. Повишеното количество на ацетилхолин се свързва в по-голяма степен с АХР и води до деполаризационен невромускулен блок подобен на този предизвикан от сукцинилхолин (11). По този начин отново възниква мускулна слабост като се отбелязва дисоциация между покачването на дозата на антихолинестеразните средства и намаляването на техния ефект. Появяват се и системни М-холинергични странични ефекти- диария, колики, повишена бронхиална секреция и слюнкоотделяне, брадикардия и хипотензия. Понякога диференциалната диагноза между двата вида кризи е затруднена в острия период, поради което се препоръчва спирането на антихолинестеразната терапия при развитие на ДН и провеждане на дихателна реанимация, а на по-късен етап лечението се поновява. Друг аргумент в полза на прекъсването на антихолинестеразното лечение при миастенна криза е, че то най-често вече е неефективно за пациента и само може да доведе до холинергична криза.

Някои автори обособяват като отделен вид криза и влошаването на МГ след тимектомия, състояние, което също подлежи на интензивна терапия и дихателна реанимация по общите правила за лечение миастенна криза.

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ МИАСТЕННАТА КРИЗА

Класическите средства за лечение на миастения гравис са антихолинестеразни медикаменти (пиридостигмин 15-60 мг на всеки 4-6 часа), кортикостероиди (по алтерниращи схеми), азатиоприн (2-3 мг/кг) и циклоспорин (3-6 мг/кг). Те намират по-малко приложение за бързо овладяване на миастенната криза.

Повечето автори препоръчват временно прекъсване на **антихолинестеразната терапия** при пациенти с ДН и на ИБВ (18). От една страна при тези болни най-често антихолинестеразната терапия се е оказала неефективна, което е довело до кризата. От друга страна тя увеличава бронхиалната секреция и затруднява провеждането на ИБВ. Смята се, че краткосрочното прекъсване на антихолинестеразните средства, подобрява ефективността им при повторно започване на лечението и позволява намаляване на общата доза на медикаментите. Дискутабилно е парентералното приложение на пиридостигмин по време на миастенна криза. В условията на интензивно лечение пиридостигминът се прилага най-често интрамускулно или субкутанно в доза равна на 1/30 от ентралната. Друга възможност за приложение при наличие на булбарна дисфункция е през назогастрална сонда. В едно немско проучване върху 63 миастенни кризи са изследвани ефектите на три вида лечение върху изхода от кризата и продължителността на ИБВ - самостоятелното интравенозно приложение на пиридостигмин, пиридостигмин в комбинация с преднизолон и плазмафереза (ПФ) (3). Нито едно от тези лечения не е показало предимства пред останалите, включително и ПФ. Прави впечатление обаче, че при пациентите получавали пиридостигмин по-често се наблюдава кардиак арест, въпреки че връзката му с приложението на пиридостигмина не е доказана.

Кортикостероидите се използват за лечение на МГ повече от 50 години, време през което са предло-

жени много и разнообразни схеми за дозирането им. Повечето автори препоръчват като средство на пръв избор преднизон (преднизолон) във високи начални дози (13,15,19). Изборът на схема за приложение зависи от състоянието на пациента. При по-леки форми на слабост може да се опита с постепенно покачване на дозата в амбулаторни условия. При изразена мускулна слабост (миастенна криза) е препоръчително болнично лечение с високи дози кортикостероиди (преднизон/преднизолон 1-1.5 мг/кг), въпреки възможното влошаване на състоянието през първата седмица от лечението. Прилагането на високи първоначални дози води до по-бързо настъпващ и по-сигурен ефект. Максималното подобрение от приложението на кортикостероидите се отбелязва на шестия месец от началото му. Първоначалната доза се задържа за няколко седмици (дори месеци), след което се намалява най-често стъпалообразно и по алтерниращи схеми. Бързото намаляване на дозата на кортикостероидите е нежелателно. Приложението на високи дози кортикостероиди води до подобрение при около 80% от болните, а ремисия настъпва при около 50% (15,26).

В нашата практика при миастенни кризи прилагаме високи парентерални дози метилпреднизолон, като за около 2 месеца се преминава на перорална терапия с поддържащи дози преднизолон (1). Възможни странични ефекти от кортикостероидното лечение са гастроинтестинални усложнения, наддаване на тегло и развита на диабет, остеопороза, хиперминералкортицизм и др. Поради това се препоръчва комбинираното приложение на кортикостероидите с гастропротективни средства, нисковъглехидратна и нискокалорична бедна на натрий диета, с добавка на калций и витамин Д (19).

Клиничният ефект от приложение на **азатиоприна** и **циклоспорина** настъпва още по-бавно, като подобрение се наблюдава едва след месеци (6-18 месеца). В този смисъл те не са водещи за лечение на миастенната криза. Включването на азатиоприн към терапията става най-често при пациенти получаващи кортикостероиди, но с недостатъчен ефект от терапията или при наличие на противопоказания за приложение на кортикостероиди. Друга индикация за приложение е наличие на тимом, както преди, така и след тимектомията. Началната доза е 50 мг дневно за една седмица. Ако през това време не се наблюдават странични ефекти от лечението, дозата се покачва на 2-3 мг/кг дневно. Възможни странични реакции са идиосинкразия (температура, болки в корема, повръщане, анорексия в първите дни от лечението), левкопения и хепатотоксичност. Ефективността на лечението според някои автори е сравнима с тази на кортикостероидите (4).

Циклоспоринът инхибира Т-хелперните клетки и подпомага Т-супресорната функция. Ефектът му настъпва по-бавно от този на преднизолон, но по-бързо от азатиоприна и е сравним по сила с техния (22). Прилага се в дози 3-6 мг/кг двукратно дневно. Най-чести сериозни странични ефекти са бъбречна недостатъчност, интестинална фиброза, артериална хипертония. В рамките на терапията на миастенната криза тези препарати се прилагат най-често в комбинация с кортикостероиди, ПФ и имуновенин.

Тимектомията се прилага при всички пациенти с данни за тимом, както и при пациенти между пубертета и 60-годишна възраст с предполагаема хиперплазия на ти-

муса. Данни предимно от ретроспективни проучвания сочат, че тимектомията води до ремисия или подобрение при около 50% от пациентите, но за постигането им са нужни понякога години (9,19). В литературата все още няма данни за проведено рандомизирано проучване по отношение на ефективността на тимектомията, както и сравнително изследване на оперативните техники за тимектомия (транстернална или трансцервикална)(7,26).

Имуномодулиращи методи на избор за бързо овладяване на симптоматиката при миастенна криза са ПФ и приложението на високи дози имуновенин интравенозно.

Плазмаферезата (ПФ) представлява метод, при който от пълноценна кръв на болния се отделя плазмата, а червените кръвни клетки и чужда плазма или хуман албумин се вливат обратно. Прилага се 3 до 6 пъти, като при всяка еднократна ПФ се подменя от 3 до 5 литра плазма. При ПФ се постига очистване на плазмата от циркулиращи антители срещу АХР и ефектът от лечението настъпва в рамките на дни. Продължителността на ефекта е няколко седмици, поради което се налага едновременно започване на лечение с имunosупресивни средства (кортикостероиди, азатиоприн). Индикациите за приложение на ПФ са миастенна криза и мускулна слабост при пациенти с предстояща тимектомия. Възможни усложнения при този метод са хипотензия, пневмоторакс, ефекти от антикоагулантите, инфекции.

Интравенозните имуноглобулини (ИВИг) намират широко приложение за лечение на много автоимунни заболявания, включително МГ, и няма съмнение по отношение на тяхната ефективност (2). Възможни обяснения за начина на действие на високите дози ИВИг са блокиране и неутрализиране на патогенните антители, подтискане на антитяло-медираните имунни отговори, супресия на патогенните цитокини и инхибиране на мембранни комплекси с включвания от АХР. Обичайната препоръчвана доза е 0.4 г/кг дневно 5% разтвор за 5 поредни дни (общо количество 2 г/кг). Някои автори прилагат и по-високи дневни дози – напр. 1г/кг/ден за два дни (19). Показания за лечение с високи дози ИВИг са: миастенна криза или друго временно влошаване на състоянието (включително за пациенти на кортикостероиди или азатиоприн, при които не е настъпил оптималният ефект); пациенти с противопоказания за провеждане на ПФ или друга имunosупресивна терапия; предстояща тимектомия - за подобряване на мускулната сила предоперативно. Много автори смятат, че приложението на имуноглобулини не може да замести ПФ, която значително по-бързо намалява антителата срещу АХР и запазват ИВИг за рефрактерни кризи или ги прилагат след ПФ като в тези случаи пациентите получават няколко допълнителни дози от 0.4 г/кг на интервали от 4 до 8 седмици (19). На този етап няма проведено двойно-слепи, контролирани студии на двата метода- ПФ и ИВИг. В едно проучване на 87 миастенни кризи (само 9 болни на ИБВ, останалите с влошаване без дихателна недостатъчност) не е установена разлика между ефективността и поносимостта между прилаганите ПФ (курс от 3 плазмаферези) и ИВИг (3 до 5 дни по 0.4 г/кг/ден) (6). Други автори, при ретроспективно проучване на двата метода при 54 миастенни кризи, намират че ПФ е по-ефективна от ИВИг при болни с миастенна криза и ДН по отношение на състоянието на дишането на втората седмица и функционалния изход един месец

след началото на кризата (16). Те установяват обаче, повече сърдечно-съдови и инфекциозни усложнения в групата болни с ПФ, и препоръчват ИВИг като алтернативен метод при болни с риск от хемодинамични усложнения, или при липса на ефект от ПФ. Описани са и 4 случая с миастенна криза, при които ИВИг не са били ефективни и се е наложило да се премине към ПФ, която е имала добър ефект (20). Усложненията при приложение на ИВИг са минимални и включват лек световъртеж и главоболие, екзема, хипо- или хипертонична реакция. По-сериозни, но много редки усложнения са: анафилактична реакция (при дефицит на IgA в серума), тежко главоболие поради развитие на асептичен менингит и нефротоксичност при болни с преобладаващо бъбречно заболяване. Не на последно място недостатък както на ИВИг, така и на ПФ е и високата им цена и необходимостта от специализиран персонал за провеждането им.

В заключение трябва да се каже, че за момента не съществува добро проспективно рандомизирано проучване, което да сравнява терапевтичните подходи за лечение на миастенните кризи. Нашият опит за лечение на миастенната криза включва кратковременно спиране на антихолинестеразната терапия, приложение на високи дози кортикостероиди в низходяща алтернираща схема, при необходимост - започване на лечение с други имunosупресивни средства (азатиоприн), мониториране и поддържане на дихателната и булбарната функция. Приложението на ИВИг и ПФ е ограничено поради високата им цена и липсата на условия за провеждане на ПФ.

ра болния да поеме въздух и да брои до 20 – при невъзможност виталният му капацитет е около 15-20 мл/кг или по-малко (17). Други параметри, които показват декомпенсация на дишането са максималното налягане при вдишване и издишване (табл.2). Мониторирането на парциалното налягане на O_2 и CO_2 също има клинично значение, но при пациенти с миастенна криза тези параметри може да са нормални и влошаването да настъпи много бързо. При тези пациенти често се наблюдават преходни кислородни десатурации по време на пулсоксиметрията (25). По литературни данни средното PCO_2 преди интубацията на пациенти с миастенна криза е било 50 мм Hg (21).

Характерно за болните в миастенна криза е влошаването на дихателната функция при положение по гръб, както и по време на сън. В тези ситуации може да се наблюдава по-голямо участие на допълнителната дихателна мускулатура, парадоксално дишане и увеличаване на дихателната честота. Други важни клинични показатели са дъгизателното безпокойство и нахъсаният говор. Голямо значение има и проследяването на мускулната сила и дихателните параметри във времето. Скалата за мониториране на пациенти с МГ, която се използва в нашата клиника е показана в табл.3. Понижаването на общия брой точки и особено на виталния капацитет, е знак за повишено внимание и готовност за провеждане на ИБВ. Допълнително влошаване на дихателната функция при пациенти с миастенна криза може да настъпи и поради нарушение в гътането и отслабено откашляне на бронхиалните секрети.

Таблица 2. Параметри определящи показанията за дихателна реанимация

	Допустими стойности	Лечение с O_2 , физикална терапия, мониториране	Оротрахеална интубация, трахеотомия, ИБВ
Дихателна честота за минута	12-25	25-35	Над 35
Налягане при вдишване в см H_2O	100-50	50-25	Пог 25
Налягане при издишване в см H_2O	200-140	140-40	Пог 40
Витален капацитет в мл/кг	70-30	30-15	Пог 15
PaO_2 в мм Hg	100-75 при дишане на стаен въздух	200-70 при дишане на O_2 през маска	Пог 70 при дишане на O_2 през маска
$PaCO_2$ в мм Hg	35-45	45-55	Над 55 (за пациенти без ХОББ)

ДИХАТЕЛНА РЕАНИМАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИАСТЕННА КРИЗА

Основна характеристика на миастенната криза е развитието на ДН. Наличието на ДН изисква спешно провеждане на оротрахеална интубация и ИБВ. Преценката на състоянието на дихателната функция отговаря на общите правила (табл.2), но има и някои специфични особености при миастения гравис. При пациенти с диафрагмална слабост най-често се установява тахикардия и тахипнея, но болните със заплашваща миастенна криза може да имат и запазена дихателна честота (14). Определянето на форсирания витален капацитет (максимално издишване след максимално вдишване) има водещо значение за диагностициране на ДН при леглото на болния. Критичните му стойности са 15 мл/кг телесно тегло. По-прост начин да се определи приблизително виталния капацитет е да се нака-

Пациентите с ДН подлежат на оротрахеална (назотрахеална) интубация и ИБВ. Първоначалният режим на ИБВ при пациенти с миастенна криза е задължителен, най-често интермитентна мандаторна вентилация (IMV) със следните параметри: 90-100% кислород във вдишваната смес, дихателна честота 8-12/минута, дихателен обем – 10-15 мл/кг, съотношение вдишване:издишване 1:3, позитивно налягане в края на издишването (РЕЕР) 2-5 см H_2O . Повечето автори препоръчват задължителни режими на вентилация при пациенти с изразена невромускулна слабост (10,21). Такива са IMV и SIMV (синхронизирана интермитентна мандаторна вентилация), при която болният получава 3-9 задължителни дихателни обема от апарата, синхронизирани със собственото му дишане (10,21). Остава спорно дали е абсолютно необходимо провеждането на задължителни режими на вентилация, при пациенти които могат да генерират собствено дишане. Съществува мнение, че задължителните режими и приложението на РЕЕР значително намаляват процента на ателектазите и инфек-

Таблица 3. Параметри определящи показанията за дихателна реанимация

Тест	Точки
Проба на Баре (1 м. за 10 сек.)	0 – 15
Проба на Мингацани (1 м. За 5 сек.)	0 – 15
Повдигане на главата:	
невъзможно	0
с/у собствена тежест	5
с/у съпротива	10
Самостоятелно ставане от легнало положение:	
невъзможно	0
възможно	10
Нарушения на окуломоториката:	
диплопия	0
птоза	5
норма	10
Затваряне на клепачите:	
без покриване на корнея	0
с покриване на корнея	5
signe de cils	7
норма	10
Дъвчане:	
невъзможно	0
лошо	5
норма	10
Гълтане:	
невъзможно	0
затруднено	5
норма	10
Говор:	
невъзможен	0
носков	5
норма	10
Медикация	
Витален капацитет	
Дихателна честота	

циите като усложнение при ИБВ (21,23). Друга възможност за обдишване на пациенти с невро-мускулни заболявания е чрез подпомагане на налягането (pressure support ventilation). При този режим към всяко започнато от болния вдъшване се подава допълнително налягане от апарата, така че да се достигне необходимия дихателен обем (12). Смята се, че при този вид вентилация се постига по-добра синхронизация и се щади в по-голяма степен собственото дишане на пациента. Не съществуват литературни данни, които да доказват преимуществата на определен вид вентилация пред друг. Изборът на режим за ИБВ зависи от конкретните нужди на пациента за постигане на по-добър комфорт на дишане. Съвременните дихателни апарати, които съчетават оптимален брой дихателни режими с добри възможности за мониториране на дишането, подобриха значително изхода от миастенните кризи. Увеличава се популярността и на неинвазивната ИБВ през назална маска, но методът предполага интактна булбарна функция и добро откашляне на бронхиалните секрети, което най-често не е изпълнено при миастенна криза.

Навременната и агресивна дихателна реанимация при пациенти с миастенна криза намалява в значителна сте-

пен риска от развитие на усложнения и удължаването на ИБВ, а с това и престоя в интензивно отделение (23). Най-честите усложнения при пациенти с миастенна криза на ИБВ са ателектази, пневмония, други инфекции (бронхит, урогенитална инфекция, сепсис), необходимост от реинтубация, пневмоторакс, сърдечно-съдови усложнения (хипотензия, кардиак арест, аритмии), диария и гр. (21,23). Установено е, че някои от усложненията (ателектаза, фебрилитет, анемия, аритмия) сигнификантно увеличават продължителността на кризата (21).

Терапевтичното поведение по отношение на дихателната функция включва следните елементи: 1. Оротрахеална интубация с внимание за аспирационни усложнения. 2. ИБВ (с или без прилагане на РЕЕР). 3. Мониториране на дихателната функция. 4. При нужда – провеждане на трахеотомия за осъществяване на по-добър тоалет на трахеобронхиалното дърво и комфорт за пациента. 5. Регулярна аспирация на бронхиалните секрети (на всеки 1 до 4 часа); при необходимост – бронхоскопско почистване на трахеобронхиалното дърво. 6. Физиотерапия (перкутанен, вибрационен и постурален масаж, инхалации). 7. Смяна на положението на тялото на 2 часа, което променя съотношението вентилация/перфузия и води до по-добро евакуиране на бронхиалните секрети. 8. Ранна мобилизация на болните до седнало и право положение, която профилактира развитието на дихателни и тромбоемболични усложнения (24).

Нашият подход в лечение на миастенната криза включва оценка на тежестта на кризата и ранна трахеотомия, която създава по-добри условия за аспирация на бронхиалните секрети, ИБВ и по-добър комфорт за пациента при дишане и хранене. Според нас този подход скъсява времето на ИБВ, спестява необходимостта от реинтубация и предотвратява повечето от възможните усложнения описани по-горе. Дихателната реанимация се съпровожда и от антибиотична терапия за овладяване на възникналите инфекции. Важен елемент от грижите за пациента с миастенна криза е осигуряването на достатъчно по калории (около 30 калории/кг/ден) и състав хранене (високо съдържание на протеини), което косвено намалява риска от развитие на белодробни инфекции. Предпочитаният метод на хранене е ентерален (през назогастрална сонда или през устата), а ако не е възможно осъществяването му, или ентералното хранене е недостатъчно, се добавя и парентерално вливане на хранителни субстанции.

В заключение трябва да се каже, че миастенната криза е най-тежкото усложнение на МГ и се развива в до една трета от всички пациенти. При повечето от тях тя настъпва вследствие на интеркурентна инфекция или промяна на терапията в рамките на първите две години от началото на заболяването. Средната продължителност на кризата е 14 до 30 дни, но някои рефрактерни кризи могат да продължат месеци. Съвременното лечение на миастенната криза включва самостоятелното приложение на пиридостигмин, пиридостигмин в комбинация с преднизолон, ПФ и ИВИг. Развитието на дихателната реанимация и интензивно лечение значително подобри изхода от миастенните кризи като от 40-50% през петдесетте години на миналия век смъртността е сведена до около 4-5%, което се потвърждава и от нашия клиничен опит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стаменова П, Миланова М, Велчева И, Герасимов Б. Спешни състояния при нервно-мускулни състояния. В "Диагностика и поведение при спешни състояния в неврологията", Университетско издателство "Св.Климент Охридски", 1997, стр.313-333.
2. Asura R. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Clin Immunol Immunopathol 1989;53:170-179.
3. Berrouscho J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. Crit Care Med 1997;25:1228-1235.
4. Comelio G, Antozzi C, Mantegazza R, et al. Immunosuppressive treatment. Their efficacy on myasthenia gravis patients outcome and on natural history of the disease. Ann NY Acad Sci 1993;681:594-602.
5. Drachman DB. Myasthenia gravis N Engl J Med 1994;330:1797-1810.
6. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Ann Neurol 1997;41:789-796.
7. Jaretzki AIII. Thymectomy for myasthenia gravis: Analysis of the controversies regarding technique and results. Neurology 1997;48(Suppl.5):S52-S63.
8. Younger DS, Jaretzki A III, Penn AS, et al. Maximum thymectomy for myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1987;505:832-835.
9. Younger DS, Raksdawan N. Therapy in neuromuscular disease. Neurol Clin 2001;19:205-215.
10. Kelly BJ, Luce JM. The diagnosis and management of neuromuscular disease causing respiratory failure. Chest 1991;99:1485-1494.
11. Levin KH. Neuromuscular disorders. In: The high risk patient: management of the critically ill. Sivak ED, et al. Williams&Wilkins, 1995:131-135.
12. MacIntyre NR. Respiratory function during pressure support ventilation. Chest 1986;89:677-683.
13. Mann JD, Johns TR, Campa JF. Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. Neurology 1976;26:729-740.
14. O'Donohue WJ Jr, Baker JP, Bell GM, et al. Respiratory failure in neuromuscular disease. Management in a respiratory intensive care unit. JAMA 1976;235:733-735.
15. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment in myasthenia gravis: Report of 116 patients. Ann Neurol 1984;15:291-298.
16. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. Neurology 1999;52:629-632.
17. Ropper AH, et al. Neurological and neurosurgical intensive care. 3rd ed. New York, Raven Press, 1993.
18. Rowland, LP. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. J Neuro Neurosurg Psychiatry 1980;43:644.
19. Saperstein DS, Barohn RJ. Myasthenia gravis. In Rakel: Conn's Current Therapy. W.B. Saunders Company, 2002:937-942.
20. Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, Kiproff DD. Myasthenic crisis: response to plasmapheresis following failure of intravenous y-globulin. Arch Neurol 1993;50:837-840.
21. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology 1997; 48:1253-1260.
22. Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT, et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. N Engl J Med 1987;316:719-724.
23. Varelas PN, Chua HC, Natterman J, et al. Ventilatory care in myasthenia gravis crisis: Assessing the baseline adverse event rate. Crit Care Med 2002;30(12).
24. Wenger NK. Early ambulation: The physiologic basis revisited. Adv Cardiol 1982;31:138-141.
25. Wijdicks EFM, Borel CO. Respiratory management in acute neurologic illness. Neurology 1998;50:11-20.
26. Wright RB. Myasthenia. In Klawans HL, et al. : Textbook of Clinical Neuropharmacology and Therapeutics, Raven Press, New York, 1992:505-517.

Адрес за кореспонденция:

Д-р М.Миланова, гл.асистент

Катедра по неврология, Медицински Факултет- София

Клиника по неврология, МБАЛ «Ц.Йоанна»

София, ул.Бяло море 8

Тел. 9432-571

Обзор

ФИБРОМИАЛГИЧЕН СИНДРОМ

В. Гергинова¹, Р. Рашков¹, И. Миланов²¹Клиника по ревматология УМБАЛ "Св. Иван Рилски" София²Неврологична клиника СБАЛНП "Св. Наум" София

SUMMARY

FIBROMIALGIC SYNDROME

V. Gerginova, R. Rashkov, I. Milanov

The fibromyalgic syndrome (FMS) is widely spread, involving 3-6% of the general population. FMS is well-shaped clinical non-joint syndrome characterized by spontaneous, diffuse, prolonged, and unexplained muscle pains, pains during pressure in 11 of 18 sensitive points located on certain places of the ligaments and muscles, tiredness and sleep disturbances. The painful points are indicated as "trigger" points (TP), as they trigger pain after stimulation. A lot of different etyopathogenic hypotheses have been proposed for the FMS: immune disturbances, infections, traumatic injuries, stress, depression, sleep disturbances, connective tissue involvement, etc. Probably the main reason is the disturbed central neurotransmitter pain mechanisms. The main clinical symptoms include diffuse pain and tiredness, increasing during physical activities, sleep disturbances, headache, depression, anxiety, cognitive and dissociative memory disturbances. The WHO diagnostic criteria are now widely accepted. The results of the laboratory examinations are usually in normal limits, and may be helpful only for differentiation from other diseases. A lot of other diseases have to be differentiated from FMS. In fact all diseases that cause diffuse pain have to be ruled out. FMS is a chronic disease, without life shortening expectations, and without serious complications. The treatment includes antidepressants, analgetics, non-steroid anti inflammatory drugs, massage, physiotherapy and proper nutrition.

Key words: fibromyalgic syndrome, trigger points, chronic pain.

РЕЗЮМЕ

Фибромиалгичният синдром (ФМС) е широко разпространен синдром, от който страдат 3-6% от популацията. ФМС е оформен клиничен неставен синдром, характеризира се със спонтанни, дифузни, продължителни и необясними мускулни болки, болки при механичен натиск в 11 от 18 чувствителни точки на определени места на сухожилията и мускули, обща умора и промени в съня. Болезнените точки се бележат като "тригерни" точки (ТТ), защото те са пусковите точки за болка при различни дразнения. Съществуват голям брой етиопатогенетични хипотези, които се опитват да обяснят ФМС - промени в имунната система, инфекции, травматизъм, стрес и начин на работа, депресия, промени в съня, промени в съединителната тъкан и др. Най-вероятно основното нарушение е свързано с централните механизми на нервно-трансмисерна регулация на усета за болка. Основните клинични симптоми са дифузни болки и умора, засилващи се при физическа активност, нарушения в съня, главоболие, депресия, тревожност, когнитивни и дисоциативни нарушения на паметта. За диагноза на ФМС сега се използват приетите от СЗО критерии. Параклиничните изследвания обикновено са нормални и се провеждат, за да се изключи друга причина за заболяване. Диференциална диагноза на ФМС се прави с

много синдроми и болести. Необходимо е да се изключат всички останали болести, които могат да доведат до дифузни болки. ФМС е хронично състояние без опасност за живота, без риск за тежки усложнения. Лечението на ФМС е с антидепресанти, аналгетици, НСПВС, седативни средства, масаж и физиотерапия, здравословен хранителен режим.

Ключови думи: фибромиалгичен синдром, тригерни точки, хронична болка.

Фибромиалгичният синдром (ФМС) е широко разпространен синдром, който обхваща различни възрастови групи, но най-разпространен е между 30 и 50 годишна възраст. Засяга жени и мъже в съотношение 20:1. От него страдат от 7 до 10 милиона американци, което е 3-6% от популацията. Няма епидемиологични данни за разпространението на синдрома в България. Няма определена етническа предиспозиция (36).

ФМС е оформен неставен клиничен синдром, характеризира се със спонтанни, дифузни, продължителни и необясними мускулни болки, болки при механичен натиск в 11 от 18 чувствителни точки на определени места на сухожилията и мускулите, скованост, обща умора и промяна в съня (11).

СЪЩЕСТВУВАТ ГОЛЯМ БРОЙ ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНИ ХИПОТЕЗИ, КОИТО СЕ ОПИТВАТ ДА ОБЯСНЯТ ФМС.

1. Имунната хипотеза се базира на промени в имунната система в хода на ФМС и не е много убедителна (19). Откриват се анти-мускулни и анти-серотонинови антитела, промени в съотношението CD4/CD8 и имуноглобулините.

2. Към хипотезата за вирусна, бактериална или паразитна инфекция, насочват честата връзка на ФМС със СПИН (10%), полимиозит (11%) и хепатит С (16%). Лечението на основното заболяване с антибиотици и антимикробни средства обаче е без ефект върху симптомите на ФМС (19).

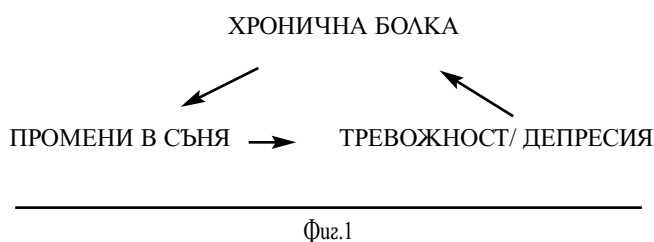
3. Травматизмът, стресът и начинът на работа са фактори за поява и развитие на ФМС. Хигиенно-диетичният режим има значение за разгръщане на клиничната картина – спортуващите се засягат по-рядко. Влияние имат и многобройни други фактори – като климат и хранене (32). Фамилният фактор също оказва своята роля в проявата на ФМС - дъщерите и сестрите на страдащите от ФМС са засегнати по-често.

4. Депресивните състояния често се развиват в хода на ФМС при пациенти без данни за предхождащо психично заболяване и в тези случаи антидепресантите са не-ефективни върху болките. Приема се, че съчетанието на фибромиалгичен и депресивен синдром се наблюдава при 33% от случаите. Доказано е, че няма директна връзка между депресията, повишената чувствителност към болкови стимули и силната болка, които изпитват пациентите с ФМС, с или без, клинична депресия (38).

Обикновено при тези пациенти първо се лекува депресията, която се счита за първичен проблем и причина за болката. Проучване на Американския колеж по ревматология (ACR) показва, че болката в хода на ФМС и депресията са напълно отделни процеси и че тези, които страдат от хронична болка и имат депресия не се различават сигнификантно по степен на болката от пациентите без депресия. Резултатите от проучването показват, че интензивността на депресивните симптоми е свързана с нивото на болкова активация в ипсилатералната амигдала и контралатералната инсула. Невроналната активация, произлизаща от коровите полета при пациентите с депресия и ФМС, не се различава по степен от тази при пациентите без депресия и ФМС. Невроналната активация, свързана с контралатералната инсула и ипсилатералната амигдала е сигнификантно по-висока при болните с депресия и ФМС (38).

5. Проблеми със съня, невъзстановяващ сън и поява на алфа-вълни във фазата на бавния дълбок сън са обекти на експериментални проучвания. Установено е, че тези аномалии в съня нямат директна връзка с болката при ФМС (11), но хроничната болка може да наруши нормалния цикъл на съня.

Много важна част от разбирането на всички промени при ФМС представлява триъгълника на ФМС (22). Той затваря един порочен кръг – болката предизвиква проблеми в съня, които причиняват тревожност (Фиг. 1). Тя от своя страна е причина за по-силна мускулна болка, която разстройва в по-висока степен съня. Безсънието довежда до по-силно изразена тревожност. И така цикълът се повтаря отново (22).



Фиг.1

6. От много време за разбирането на клиничните симптоми на ФМС като перцепцията за болка, промените в съня и депресивните симптоми, най-важно място заема хипотезата за централните механизми на нервно-трансмисивна регулация (8) и централните механизми на нервно-ендокринна регулация (32).

Приема се, че хомеостазата в регулацията на усета за болка е резултат от баланс на антиноцицептивната система, потискаща болката и активиращата болката проприоцептивна система. При болните от ФМС се установява дисфункция и на двете системи. Промените в антиноцицептивната система са на две нива. На периферно ниво се проявява с намаляване на броя на рецепторите за опиоидни субстанции. На нивото на централно-нервната регулация се установява промяна в контрола на ноцицепторите за болка. Комплексният механизъм в регулацията на болката се потвърждава с непостоянната ефикасност на лечението с морфин (11).

Голям брой субстанции, участващи в контрола на болката са в променено количество при ФМС. Такива са субстанция Р, динорфин А, калцитонин регулиращ пептид, азотен окис и неговите прекурсори, серотонин и триптофан (31).

Промените в нивото на серумния и тромбоцитен серотонин, и на рецепторите за имипрамин могат да

обяснят дефицита на 5-хидрокситриптамин. В продължение на повече от 10 години се приемаше, че серотонинът играе важна роля в регулацията на болката при ФМС, но отсъствието на добри терапевтични резултати в тази насока показва, че хипотезата за серотонинергичните субстанции не е основна (12).

Проведени са голям брой функционални експерименти, които са в подкрепа на участието на адренергичната система във ФМС (12).

Описват се множество промени в нервно-ендокринната регулация на страдащите от ФМС (32).

Дефицитът на соматотропен хормон е сигнификантен, особено при жените и това е една от причините за промени в съня, а също и за намаление нивото на серотонина. Дискутира се и значението на соматомедин С. Счита се, че дефицитът на соматомедин С е причина за липсата на регенерация на микролезиите в мускулите. При ФМС се открива и хиперпролактинемия, намаляване нивото на кортизола и аномалии на оста хипоталамус - хипофиза - надбъбрек, доказани с тестовете за стимулация. При 10% от болните с ФМС се откриват патологични промени в щитовидната жлеза, а функционалните тестове са променени при 2/3 от болните. Доминирането на женския пол и повишаването на заболяемостта след менопаузата, доказват ролята на естрогените при ФМС. Промените се установяват и в нивото на мелатонин и окситоцин (12).

7. Периферни механизми на регулация при ФМС. Чрез биологични проучвания са установени голям брой промени в съединителната тъкан – намаляване на хидроксипролина в урината и повишаване на хиалуроновата киселина в серума. Хистологично са установени дегенерация на фибробластите и промени в колагена (10).

Съществува и хипотеза за увреждане на мускулната тъкан в хода на ФМС. Тя се базира на факти от клиничното протичане на болестта, която започва незабелязано от локален миофасциален синдром, прогресиращ бързо до развита мускулна умора, намаляване на мускулната сила, намаляване на способността за релаксация, появата на силна локална мускулна болка (отчетена с долориметър) и прерастването на тази локална мускулна болка в дифузна, резултат на голям брой физиопатологични процеси (10).

Законът на Сапон има важно място в разбирането на хипотезата за увреждане на мускулната тъкан и установяване на причините (21). През 1940 година Сапон демонстрира различни тъкани от животни, като показва, че генервираната тъкан може да стане много чувствителна. Мускулната тъкан притежава свойството да повишава своя тонус. Степената на мускулния спазъм зависи от функцията на нерва, отговорен за съответния мускул. Големите функционални способности на нервната тъкан са причина за персистирането на мускулния спазъм и останалите патологични промени в мускулната тъкан.

Друг важен принцип е, че персистирането на мускулния спазъм е причина и за патологични ставни движения и компресия. Може да настъпи дискова компресия и херниране на интервертебрален диск, или компресия на нерви на крайниците от мускулен спазъм (21).

Миофасциалната болка може да бъде резултат от миофасциална компресионна или тракционна невропатия. Тя от своя страна води до болки в кръстта при пациентите с ФМС. Миофасциална болка е понятие, което до известна степен се припокрива с термините мускулна и сухожилна болка. С тази теория може да се обяснят и тригерните точки при ФМС. Както бе посочено

по-горе пациентите се оплакват от дифузни мускулни болки, спазми и “сухожилно разпъване”, причинени от множествени компресии на нервни коренчета по гръба и крайниците. Болката може да произхожда и от залавните места на мускулите върху ставите, или от ставите на прешлените на гръбначния стълб. Типично е наличието на болки, произхождащи от различни анатомични структури по едно и също време. Главоболието е причинено от болки в шията и локален мускулен спазъм. Най-важно място в болковия синдром имат параспиналните мускули (21).

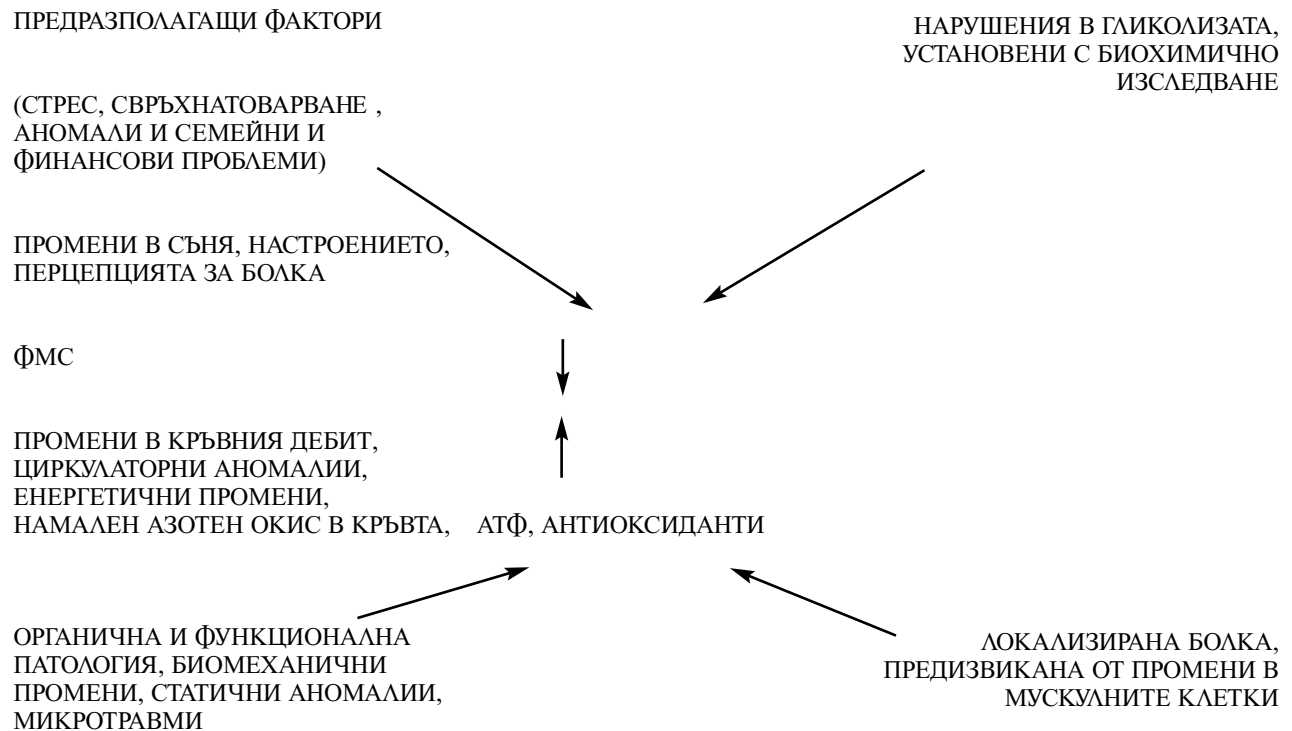
8. В хода на биохимичните изследвания се установяват промени в цикъла на гликолизата, която се извършва в каналите на митохондриите. Това от своя страна води до промени в структурата на митохондриите в 2/3 от пациентите с ФМС (10). Други промени са тези, наблюдавани в микроциркулацията, които вероятно се дължат на дефицит на азотен окис. Той е вазодилатор при физическо усилие. Намалява и продукцията на енергия, в частност на АТФ. Модифицира се и нивото на антиоксидантите с дефицит на глутатион. Намалява и нивото на кислород в мускулната клетка. Всички тези промени се обясняват с чувствителността на мускулните клетки към микротравматизъм, което е фундаментален елемент в патогенезата на ФМС (19).

Всички патофизиологични механизми, отговорни за развитието на ФМС могат да се представят на обща схема (Фиг. 2).

пълното разтягане на мускула, водят до мускулна слабост и предизвикват локален отговор на потрепване на мускулните влакна при адекватна стимулация (40).

Механизмите на ТТ остават неизяснени. Въпреки, че миофасциалните ТТ възникват в определени зони на мускулите и са с диаметър от порядъка на няколко милиметра, те не са тясно свързани с конкретна анатомична структура, като мионеврален синапс, мускулни вретена, апарат на Голджи и т.н. От друга страна свободните нервни окончания от немиелинизирани С влакна са широко разпространени между мускулните влакна, в зоните до мускулните сухожилия и адвентицията на кръвоносните съдове. Миофасциалните ТТ, които започват с мускулна напрегнатост, стават място за сензитизация на нервните влакна, повишен метаболизъм и редуцирана циркулация. Процесът на възникване на миофасциалните ТТ започва като начална фаза на дисфункция, но със засилване на тежестта преминава в дистрофична фаза с характерни хистологични промени. Физиологичната контракция на мускулните влакна води до усещане за напрегнатост и втвърденост в сравнение с околващите мускулни влакна (40).

Болката в миофасциалните ТТ може повторяемо да се предизвика от натиск с пръст със сила, по-малка от 5 kg/cm², или от убождане с игла. Болката не ирадира в познатите зони на Захарин-Head и дерматомите на съответните нерви. Болките от миофасциалните ТТ имат самостоятелна ирадиация – части от дерматом,



Фиг.2

Съществуват различни термини за миофасциалните ТТ – мускулен ревматизъм, ревматична миалгия, фибромиалгия, миогелоза, интерстициален миофиброзит, миофасцит, фиброцит и други. Миофасциалните ТТ са зони на свръхчувствителност, в определена тъкан, обикновено в уплътнение на мускула или неговата фасция, които са локално болезнени и чувствителни при компресия и дават при достатъчна стимулация специфична за този мускул отразена болка, чувствителност, автономни феномени и разстройства в проприорецепцията. Те ограничават

части от 2 съседни дерматома, миотом и т.н. Те могат да бъдат активирани от физическо претоварване, директно дразнене, преохлаждане, нервен стрес. Миофасциалните ТТ могат непряко да се активират и от други ТТ, висцерални заболявания, ставни заболявания и емоционални разстройства. Възбудимостта на ТТ може да бъде усилена от латентно до активно състояние от редица психогенни, термични, метеорологични, механични и химични фактори. Активните ТТ могат да предизвикат и други феномени като автономни прояви (локален

съдов спазъм, слюно- и слъзоотделяне, изпотяване, побледняване), проприоцептивни разстройства, нарушено равновесие и световъртеж, шум в ушите, нарушена преценка за тегло на предметите в ръката. Нарушена е моторната координация (3).

ПРИ ФМС СЕ УСТАНОВЯВАТ СЛЕДНИТЕ КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ

1. Болка. Голям симптом за диагностициране на ФМС е хроничната дифузна болка. В началото болката е локализирана, например в шийния, гръден или поясен отдел на гръбначния стълб, на нивото на раменете, след което се превръща в дифузна (15). Болката е постоянна, по-силна при физическа активност, но присъства и в покой. Описва се от болните като пареща, опасваща, ирадираща, режеща, спазматична.

Болните не могат да локализират мястото на болката: мускули, сухожилия, ставни или периставни области (39).

2. Умора, уморяемост при усилие и физическа активност. Умората е постоянна. Налице е още сутрин при събуждане, придружена с усещане за сутрешна скованост, което понякога присъства до следобед. Когато умората се придружава от уморяемост при физическо усилие, то е минимално и влошава общото състояние на болния (39).

3. Нарушения в съня. От нарушения в съня страдат 80% от болните с ФМС. Сънят е нездрав и невъзстановяващ, с голям брой събуждания и с намаляване на продължителността на бавния дълбок сън. Понякога се появяват и фази на апнея по време на сън (9). ЕЕГ промени се установяват в не REM фазата на съня и липсват в REM фазата на съня (3).

4. Други симптоми, проявени в хода на ФМС са “гразним колон” (повече от 50% от случаите), главоболие или истинска мигрена (40% от случаите), промени в циркулацията, като синдром на Рейно, съдова игра, дермографизъм, палпитации, съпроводени с тревожност до сърдечна невроза, “гразним пикочен мехур”, кожни обриви, намаляване на способността за концентрация, намаляване на зрението и слуха, виене на свят и прилошаване, профузно изпотяване, миалгии, артралгии с чувство за подуване на пръстите, миоклоничен тремор на крайниците и други (25).

5. Депресия, тревожност и стрес. Много автори разглеждат ФМС като психично заболяване. При липса на съответните обективни клинични и параклинични симптоми, комплексът от болки, умора и промени в съня дава основание да се мисли за ларвирана (маскирана) депресия. Средно около 25% от болните развиват истинска депресия и 50% проявяват депресивни симптоми. При ФМС няма случаи на депресия с обесивно-компулсивно разстройство (16).

Може да се каже, че депресията се проявява като един от симптомите на ФМС, по-често е реактивната депресия, следствие на болковата симптоматика. Към тези депресивни елементи често се добавят и симптомите на тревожност, раздразнителност, чувство за вътрешно напрежение и повишена емоционалност (17). За да развие пациентът ФМС, той трябва да има определени личностни характеристики. Отнася се за т. нар. фибромиалгична личност с нейните типични особености. Тези хора са перфекционисти и максималисти, лесно се стресират, но крият това и са раздразнителни. Често се съмняват в себе си, мразят да се оплакват, поемат проблемите в себе си. Транквилиантите са слаби за

тях, често ги съчетават с алкохол (3).

6. Когнитивни и дисоциативни разстройства при ФМС. При много пациенти с ФМС се установяват промени в паметта. Когнитивните симптоми са обезпокоителни и са причина за потенциално прогресиране в болест на Алцхаймер (23). Когнитивните нарушения се установяват с тестове и стандартни критерии за оценяване на паметта в съответствие с основните изисквания за нормални когнитивни функции (18).

Паметовият дефицит се свързва с намаляване на способността за концентрация на вниманието, като не се отразява на общото внимание. Понякога формалното когнитивно изследване може да е нормално, но мултисензорните процеси в ЦНС са наистина отслабени (35). Паметовият дефицит и промяната в сензорната перцепция характеризират фибромиалгичната личност (ФМА) като обркана, замъглена. В английската литература е въведено понятието “fibrofog”, което се характеризира като съвкупност от проблеми на паметта и мисловна обрканост. Централните механизми на нервно-трансмисивна регулация остават напълно неизяснени (24). Проблемите на паметта са свързани с възприемането и преди всичко с автобиографичната памет до степен на пълна амнезия. В ежедневието паметта на пациента става изключително чувствителна и възприемчива за информация като телефонни номера, имена на приятели, адреси (24).

Дисоциативните разстройства се характеризират с промяна на възприемчивостта на фибромиалгичната личност за околния свят, който изглежда “чужд и нерелевантен”. С развитието на дисоциативните промени, клиничните симптоми не могат да се опишат ясно. Пациентите обясняват, че се чувстват обркани за време и място, изолирани от останалите, отчуждават се от интимните отношения в семейството (33). В тази концепция за фибромиалгичната личност, може да помогне сравнението между когнитивните трудности на личността и моделът за дисоциация (разпад). Дисоциативните промени при ФМС могат да бъдат и по-незначителни, като се имат предвид пациентите, които не събират достатъчно критерии за дисоциация (разпад) на ФМА. Тези промени са сравними с оп-оф вариациите на “блещукаща светлина”. Циклите представляват моментни състояния на ФМА, резултат от загубата на информационен стимул за кратки периоди от време, много по-чувствителни от периодите на краткотрайна загуба на съзнанието при petit mal (33).

Сравнително проучване на 89 пациенти с ФМС и 64 пациенти с други ревматични заболявания доказва, че пациентите с ФМС имат проблеми с паметта и умствено изоставане (8). Когнитивни усложнения са налице при 76,4% от пациентите, а симптомите на разпад (дисоциация) – при 37,1 %. Фибромиалгичната личност с висока степен на дисоциация проявява в 95% тежки когнитивни трудности. Когнитивните промени в комбинация с “Fibrofog”, се установяват при пациенти с тежко когнитивно разстройство. Всички тези прояви се доказват с тестове за изследване на мозъчната функция (34)

ПОСТАВЯНЕТО НА ДИАГНОЗАТА ФИБРОМИАЛГИЧЕН СИНДРОМ Е ТРУДНО И СЕ ОСНОВАВА НА СЛЕДНИТЕ НАРУШЕНИЯ

1. Функционални – хронична умора, обща свръхчувствителност, мигрена, “раздразнен колон”, “раздразнен пикочен мехур”.

2. Органични – ревматоиден артрит, синдром на Съогрен, хипотиреоидизъм, системен лупус еритемато-

гес, синдром на Рейно.

3. Придружаващ и припокриващ миофасциален синдром (11).

ПРЕЗ 1990 ГОДИНА АСР ПРИЕМА СЛЕДНИТЕ КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА НА ФМС

1. Първи критерий – дълбока дифузна мускулна болка, в дясната, в лявата част на тялото или двустранно, понякога опасваща, в областта на шийния, гръдния или поясния отгел на гръбначния стълб, или предната част на гръбната клетка. Болковите симптоми трябва да са с продължителност най-малко от 3 месеца.

2. Втори критерий – Болки, провокирани най-малко в 11 от 18 болезнени точки:

- m. trapezius (дясно+ляво) 4 точки
- втора костохондрална става (дясно+ляво)
- m. supraspinatus (дясно+ляво)
- раменна става (дясно+ляво)
- бедро (дясно+ляво)
- коляно (дясно+ляво)
- шия C4/C5 и C5/C6
- долна лумбална област L4/L5 и L5/S1

БОЛЕЗНЕНИТЕ ТОЧКИ СА НАЛИЦЕ ПРИ ВСИЧКИ ХОРА, НО ПРИ ФМС

1. Триггерните точки реагират с болка на натиск, по-слаб от 5 kg/cm²

2. Болката е по-продължителна, понякога трае цял ден

3. Болката е по-силна

4. Болката ирадира в много обширни зони, и понякога наподобява различни висцерални заболявания

5. Болката става факт на съзнанието и смущава ежедневието на пациента (3).

ЗА ДИАГНОЗА НА ФМС СЕГА СЕ ИЗПОЛЗВАТ ПРИЕТИТЕ ОТ СЗО КРИТЕРИИ. ТЕ СА СЪВРЕМЕНИ ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ, ЗАЩОТО ВКЛЮЧВАТ ВЕГЕТАТИВНИ И ФУНКЦИОНАЛНИ НАРУШЕНИЯ. КРИТЕРИИТЕ СА СЛЕДНИТЕ

I/ ГОЛЕМИ КРИТЕРИИ

1/ Спонтанна болка в дадена област повече от 3-6 месеца.

2/ Болезнени точки 11 от 18.

II/ МАЛКИ КРИТЕРИИ

1/ Вегетативни нарушения, поне 3 от 6. Вегетативните нарушения, типични за ФМС са: студени крайници, дермографизъм, "глобус" в югулума, профузно потене, суха кашлица, съдова игра.

2/ Функционални нарушения, поне 3 от 6. Функционалните нарушения, типични за ФМС са: мигрена, сърдечна невроза, неравномерно дишане, тремор, гразним колон, дисменорея.

3/ Депресия и/или невроза.

Диагнозата е налице при наличие на поне 2 малки и 1 голям критерий, с вероятност 90-95% (3).

Параклиничните изследвания обикновено са нормални и се провеждат, за да се изключи друга причина за заболяване. При ФМС се препоръчва да се изследват СУЕ, пълна кръвна картина, С- реактивен протеин, електролити, вкл. калций, фосфор, калий, трансаминизи, СРК, TSH, ANA, WR, HLA B 27, серология за хепатит С, СПИН или Лаймска болест (25).

Необходимо е и провеждане на рентгенографи по отдели на гръбначния стълб, при усложнения ЯМР, ЕМГ, кожно-мускулна биопсия за изключване на дерматомио-

зит или полимиозит.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА НА ФМС СЕ ПРАВИ С МНОГО СИНДРОМИ И БОЛЕСТИ.

1/ Диференциална диагноза на първичен с вторичен ФМС.

Необходимо е да се изключат всички останали болести, които могат да доведат до дифузни болки. Съчетанието на ФМС с ревматоиден артрит е установено при 12%, на ФМС с артроза или системен лупус в 7% (39). В тези случаи клиничното изследване на пациентите е основното за поставянето на правилна диагноза.

2/ Диференциална диагноза на първичните форми на ФМС. Необходимо е да се търсят и изключат следните ревматични заболявания:

- възпалително ставно заболяване – ревматоиден артрит, спондилартропатии, ризомиеличен псевдополиартрит;

- системно заболяване – системен лупус, синдром на Съогрен, полимиозит

- синдром на карпалния канал

- инсерционити, тендовагинити, бурсити

- васкулит на малките и средни съдове

- паникулити при ревматични и кожни болести, както и при някои инфекции

- хематом, скъсани мускулни влакна, мускулни разтягания

- миалгия при вирусни инфекции, особено от групата на Coxsackie, HBsAg, HIV, грип и други

- миалгия при усилие

- алгодистрофия в нейния оточен стадий

- болки при хипермобилен синдром

- дифузни миалгии и артралгии при неопластични заболявания

- миалгии при ендокринни и електролитни нарушения

- неврологични заболявания – множествена склероза, миастения гравис, ранен паркинсонов синдром в негова тигидна форма

- психични заболявания – депресия (3).

ПРИДРУЖАВАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

1/ Синдром на хроничната умора. Този синдром изключително наподобява ФМС. Синдромът е известен много отдавна, но през годините са му били давани различни наименования. Известен е като епидемична невромиастения и хроничен синдром на Epstein – Barr вирус. Поради това, че връзката между вируса и заболяването не се потвърждава, през 1988 година е предложено неговото ново наименование, което характеризира основния симптом (2).

Нозологичната самостоятелност и хомогенност на синдрома е поставяна многократно под съмнение. Най-много съмнения съществуват, доколко синдромът не се припокрива с депресията и неврастенията. Когнитивните нарушения и депресивните симптоми не се различават от тези при депресивно разстройство. Невромедиаторните промени при депресия и синдрома на хроничната умора са противоположни. Взаимоотношенията между синдрома на хроничната умора и ФМС също не са много ясни. Голяма част от симптомите на двете заболявания се припокриват и е възможно ФМС да представлява клиничен вариант на синдрома на хроничната умора (2).

Клиничните симптоми са разнообразни и включват силна умора и обща слабост, както и множество други симптоми, които се различават при индивидите: депре-

сия, нарушения в мисленето, нарушения в съня, генерализирани болки, главоболие, болки в гърлото, болки в мускулите и ставите, болезнени и подутти лимфни възли, повишена температура, втрисания, анорексия, загене, виене на свят, синдром на възбуден пикочен мехур. Възможно е и нарушенията в съня да допринасят за умората. Диференциалната диагноза на синдрома на хроничната умора е много широка и е необходимо да се изключат много заболявания, като на първо място са депресия, тревожност и ФМС (2).

2/ Миофасциални болки. С термина миофасциални болкови синдроми се означават болка или автономни феномени, отразени от миофасциални тригерни точки с последваща дисфункция. Болката при миофасциалните синдроми винаги е свързана с тригерни точки. Миофасциалните синдроми може би представляват локална форма на ФМС. Те могат да включват и други фокални болкови нарушения като тензионен тип главоболие, идиопатична болка в кръста или в шията, синдром на темпоромандибуларната става (1).

ФМС е хронично състояние без опасност за живота, без риск за тежки усложнения. Симптомите еволюират 5 до 7 години преди поставяне на диагнозата (29). Проучванията показват, че състоянието на пациентите в глобален план остава стабилно. Около 80% от пациентите последователно вземат медикаменти, но при 55-60% от тях болките остават слабо до средно интензивни, без съществена промяна във времето. Различни автори описват подобрение на болките и останалите симптоми при ФМС след лечение в продължение на няколко години (28).

Фактори за добра прогноза са младата възраст и началото на ФМС. От 10 до 30% от пациентите изпитват затруднения в професията си.

ЛЕЧЕНИЕ

Един от най-важните фактори за подобряване на пациентите с ФМС е насочен към повлияване в положителен аспект на адаптацията и качеството на живот. Същественото за успеха от лечението е изработване на правилна стратегия и индивидуален подход, редовни прегледи при общо-практикуващ лекар и специалист – ревматолог и невролог. Медикаментозното лечение е част от терапевтичната програма. Необходимо е включването на физикална терапия и рехабилитация, аеробика и релаксиращи упражнения, акупунктура, изработване на правилен режим на хранене (20).

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ НА ФМС.

1/ Антидепресанти. Известно е, че серотонинът има ефект върху контрола на болката и съня, поради което медикамент на избор са антидепресантите, които имат отношение към серотонина.

Първото проучване на тяхната ефективност е реализирано през 1986 година и сравнява amitriptylin в доза 10-50 мг/дневно с плацебо (6). Резултатите от проучването показват, че на петата седмица от лечението ефектът върху болката и сковаността не е сигнификантен, но на деветата седмица се наблюдава подобрение. Друго проучване показва, че подобрение с amitriptylin се установява след шестата седмица (13). Мултицентрово проучване потвърждава добра краткосрочна (4 седмици) ефикасност на amitriptyline, но след 6 месеца ефективността не е по-висока от тази на плацебо (5).

В групата на серотонинергичните антидепресанти се отнасят и инхибиторите на обратното захващане на

серотонина – citalopram (serogram), fluoxetine (prozac). Две плацебо - контролирани проучвания демонстрират ефекта на флуоксетин и циталопрам. Двата медикамента са ефикасни върху симптомите на депресията, но не повлияват останалите симптоми на ФМС (37).

Едновременното прилагане на fluoxetine и amitriptyline има частичен ефект върху симптомите на ФМС (37).

2/ Опиоидните аналгетици (codein, morfin, metadon) повлияват в известна степен дифузната болка при ФМС, но имат много странични ефекти и не могат да се използват дълго време.

Мултицентрично плацебо-контролирано проучване, включващо 100 болни, демонстрира добър аналгетичен ефект на tramadol при 73% от болните към 43% за плацебо (30). Друго проучване посочва много добър контрол върху болката на парентерален tramadol в сравнение с плацебо, но липса на сигнификантна промяна на броя на болезнените точки при натиск (37).

3/ Ефектът на кортикостероидите е проследен само в едно плацебо- контролирано проучване. То демонстрира, че prednison 15 мг/дневно не е по-ефикасен в сравнение с плацебо, което изключва приложението на кортикостероиди при ФМС (7).

4/ Ефектът на нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) остава също лимитиран. Наркоген, ibuprofen и tenoxicam като монотерапия не се различават значимо в сравнение с плацебо. Тази неефективност на НСПВС се използва като диагностичен критерий, важен в началния стадий на ФМС (37).

5/ Бензодиазепините не се препоръчват за лечение на ФМС. Те не премахват болката, а допълнително нарушават съня. Приложен едновременно с ibuprofen, alprazolam потенцира аналгетичния му ефект (29).

Хипнотиците zolpidem и zopiclon подобряват съня, но не променят болковата симптоматика (37).

6/ Миорелаксантите се използват от пациентите, но няма проучвания за техния ефект във времето (37).

7/ Други медикаменти.

S-adenosylmethionin – наличието на метилов радикал предполага аналгетично, противовъзпалително и антидепресивно действие. Приложените методи за установяване на действието му са недостатъчни и направените проучвания установяват липса на ефикасност върху болката при ФМС (41).

Ежедневното инжектиране на соматотропен хормон в продължение на 9 месеца подобрява съня и намалява болката при жените, страдащи от ФМС. Но това лечение е скъпо, апликациите са подкожни, ежедневни и имат странични ефекти (4).

Хранителната добавка melatonin (субстанция на ЦНС), значително подобрява болките и съня.

L-arginin е аминокиселина, която стимулира отделянето на соматотропен хормон и също е фактор за подобряване на болките.

Creatinin и руват подобряват положителния аеробен метаболизъм на мускулите (20).

Всеки ден е препоръчително да се приемат като антиоксиданти витамините А, С и Е в терапевтичната програма.

Частично облекчаване на болката в тригерните точки за кратко време (2-3 месеца) се постига с локално инжектиране на анестетик (1% procain).

Физиотерапията е важен елемент от лечебната програма на ФМС и е ранна стратегия за овладяване на клиничните симптоми (30).

Магнитотерапията има ефект върху дифузната мускулна болка и превенция на останалите симптоми на

ФМС. Приложение намира високоелектронната магнитна терапия (20).

Различните масажни техники са широко използвани в практиката, защото състоянието на постоянна дифузна мускулна контрактура е част от клиничните симптоми на ФМС. Масажът на тялото е ефикасен, когато се реализира от специалисти (27).

Програмите с регулярна аеробна гимнастика, 3 пъти седмично, позволяват да се намали дифузната мускулна болка и броя на болезнените триггерни точки. Но ползата от тези програми остава лимитирана във времето.

Балнеотерапевтичните топлинни процедури оказват позитивен ефект върху симптомите на ФМС. Курс от 10 процедури с топла вода за 20 минути в продължение на 2 седмици, са ефикасни върху болките при натиск. Този ефект остава около 6 седмици след спирането на програмата (42).

Други видове лечение, които се използват са акупунктура, акупресура, йога, релаксиращи упражнения, ароматерапия.

Три седмично проучване, при което се използва електроакупунктура доказва, че тя има лечебен ефект върху болките, сковаността, болезнените точки в инсерциите при 25% от пациентите. Препоръчва се да се използва електроакупунктурата, но не традиционната акупунктура (26).

Хигиената на съня е неотлъчна част от лечебната схема на ФМС. Необходимо е избягване на алкохол и кофеин преди лягане, температурата в стаята за сън да е комфортна, а леглото удобно (20).

В заключение, фибромиалгията не е болест, а по-скоро синдром. Специалистът трябва редовно да следи пациентите, като взема под внимание всички симптоми на ФМС. Пациентите е нужно да се доверят напълно на своя лекар, което е от голямо значение за резултатите от лечението.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И. Болки в гърба. София, 2002, 48-49.
2. Миланов, И. Болки в гърба. София, 2002, 51-53.
3. Рашков, Р. Шейтанов, И. Практическо ръководство по ревматология. София, Център за информация по медицина, 2002, 186-187.
4. Bennett, R.M., Clark, S.C., Walczyn. A randomized double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. Am. J. Med., 1998, 104, 227-231.
5. Carette, S., Bell, M.J., Reynolds, W.J. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. Arthritis Rheum., 1994, 37, 32-40.
6. Carette, S., Mc Cain, G.A., Bell, D.A. Evaluation of amitriptyline in primary fibrosis. A double-blind, placebo-controlled study. Arth. Rheum., 1986, 29, 665-669.
7. Clark, S., Tindall, E., Bennett, R.M. A double-blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. J. Rheumatol., 1985, 12, 980-983.
8. Cognitive and dissociative manifestation in fibromyalgia, JCR, 2002, 8, 77-84.
9. Dauvilliers, J., Touchon, J. Le sommeil du fibromyalgiques: revue des donees cliniques et polygraphiques. Neurophysiol. Clin., 2001, 31, 18-33.
10. Eisinger, J., Dupond, J.L., Corrone, D. J. Anomalies de la glycolyse ou cours des fibromyalgies. Etude biologique et therapeutique. Lyon med. 1996, 32, 2180-2181.
11. Eisinger, J. Fibromyalgie: non-entite ou agent double? Rev. Med. Int. 2001, 22, 809-811.
12. Eisinger, J., Marsan, E., Mecstion, K., Zakarian, H., Roussel, P. Les fibromyalgies. Hypotheses physiopathologiques. Reflexions Rhum. 2002, 51, 8-9.
13. Goldenberg, D.L., Felson, D.T., Denerman, H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia.

- Arthritis Rheum., 1986, 29, 1371-1377.
14. Goldenberg, D.L. Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned? Arch. Int. Med., 1999, 159, 477-485.
15. Goldenberg, D.L. Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition. JAMA, 1987, 257, 2782-1787.
16. Goldenberg, D.L. Fibromyalgia. In: Klippel J.H., Dieppe, P.A., Eds., Rheumatology. Mosby, London, 1994, 5, 16, 1-12.
17. Haron, L.A., Bradley, L.A., Alarcon, G.S. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. Arthritis Rheum., 1996, 39, 436-445.
18. Hermann, D.J. Know the memory. The use of questionnaire to assess and study memory. Psychol. Bull., 1982, 92, 434-452.
19. Hovenagel, E. La fibromyalgie: concepts pathogeniques. Rev. Rhum., 1998, 60, 223-228.
20. Lamb. How is fibromyalgia treated? Fibromyalgia Info. Dr. Lamb. Com., 2003, 5-7.
21. Lamb. Is there a cure for fibromyalgia? Fibromyalgia Info. Dr. Lamb. Com. 2003, 1-12.
22. Lamb. What is fibromyalgia? Fibromyalgia info. Dr. Lamb. Com. 2003, 1-12.
23. Landro, N.I., Stiles, T.C., Sletvold, L.H. Memory functioning in patients fibromyalgia and depression and healthy controls. J. Psychosom. Res., 1997, 42, 297-306.
24. Lynn, S.J., Rhene, J.W. Dissociation. New York, Guilford Press, 1994.
25. Mejjad, O. Fibromyalgie: Tableau clinique. Comment faire le diagnostic? Reflexions Rhum., 2002, 9, 11.
26. Peluze, C., Bosia, L., Zirbsh, Chantraine, A., Vischer, T.L. Electroacupuncture in fibromyalgia: results of a controlled trial. BMJ, 1992, 305, 1249-1252.
27. Pioro-Boisset, M., Esdaile, J.M., Fitzcharles, M.A. Alternative medicine in fibromyalgia syndrome. Arthritis Care Res., 1996, 9, 13-17.
28. Poghia, R., Da Costa, D., Fitzcharles, M.A. Pain and pain relief in fibromyalgia patients followed for three years. Arthritis Care Res., 2001, 45, 355-361.
29. Russell, I. J., Fletcher, E.M., Michalek, J.E. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double blind placebo study. Arthritis Rheum, 1991, 34, 552-560.
30. Russell, I.Y., Kamin, M., Sager, D. Efficacy of ultram /tramadol hydrochloride/ treatment of fibromyalgia syndrome: preliminary analysis of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study /abstract/. Arthritis Rheum., 1997, 40, S 117.
31. Russell, I. J. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia syndrom. J. Musculoskel. Pain, 1996, 4, 61-72.
32. Schlienger, J. L., Perrin, A.E., Grunenberger, F., Goichot, B. Anomalies endocriniennes et fibromyalgie. Ann. Endocrinol. 2001, 62, 542-548.
33. Spiegel, D. Trauma, dissociation and memory. Annual New York Academy of Science, 1997, 521, 225-237.
34. Steinberg M. Handbook for the assessment of dissociation. Clinical guide. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995.
35. Squire, L.R. Memory and brain. New York, Oxford University Press, 1987.
36. Thomas, E., Blotman, F. La fibromyalgie en 2002. Reflexions Rhum., 2002, 51, 7-16.
37. Thomas, E., Blotman, F. Prise en charge de la fibromyalgie. Refl. Rhum., 2002, 9, 14.
38. Thorsten, G., Daniel, J., Masilo, A.B., David, A.W., Richard, H.G. The effect of depression and depressive symptomatology on functional MRI of pain processing in patients with fibromyalgia. Chronic pain and fatigue research group. University of Michigan health system. Arthritis News, presentation 527.
39. Wolfe, F. Fibromyalgia: The clinical syndrome. Rheum. Dis. Clin. North Am., 1989, 15, 1-18.
40. Wolfe, F., Smythe, H.A., Junus, M.B. The ACR 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. Art. Rheum., 1990, 33, 160-172.
41. Wolkman, H., Norregard, Y., Jacobsen, J. Double-blind, placebo-controlled crossover study of intravenous S-adenosyl-methionine in patients with fibromyalgia. Scand. J. Rheumatol., 1997, 26, 206-211.
42. Yurtkuran, M., Celiktas, M. A randomised controlled trial of balneotherapy in treatment of patients with primary fibromyalgia syndrome. Phys. Rehab. Kur. Med., 1996, 25, 77-86.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Валентина Гергинова

Клиника по ревматология

УМБАЛ "Св. Иван Рилски"

ул. "Урвич" 13

София 1316

Обзор

БОЛЕСТИ НА НЕРВНО-МУСКУЛНОТО ПРЕДАВАНЕ

П. Цветанов

Втора неврологична клиника, ВМИ-Плевен

SUMMARY

THE NEUROMUSCULAR JUNCTION DISORDERS

Pl. Tzvetanov

Stroke Unit, Medical University of Pleven, Bulgaria

Destruction, dysfunction or absence of one or more key proteins is responsible for neuromuscular junction disorders. Myasthenia gravis (MG), Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), and acquired neuromyotonia (Isaac's syndrome) result from antibody mediated damage or dysregulation of ion channels or receptors and share many common features.

Congenital myasthenic syndromes caused by mutations in neuromuscular junction proteins are the second important group of disorders (2).

The aim of the review is detailed discussion of these rare conditions: pathophysiology, clinical features, investigations and current therapeutic strategies.

Key words: neuromuscular junction disorders, myasthenia gravis and neuromyotonia.

РЕЗЮМЕ

Невро-мускулните заболявания се дължат на увреда, нарушена функция или липса на един или повече ключови протеини. Античяломедираната увреда или нарушено-

то функциониране на йонните канали/рецептори причиняват развитие на заболявания със сходна клинична характеристика (Табл. 1): myasthenia gravis (MG), миастенен синдром (синдром на Lambert-Eaton, LEMS) и придобитата невромиотония (синдром на Isaac).

Конгениталните миастенни синдроми са втората по важност група заболявания на нервно-мускулното предаване (2).

Целта на настоящия обзор е подробно да се обсъдят патофизиологията, клиниката, диагностиката и съвременното лечение на заболяванията на нервно-мускулното предаване.

Ключови думи: невромускулни заболявания, миастения гравис и невромиотония.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Анти-AchR антитела насочени срещу ацетилхолинните (Ach) рецептори, които предизвикват рецепторна блокада и последваща комплементарномедирана деструкция водят до намаление броя на рецепторите способни да взаимодействат с освободения от пресинаптичните терминали Ach. Активираните от комплекта макрофаги предизвикват значима увреда и/или загуба на волтажнзависимите натриеви канали, което от своя страна предизвиква повишение на деполаризаци-

Табл. 1 Сравнителна характеристика на различните аутоимунни заболявания на невромускулното предаване

	“Серопозитивна” MG	“Серонегативна” MG	Lambert Eaton миастенен синдром	Придобитата невромиотония
Таргетен антиген	Ach рецептор	Мускулно специфична киназа + неразпознат антиген	Волтажно зависими калциеви канали	Волтажно зависими калиеви канали
Съпровождащи заболявания	Идиопатична форма, Други аутоимунни заболявания, Паранеопластична форма: тимома		Идиопатична форма, други аутоимунни заболявания, паранеопластични форми: гребноклетъчен белодробен карцином	Идиопатична форма, други аутоимунни заболявания, паранеопластични форми: тимома, гребноклетъчен белодробен карцином
Ефект от отстраняването на евентуален тумор	Няма ефект върху неврологичната симптоматика		Регресия на неврологичната симптоматика	Няма ефект върху неврологичната симптоматика
Неврофизиологични белези	(1) 10% декремент при репетитивната нервна стимулация (2) увеличен jitter и наличие на bloking при SFEMG	(1) 10% декремент при репетитивната нервна стимулация (2) увеличен jitter и наличие на bloking при SFEMG	(1) 50% инкремент на СМАР след максимална волева контракция (2) увеличен jitter при SFEMG	(1) спонтанни невромиотонични разряди (2) фасцикулации и фибрилации
Ефект от кортикостероиди	Добър, но е възможно начално влошаване	Добър	Добър	Променлив
Ефект от плазмафереза	Добър	Добър	Добър	Добър
Ефект от IV Ig	Добър	Променлив	Добър	Променлив

онния праг на мускулните влакна (6). Като следствие от комбинираната зазуба на ACh рецептори и натриеви канали се явява промяната на т.нар. "safety factor" (12) на нервно-мускулното предаване (в норма броя на ACh рецептори многократно превишава броя на отделените кванти ACh).

Въпреки отдавна предположаните имунни механизми в развитието на "серонегативната" MG, едва напоследък (7) в серума на тези болни се откриват антитела срещу мускулна киназа (MuSK). За разлика от онтогенезата, където MuSK играе важна роля за агрегацията на ACh рецептори в моторната плочка, в зрелия организъм ролята на този протеин остава неясна.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Честотата на MG във Великобритания е 15 на 100 000, а заболяемостта от нея е 1,1 на 100 000 на година (10), т.е. MG е седем пъти по-рядко заболяване в сравнение с мултиплената склероза и има еднаква честота с амиотрофичната латерална склероза. При жените MG има бимодално протичане с два пика на поява, в периода 16-35 години и втори пик след 65 години, докато при мъжете тя е болест предимно на късната възраст. При белите европейци преди пубертета рядко се откриват анти-AChR антитела. По изключение MG може да се причини и от прием на медикаменти (антиревматични средства, D-penicillamine), но това не е задължително и след преустановяване им настъпва трайна ремисия (10).

КЛИНИЧНИ БЕЛЕЗИ

Характерната за MG патологична мускулна уморяемост би трябвало да се разпознава лесно, но в клиничната практика се отчита значително забавяне между началото и диагностицирането на заболяването (6). Една от възможните причини за това е ниската честота на MG (10). От груга страна (6) нейната флукуираща симптоматика също създава известни затруднения (напр. двойното виждане, което се извява най-вече вечер при гледане на телевизия, в предиобедните часове, когато болните посещават общопрактикуващия лекар може да не се установи).

ИЗСЛЕДВАНИЯ АНТИ-AChR АНТИТЕЛА

Наличието на анти-AChR антитела при болни с патологична мускулна уморяемост потвърждава диагнозата MG, но се срещат и фалшиво позитивни резултати (6). Висок титър на анти-AChR антитела се наблюдава и при други аутоимунни заболявания, поради което неврофизиологичното изследване е от особена важност (12).

По-голям диагностичен проблем обаче представлява "серонегативната" MG (6), която съставлява 50% от болните с чисто окуларна форма и 15% от тези с генерализирана форма (половината от тези болни са серопозитивни за анти-MuSK антитела).

ТЕНЗИЛОНОВ ТЕСТ

Тензилоновият (едрофониум) тест (6), въпреки че е на път да бъде изместен от определянето на анти-AChR антитела и електрофизиологичните изследвания са запазили своята важност за бързата диагноза на MG. Този тест обаче трябва да се прилага с особено внимание при болни с нарушения на сърдечния ритъм и хронична обструктивна белодробна болест. Освен това позитив-

ният тензилонов тест не е 100% специфичен за MG и може да се наблюдава при други заболявания (мотоневронна болест, ботулизъм), а отрицателният тест не изключва MG (6, 12).

НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Установяването при повторна супрамаксимална 3 Hz стимулация на периферен нерв с отвеждане на СМАРП от съответен мускул на декремент по-голям от 10% при повече от 5 отговора е типично за MG. Този тест обаче не е надежден ако крайниците са студени или ако изследваният е на лечение с антихолинестеразни средства и най-често е нормален при окуларните форми на MG (6, 12).

Далеч по-чувствително е изследването на единично мускулно влакно (SFEMG), при което се отвеждат записи от две мускулни влакна на една и съща двигателна единица (12). Увеличената вариабилност на интервала (jitter) на чифтните акционни потенциали или установяването на блок в провеждането е сигурен белег на нарушено нервно-мускулно предаване. Увеличеният jitter може да се наблюдава и при други състояния (напр. при реинервация), поради което интерпретацията му е трудна (12).

Този тест отнема много време, изисква висока квалификация и може да се изпълни единствено в големи клинични центрове. Някои от пациентите не го понасят добре, особено при изследване на т. orbicularis oculi (6).

ЛЕЧЕНИЕ

МИАСТЕНИЯ – ЛЕКА ФОРМА

Пациентите с лека форма на MG (окуларна симптоматика без булбарни прояви) могат да се лекуват амбулаторно, но е трудно да се предвиди дали заболяването няма да прогресира. Първоначално лечението се провежда с перорални ацетилхолинестеразни инхибитори (пиридостигмин), като може да се започне с 30 mg три пъти дневно и според отговора дозата постепенно да се увеличи до 60-90 mg/4 пъти дневно (6). Гастроинтестиналните странични ефекти са чести и се купират от приложението на антимукаринови средства (напр. пропантелин в доза 15-30 mg/дн). Рядкост са провокираните от предозирание с пиридостигмин холинергични кризи, тъй като все по-често още в началото на заболяването се включва имunosупресивна терапия (9).

Голямата част от болните реагират добре на пиридостигмин и не се нуждаят от интензивно лечение. Случаите с окуларна форма на миастения се повлияват твърде слабо от AChE инхибитори (6). В такива случаи трябва да се обсъди включването на кортикостероид или да се предприеме офталмологична корекция.

Началната кортикостероидна доза трябва да е ниска, по 5 mg/през ден и да се увеличава постепенно с по 5 mg на седмица до 20-30 mg, която да се прилага алтернативно (6, 9). Рядко се налага увеличение на дозата до 1 mg/kg с цел постигне на ремисия (9). Пациентите трябва да са предупредени да информират незабавно лекуващия лекар при поява на речеви или гълтателни нарушения.

УМЕРЕНО ТЕЖКА И ТЕЖКА МИАСТЕНИЯ

Всеки миастеник с влошаваща се генерализирана мускулна уморяемост е показан за хоспитализация независимо дали се касае за новодиагностицирана или обострена MG. Започването или увеличението на дозата на пири-

достигмина може да има добър ефект, въпреки че нуждата от бързо повишение на дозата показва необходимост от инициране на стероидно лечение (6).

Кортикостероидите се използват повече от три десетилетия при лечение на МГ, но тяхното дозиране се основава повече на експериментални проучвания, отколкото на клинични доказателства. Съществува съгласие за това (6, 9), че в началото кортикостероидната терапия може да предизвика влошаване на симптоматиката. Поради това е общоприето да се започва с 10 mg/дневно и дозата постепенно да се увеличава с по 10 mg през ден до достигане на поддържаща доза от 1,5 mg/kg или каквато и да е доза <100 mg. Тази дозировка би трябвало да се задържи до овладяване на симптоматиката, след което може плавно да се намали (6, 9).

Въпрос за предпочитане от страна на лекуващия лекар е дали да се премине на ежедневно или алтерниращо лечение. Няма проведено рандомизирано проучване за ползата от алтерниращо приложение на кортикостероидите, а някои от пациентите се притесняват от този начин на лечение и съобщават за влошаване през "нестероидните" дни. Практикуващите клиницисти смятат, че едно от усложненията на кортикостероидната терапия - стероидна миопатия е по-рядка при алтерниращо приложение. Скоростта на намаление на дозата трябва да се съобрази с тежестта на заболяването, първоначалния ефект, както и от развитието на странични явления. Общоприето е намалението на дозата да не е повече от 5 mg/месец до достигане на доза от 20 mg/през ден, след което да следва редуция с 2,5 mg/месец до 10 mg/през ден и последващо намаление с 1 mg/месец (6). Голяма част от болните обостряят заболяването при снижение на дозата под 10 mg/през ден, което се явява сериозен аргумент за добавяне на имunosупресант и то още при започване на кортикостероидното лечение (9).

Ниската честота на спонтанни ремисии и страничните ефекти от продължителното приложение с кортикостероиди са наложили използването на имunosупресивна терапия (6, 9).

Най-често употребяваният в клиничната практика при МГ имunosупресант - azathioprin (2,5 mg/kg/ден) е бил обект на едно двойнослепо рандомизирано проучване (9). Ефектът от него обикновено настъпва късно (около 12-18 месец), поради което се препоръчва приложението му да става съвместно с кортикостероид при умерено тежката и тежката форма на МГ. Не са малко болните, които се оплакват от втрисане, гадене и повръщане, тръпнене; необходимо е проследяване на чернодробните функции и броя на левкоцитите (9).

Освен azathioprin единствено cyclosporin (2-5 mg/kg/ден) е бил обект на рандомизирано проучване (11). Въпреки безспорния ефект от неговото приложение, 35% от участниците са изключени от проучването поради развитието на странични явления (най-вече нефротоксичност).

Ефективно е и приложението на methotrexat (7,5-25 mg/kg/седмично), като болните реагират много по-бързо в сравнение с azathioprin (6).

Има отделни публикации, в които се съобщава за добър ефект от приложението на нови имunosупресанти (mycophenolate, tacrolimus). Трудно е обаче да се вземе решение за включването им при липса на ефект от конвенционалните имunosупресори, поради липса на сигурни доказателства за тяхната ефективност (6).

МИАСТЕННА КРИЗА

Миастенната криза може да наблюдава при недиагностицирана МГ (където е важно навременно и подходящо лечение), както и при болни с вече доказана МГ, предизвикана от инфекции, прием на влошаващи нервно-мускулното предаване медикаменти (напр. аминогликозиди) или от неадекватна имunosупресия. Необходими са незабавни и адекватни интензивни грижи при нарушение на дишането и гълтането. Счита се, че мониторирането на форсирания витален капацитет има най-висока диагностична стойност, но то е затруднено при възрастни и болни с изразена слабост на лицевата мускулатура. Полезен маркер на напредваща дихателна недостатъчност е увеличената дихателна честотата, вдишванията през 2-3 думи и невъзможността за бавно преброяване до 10 на един гръх. Болните, при които се наблюдава тенденция за рязко снижение на виталния капацитет или такива с витален капацитет под 15 ml/kg трябва незабавно да се насочат към интензивно отделение (6).

Гълтателните функции се изследват като се наблюдава изпиването на 10 ml вода и се отбелязва наличието на кашлица, задавяния или поява на "бълбукащ" глас. При съмнение за безопасност на гълтането приемането на неостигмин може да става през назо-гастрична сонда, въпреки че развитието на аспирационна пневмония не се наблюдава често (6).

След като се осигури необходимата безопасност по отношение на дишането и гълтането може да се започне кортикостероидна терапия в постепенно нарастващи дози. При условие, че болният е на изкуствена белодробна вентилация, кортикостероидната терапия трябва да започне незабавно. Необходими са обаче няколко седмици до настъпване на терапевтичен ефект, поради което в такива случаи е полезно провеждане на плазмафереза или интравенозното приложение на имуноглобулин (IVIg). По този начин се индуцира бърза, но сравнително къса ремисия (6).

Сравненията при рандомизирани проучвания (3) показват, че плазмаферезата и IVIg са еднакво ефективни, но IVIg се толерира по-добре от болните и има по-бърз ефект. Болните със "серонегативна" МГ реагират по-добре на плазмафереза, но тя е ефективна и при "серопозитивна" МГ. Основният проблем е малкият брой клинични центрове, където може да се осъществи плазмафереза, докато приложението на IVIg е по-лесно изпълнимо. Счита се, че ако до 7-ия ден пациентите не реагират на лечението с IVIg, то е задължително да се премине към плазмафереза (3).

ТИМЕКТОМИЯ

Добре известна е връзката на патологията на тимусната жлеза и появата на МГ. Около 10% от болните с МГ имат тимом, а ранното начало на заболяването (преди 40 година) се съпровожда от хиперплазия на жлезата, което налага провеждането на КАТ при всички болни с позитивни анти-AchR антители. При откриване на тимом поради съществуващия риск от метастазирание е задължително незабавното му отстраняване, което не води до ремисия на МГ (6).

Противоречиви са мненията за терапевтичното поведение при отсъствие на тимом. Последните публикации показват, че отстраняването на тимуса подобрява състоянието на болните с тежки форми на МГ (4), но тези заключения са направени при нерандомизирани и ретроспективни проучвания в хетерогенни групи (6). На

сегашния етап може да се твърди, че тимектомията се последва от пълна ремисия по-бързо от 3 години при около 25% от болните и известно подобрение при 50% от "серопозитивните" MG с ранно начало (4, 6).

МИАСТЕНЕН СИНДРОМ НА LAMBERT EATON (LEMS)

При този синдром се образуват антитела срещу P/Q волтажноразвисимите калциеви канали от пресинаптичните терминали на моторните и вегетативните нервни влакна и церебеларните клетки на Purkinje. Блокирането и загубата на тези канали предизвиква намаление на калциевия инфлукс в терминалите, което от своя страна води до редуциране на количеството на Ach в синаптичната цепка (6). Повтарящите се нервни импулси увеличават количеството на навлизащите в терминалите калциеви йони и е възможно евентуално достигане на прагови нива на Ach достатъчни за тризиране на мускулен акционен потенциал (12). По този механизъм продължителното повторно мускулно съкращение при LEMS води до увеличение на мускулната сила (посттетанична фацилитация) (6).

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Въпреки че на този етап няма прецизно епидемиологично проучване по всяка вероятност честотата на LEMS е приблизително 10 пъти по-малка от тази на MG. В около 60% LEMS се съпровожда от гребноклетъчен белодробен карцином (SCLC), а проспективни проучвания показват, че 3% от SCLC болни развиват LEMS (1). Неврологичната симптоматика може да предхожда радиологичното потвърждение на карцинома с няколко години, което налага ежегодното скениране на пациенти с LEMS (особено при пушачите). Неканцерогенните форми на LEMS са по-чести в детска възраст и при наличие на други аутоимунни заболявания (6).

ДИАГНОЗА НА LEMS

КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Първите симптоми най-често са затруднения в ходката породени от проксимална мускулна слабост и малкомозъчна атаксия. Може да се засегнат и мускулите на горните крайници, но окуломоторните, булбарните и респираторните мускули се засягат по изключение. Характерен клиничен белег е утежняването на неврологичната симптоматика при висока температура. Възможни са вегетативни нарушения, като сухота в устата, запек, импотенция, императивни позиви за уриниране. Класически клиничен белег е манифестното увеличение на мускулната сила и възстановяването на рефлексите при продължително мускулно усилие (6).

ИЗСЛЕДВАНИЯ

Анти-VGCC (волтажно зависими калциеви канали) антитела се позитивират в серума на 90% от случаите с LEMS. Подобно на анти-AchR при MG, анти-VGCC антитела са изключително специфични за LEMS. Типичните неврофизиологични белези са: изключително ниски СМАР и подчертаното им увеличение след максимално волево съкращение или след повторна нервна стимулация (6, 12).

ЛЕЧЕНИЕ НА LEMS

Първо средство на избор при лечението на LEMS е 3,4 diaminopyridine (3,4-DAP), който блокира пресинаптичните калциеви канали и по този начин удължава "opening

time" на VGCC. Обикновено се започва с доза от 10 mg четири пъти дневно, която може да се увеличи до 20 mg четири пъти дневно. Пациентите трябва да са предупредени за вълнуването на периорални или периферни парестезии. Дози надвишаващи 100 mg/dn не са препоръчителни поради опасност от гърчове (препаратът е противопоказан при епилептично болни) или астматични пристъпи. Някои от болните се подобряват и при лечение с пиродостигмин, но неговия ефект е много по-слаб от този при MG (8).

При пациенти с SCLC е необходимо подходящо лечение на белодробния карцином. За разлика от MG индуцирането на онкологична ремисия води до подобрение и на неврологичната симптоматика (1).

При неканцерогенните форми на заболяването, които не се подават на терапията с 3,4-DAP е уместно да се премине на лечение с кортикостероиди и azathioprine (проведените ретроспективни проучвания показват добър ефект). Подобно на MG плазмаферезата или прилагането на IVIg предизвикват бърза, но краткотрайна ремисия при тежките форми на заболяването (8).

НЕВРОМИОТОНИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Придобитата невромиотония се свързва с патологичен синтез на антитела, които увреждат разположените върху периферните нервни терминали волтажноразвисими калциеви канали (VGCCs). Намалението на VGCCs води до удължаване на деполяризацията на терминалите, което от своя страна увеличава количеството на освободения в синаптичната цепка Ach (5).

КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Придобитата аутоимунна невромиотония (синдром на Isaacs) може да се наблюдава във всяка възраст, но най-често в периода 30-40 години. Повечето от случаите са идиопатични, като в 15% заболяването се асоциира с тумор (5) и много по-рядко с SCLC (1).

Невроаналната хипервъзбудимост води до мускулна хиперактивност, проявяваща се с мускулни крампи, миокимии, мускулна ригидност, а при хроничните случаи и мускулна хипертрофия. Увеличеното потоотделяне е също често оплакване при болни с невромиотония (5, 6).

ИЗСЛЕДВАНИЯ

Диагнозата се поставя на основа на високите титри на антитела и характерните промени при неврофизиологичното изследване. Висок титър на анти-VGKG се открива в около 50% от случаите (при по-сензитивни тестове до 87%) с невромиотония (5).

Типичната ЕМГ находка е спонтанната активност от дублети, триплети и мултиплети (6, 12). Фасцикулации и фибрилации могат да се наблюдават, а при част от болните се установяват и белези на лека полиневропатия (6).

ЛЕЧЕНИЕ

Повечето болни получават значително подобрение от мембраностабилизиращите медикаменти, като карбамазепин, фенитоин и ламотрижин (5, 6).

Плазмаферезата води до краткотрайно подобрение, а още по-слаб е ефектът от приложението на IVIg. Някои от резистентните случаи се повлияват от имunosупресия с prednisolon и azathioprin (5).

При наличие на тумор отстраняването му е задължи-

телно (1), но това не води до неврологична ремисия (по-добно на MG).

Изводи

Въпреки сравнително ниската честота, болестите на нервнo-мускулното предаване представляват важна от клинична и научна гледна точка група аутоимунни заболявания.

Независимо от разгаданата им патофизиология, лечението им се базира на отделни случаи и впечатления и се нуждае от рандомизирани проучвания за доказване на тяхната ефективност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Erlington GM, Murray NM, Spiro SG. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurosurg Psychiatry*, 54, 1991, 764-767.
2. Engel AG, Ohno K. Congenital myastenic syndromes. *Adv Neurol*, 88, 2002, 203-215.
3. Gajdos P, Chevret S, Clair B. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia gravis clinical study group. Ann Neurol*, 41, 1997, 789-796.
4. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of American Academy of Neurology. *Neurology*, 55, 2000, 7-15.

5. Hart IK. Autoimmune neuromyotonia. In: *Channelopathies of the nervous system*, eds. MR Rose, RC Gigg. Oxford, Butterworth-Heinemann, 2001, 214-226.
6. Hill M. The neuromuscular junction disorders. *J Neurol Psychiatry*, 74, 2003, 32-37.
7. Hoch W, McConville J, Helms S. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*, 7, 2001, 365-368.
8. Newson-Davis J. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Acad Sci*, 841, 1998, 817-822.
9. Palace J, Newson-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Myasthenia gravis study group. Neurology*, 50, 1998, 1778-1783.
10. Robertson NP, Deans J, Campston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65, 1998, 492-496.
11. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 681, 1993, 539-551.
12. Trontelj JV, Stalberg E. Single fiber electromyography in studies of neuromuscular function, New York, Plenum Press, 1995, 109-119.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Пламен Цветанов Георгиев

ВМИ-Плевен, МБАЛ-Плевен ЕАД,

Катедра по Неврология, Втора неврологична клиника, ул. Георги Кочев 8А, Плевен 5800

Оригинални статии

ОЦЕНКА НА НОВИТЕ ПРОТИВОЕПИЛЕПТИЧНИ СРЕДСТВА КАТО ДОБАВЪЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЗИСТЕНТНИ ПАРЦИАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ

М. Рашева, М. Миланова, М. Рашева, Д. Атанасова

Неврологична клиника, МБАЛ "Царица Йоанна", Катедра по неврология – Медицински Университет – София

SUMMARY

ASSESSMENT OF NEW AEDS AS ADD-ON THERAPY IN PATIENTS WITH RESISTANT PARTIAL EPILEPSIES

M. Rasheva, M. Milanova, M. Radeva, D. Atanasova

Purpose: To assess the efficacy and safety of new AEDs as add-on therapy in resistant partial epilepsies.

Patients and methods: Prospective open-labeled clinical study of 204 patients, 112 men and 92 women (mean age of 32.9 years), with refractory partial epilepsies on add-on therapy with gabapentin (GP), lamotrigine (Ltg), levetiracetam (LV), oxcarbazepine (Oxb) and topamax (Tx). Duration of therapy was 6-19 months (mean 12.1 month). Efficacy criteria: % of responders (Responder Rate - % of patients with reduction of seizures over 50%), % of seizure-free patients, % of patients still on therapy after 6 months, % of patients withdrawn from the study because of missing efficacy or worsening. Intent-to-treat patients and patients still on therapy after 6 months were assessed. Safety criteria: frequency and kind of adverse reactions, % of patients withdrawn because of adverse reactions. Gender, age, etiology, beginning and duration of disease, frequency and kind of epileptic seizures, clusters of seizures, epileptic status, number of AEDs in the history and on study inclusion, were recorded.

Results: The efficacy in the treated population was very good with RR=48.5% and 18.6% seizure-free patients. Results were similar in simple partial seizures, complex partial seizures and generalized tonic-clonic seizures. There was no significant difference between the studied AEDs concerning efficacy and safety. Important prognostic factors for suc-

cessful treatment were duration of disease, frequency of epileptic seizures, clusters and epileptic status, number of AEDs, etiology and sclerosis of the hippocampus.

In conclusion the advantages of the new AEDs were emphasized with the possibility for effective and safe long-term control of epileptic seizures in refractory partial epilepsy. Favorable conditions for successful therapy are rational therapeutic choice, good patient compliance and the intensity of therapeutic contacts.

Key words: refractory partial epilepsy, new AEDs, add-on therapy, efficacy, safety, prognostic criteria

РЕЗЮМЕ

Цел: ефективност и безопасност на новите противо-епилептични средства (ПЕС) като добавъчна терапия при резистентни парциални епилепсии.

Контингент и методика: проспективно отворено клинично изследване на 204 пациенти, 112 мъже и 92 жени на средна възраст 32,9 г. с рефрактерни парциални епилепсии с назначена добавъчна терапия с gabapentin (GP), lamotrigine (Ltg), levetiracetam (LV), oxcarbazepine (Oxb), topamax (Tx). Прогнозваемост на лечението – от 6 м. до 19 м (ср. 12,1 м.). Критерии за ефективност: процент отговарящи на лечението – (RR - % пациенти с редукция на пристъпите над 50%), % на свободни от пристъпи пациенти, % на прогължаващите лечението над 6 м. и % отпаднали от лечението поради липса на ефект или влошаване. Оценката е по отношение на броя пациенти с намерение да се лекуват (ИТР), както и по отношение на прогължаващите лечението над 6 мес. Критерии за безопасност: честота и характер на стра-

ничните явления, % на отпадане поради странични явления. Контролирани са факторите: пол, възраст, етиология, начало и продължителност на заболяването, честота и вид на епилептичните пристъпи, клъстери от пристъпи и епилептичен статус, брой на прилагани ПЕС в анамнезата и в момента на включването.

Резултати. Ефективността при лекуваните е много добра с $RR=48,5\%$ със свободни от пристъпи $18,6\%$. Резултатите са сравними при парциални прости пристъпи (ППП), парциални комплексни пристъпи (ПКП) и вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ВГТКП). Не се установяват статистически значими разлики както в ефективността, така и в безопасността на сравняваните ПЕС. Важни прогностични фактори за успеха на лечението са продължителност на заболяването, честота на епилептичните пристъпи, клъстери и епилептичен статус, броя на прилаганите ПЕС, етиологията, наличието на склероза на хипокампа.

В заключение се подчертават предимствата на новите ПЕС с възможност за ефективен продължителен контрол на епилептичните пристъпи при резистентни парциални епилепсии при много добра поносимост. Условието за успех е рационалният терапевтичен избор, добрия комплайънс и интензивността на терапевтичните контакти.

Ключови думи: резистентни парциални епилепсии, нови противоепилептични средства, добавъчна терапия, ефективност, безопасност, прогностични критерии.

При повечето от пациентите с епилепсия се постига контрол на епилептичните пристъпи с монотерапия с класическите противоепилептични средства (ПЕС), валпроат и карбамазепин (8,11). При около 1/3 обаче, пристъпите продължават и се налага политерапия, включително с новите, скъпо струващи ПЕС (7, 9, 10, 20). По наши данни на монотерапия са 64% от пациентите с епилепсия, като добавъчна терапия с новите ПЕС провеждат 27,6%, по-често тези със симптомна, локализационно свързана епилепсия (1). В клиничната практика и в литературата остава открит въпроса за предимствата на новите ПЕС, за тяхната сравнителна ефективност, за честотата и характера на страничните реакции, които предизвикват, за специфичния механизъм на действие и рационалния избор на медикамент с оглед получаване на максимален ефект при липса на странични явления (4, 7, 8, 9, 22).

Поставихме си за цел да проучим ефективността и безопасността на новите ПЕС - Gabapentin (GP), Lamotrigine (Ltg), Oxcarbazepine (Oxb), Topiramate (Tx) и Levetiracetam (LV) като добавъчна терапия при резистентни парциални епилепсии и да оценим прогностичните критерии за успешно лечение.

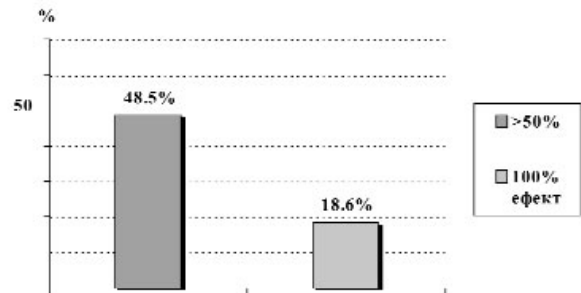
КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

Изследвани са ретроспективно 204 пациенти, 112 мъже и 92 жени, на възраст от 9 до 71 г (средна възраст 32,9 г.) с парциални епилепсии, резистентни на конвенционално противоепилептично лечение, при които в последните 2 г. е била назначена добавъчна терапия с някое от новите ПЕС. Лечението е с продължителност от 6 до 19 месеца (средно 12,1 мес.). Като критерии за ефективност и безопасност са оценявани: процент на продължаващите лечението над 6 месеца, честота и причини за преустановяване на лечението, процент на отговарящите на лечението с редукция на епилептични-

те пристъпи над 50% - responder rate (RR), процент на свободните от пристъпи пациенти (100% редукция), честота и характер на страничните явления. Оценявано е прогностичното значение на показателите пол, възраст, етиология, начало и продължителност на заболяването, вид и честота на епилептичните пристъпи, брой на приеманите до момента ПЕС, комедикация. Всички болни са клинично изследвани с подробен соматичен и неврологичен статус, ЕЕГ, КАТ на мозъка и/или ЯМТ, кръв, урина, чернодробни ензими и електролити, при необходимост – серумни нива на ПЕС и др. допълнителни изследвания. Приложените статистически методи са вариационен анализ, сравнение на относителни дялове, непараметричен анализ, многофакторен анализ.

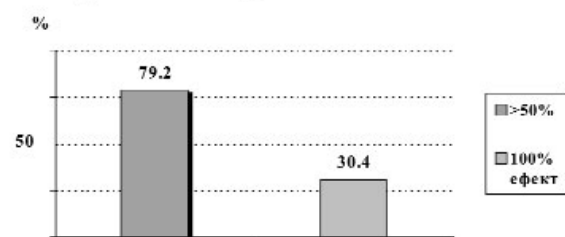
РЕЗУЛТАТИ

Клиничната характеристика на лекуваните над 6 месеца пациенти е представена на табл. 1. Групите лекувани са сравними по клинични показатели с изключение на по-ниска средна възраст в групите лекувани с Ltg и Tx (поради отхвърляне на протоколите от НЗОК на пациенти над 60-65 г.). Наблюдава се по-голяма средна честота на епилептични пристъпи, на клъстери от пристъпи и на епилептичен статус в групата лекувани с GP и Oxb, докато в групата лекувани с Tx е по-голяма продължителността на заболяването. При лекуваните с Tx и Ltg е по-голям и средния брой на неуспешно прилагани ПЕС в анамнезата. При лекуваните с LV е най-ниска средната честота на епилептични пристъпи, но продължително-



Фиг.1 Ефективност от добавъчната терапия по отношение на ИТР (n=204)

стта на заболяването е по-висока в сравнение с останалите групи. Въпреки високата степен на резистентност при всички лекувани, ефективността на добавъчната терапия с новите ПЕС е много добра. Отчитането на резултатите по отношение на началния брой пациенти с намерение да се лекуват (intent to treat patients - ИТР) показва, че близо 1/2 от пациентите имат редукция на епилептичните пристъпи над 50% и свободни от пристъпи пациенти над 6 месеца са 18,6% (Фиг.1). При



Фиг.2 Продължителна ефективност от добавъчната терапия по отношение на лекуваните над 6 мес. (n=125)

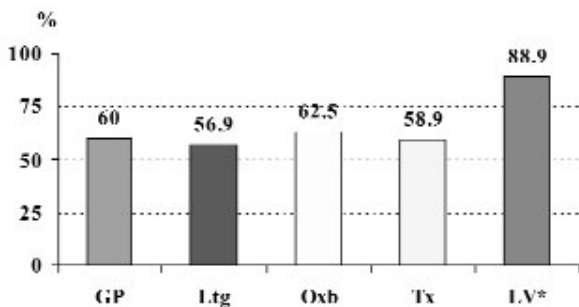
Таб. 1. Клинична характеристика на контингента лекувани болни над 6 мес.(n=125)

Медикамент	GP n=24	Ltg n=29	Oxb n=30	Трх n=33	LV N=9	Общо
Възраст (з.)	37,5 (13-64)	28,1 (6-64)	35,0 (9-64)	28,4 (13-71)	33,3 (17-49)	32,5 (9-64)
Пол м.	58,3% (14)	52,5% (16)	50,0% (15)	45,5% (15)	33,3% (3)	50,4%
Продължителност на заболяването	7,6% (1-20)	7,9 з. (1-18)	7,1 з. (1-16)	16,2* (2-38)	14,0* (2-33)	10,6 з. (1-38)
Вид епилептичен пристъп						
ППП	66,7% (16)	55,1% (16)	56,7% (17)	67,6% (19)	66,7% (6)	59,2% (74)
ПКП	33,3% (8)	44,9% (13)	43,3% (13)	42,4% (14)	33,3% (3)	40,8% (51)
ВГТКП	58,3% (14)	55,1%(16)	50,0% (15)	60,6% (20)	55,6% (5)	56,0% (70)
Честота на епилептичните пристъпи месечно	18,2*/м (2-180)	12,7 (2-23)	13,9 (2-49)	13,1 (2-40)	4,9 (3-8)	12,6/м (2-180)
Етиология						
симпт.	62,5% (15)	31,1% (9)	56,7% (17)	72,7%(24)*	77,8% (7)*	57,6% (72)
неуст.	37,5% (9)	68,9% (20)	43,3% (13)	27,3% (9)	22,2% (2)	42,4% (53)
Брой ПЕС прилагани до момента	2,8 (1-5)	4,2* (1-6)	2,1 (1-5)	4,6* (2-6)	2,4 (1-5)	3,2 (1-6)
Брой ПЕС прилагани в момента						
2	25% (6)	65,5% (19)	93,3% (28)	72,7% (24)	66,7% (6)	66,4% (83)
3-4	75% (18)*	34,5% (10)	6,7% (2)	27,3% (9)	33,3% (3)	33,6% (42)
Склероза на хипокампа (ЯМТ)	8,3% (2)	7% (2)	10% (3)	15,2% (5)*	22,2% (2)*	11,2% (14)
SE и кластери от пристъпи в анамнезата	25% (6)	20,7% (6)	13,1% (4)	36,4%(12)*	22,2% (2)	24% (30)
Дозировка (mg)	900-2400 1583,3	150-500 245,5	900-1800 1170	100-500 227,2	1500-3000 ср. 2277,8	Ниски до средни дози

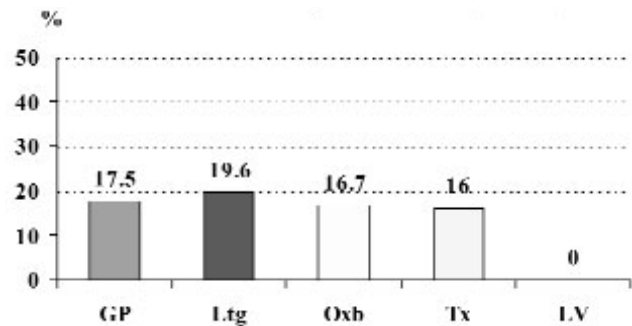
*) Фактори с лошо прогностично значение

оценка на продължителния ефект при 125 пациенти, лекувани над 6 месеца (без отпадналите поради различни причини в първите 1-2 месеца), RR са 79,2%, а свободните от пристъпи – 1/3 от лекуваните (Фиг. 2).

Процентът на отпадналите от лечението е 38,7% (79 от 204), като поради странични явления отпадат 14,7% (30/204), а поради недостатъчна ефективност – 16,7% (34/204). По административни причини отпадат 7,8%, най-често поради смяна на лекуващия лекар, липса на здравна осигуровка и възможност за закупуване на скъпоструващите медикаменти или заминаване. Процентът на продължаващите лечението е сравним в групите лекувани с различни ПЕС, като е по-висок само в групата лекувани с LV (Фиг. 3). Причината е в ежемесечните контролни визити при последните (с оглед получаването на медикамента, т.к. пациентите продължават лечението след фаза IV на мултицентрово отворено проучване). Отпадането поради недостатъчна ефек-



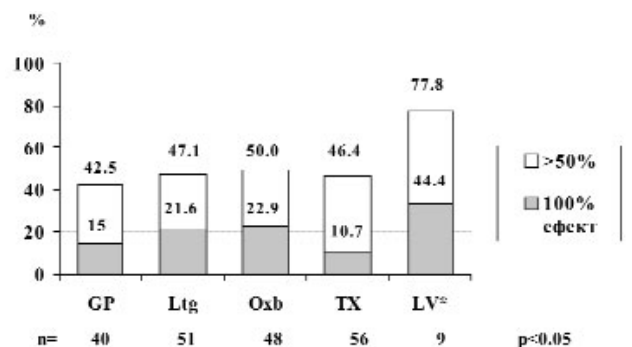
Фиг.3 Процент на продължаващите лечението над 6 мес. (n=204)



Фиг.4 Отпаднали от лечение поради недостатъчна ефективност (n=204)

тивност не се различава значимо в групите лекувани с различни ПЕС (Фиг. 4).

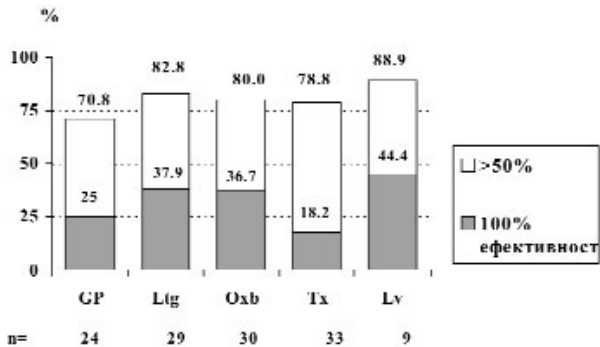
Сравнителната оценка на процента на респондери и



Фиг.5 Ефективност на лечението с отделните ПЕС при ИТР (n=204)

на свободни от пристъпи пациенти не показва разлика в зависимост от прилагания медикамент (Фиг. 5), с изключение на по-добър ефект при лекуваните с LV ($p < 0,05$). Сравнителната оценка на продължително лекуваните не показва разлика в ефективността на отделните ПЕС (Фиг. 6).

Резултатът от провежданата терапия е близък при парциални прости (ППП), парциални комплексни (ПКП)



Фиг.6 Продължителна ефективност при лекуваните над 6 мес. (n=125)

и вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ВГТКП) – фиг. 7. С оглед изясняване на възможен специфичен ефект беше направена сравнителна оценка на ефективността върху ППП, ПКП и ВГТКП на отделните ПЕС (Табл. 2). Наблюдават се определени тенденции, без разликите да са статистически значими, за по-добър ефект на Ltg и LV върху ППП - респондери са респективно 87,5% до 100%, на Tx и Oxb върху ПКП – респондери са 84,6% до 85,7%, и на Ltg и Tx върху ВГТКП – респондери са 80% до 81,3%.

Прогностични критерии за успешно лечение са кратката продължителност на заболяването (85% от неповлияните се от лечението са с продължителност на епилепсията над 15 г.), по-ниската средна честота на епилептичните пристъпи (3/4 от неповлияните се от терапията са с повече от 16 пристъпа/месечно), липсата на епилептични статуси и на клъстери от епилептични пристъпи в анамнезата, липсата на склероза на хипокампа в ЯМТ, по-малък брой прилагани ПЕС в анамнезата и по-малък брой на съпътстващи ПЕС в момента (Табл. 3). Пол, възраст, начало на заболяването, етиология на заболяването, основно ПЕС, локализация на структурните промени в невроизобразяващите средства, както и локализация на фокалната пароксизмална активност не се оказаха статистически значими прогностични фактори, макар че се наблюдава известна тенденция за по-добра прогноза при жените в сравнение с мъжете, при начало на епилепсията след 3-4 г. възраст, в сравнение с начало в първите 3 г., при съдова етиология на епилепсията в сравнение с травмена и поствъзпалителна, при темпорални в сравнение с фронтални фокални и пароксизмални промени.

Странични явления се наблюдават при 1/3 от лекуваните (64 от 204), като най-често за такива съобщават лекуваните с LV. Значение има дизайнът на изследването, при който в началото пациентът е запознат подробно с медикамента и очакваните странични ефекти, които трябва активно да следи и съобщава. Страничните реакции рядко са причина за преустановяване на лечението – в 14,7% (30/204) – Фиг. 6. Най-често те са от страна на ЦНС. От прекъснатите лечението с GP 5 болни поради странични явления, при 2 причината е световъртеж и сънливост, при 2 – адинамия и при 1 – гла-

воболіе. От 5 прекъснали лечението с Ltg поради страничен ефект, причината при 4 е появата на кожни обриви и при 1 – нервна възбудимост и безсъние. От 8 прекъснали лечението с Oxb при 4 причината е отпадналост и сънливост, при 1 от тях – с промени в имуноглобулините в посока на хипергаммаглобулинемия, при 4 – световъртеж, като при 2 от тях в комбинация с кожен обрив. От 12 прекъснали лечението с Tx, при 4 причината е загуба на апетит и значително отслабване на тегло, при 4 – изтръпване на крайниците, при 2 – речеви нарушения, при 2- главоболие, като при половината са комбинирани със световъртеж, адинамия или отпадналост. Въпреки че всички лекувани с LV съобщават за странични реакции (сънливост -при всички, а при 2 от тях и грипоподобни симптоми), нарушенията са леки и само в първите седмици от лечението и при нито един не са причина за преустановяването му.

С оглед по-голяма достоверност на оценката за ефективност в отделните групи е извършен многофакторен анализ на определящите тежестта на заболяването прогностични критерии – при лекуваните с Tx пациенти тежестта на епилепсията е най-значителна т.к. са налице над 4 от факторите с лоша прогноза – продължителност на заболяването над 15 г., епилептични статуси и клъстери от епилептични пристъпи при 1/3 от случаите, прилагани неуспешно повече от 4 ПЕС, висока честота на склероза на хипокампа в ЯМТ, както и висок % на симптомна епилепсия със структурни промени във фронталния и темпорален дял. С висока степен на резистентност е и групата лекувани с GP – налице на повече от 3 значими фактора с лоша прогноза – средна честота на епилептичните пристъпи над 18/месечно, висок процент на клъстери от пристъпи и епилептични статуси в анамнезата, по-широка комедикация, по-голяма честота на фокалната патология във фронталния дял. Следваща по тежест група е тази на лекуваните с LV с 2 значими неблагоприятни фактора за изхода – голяма средна продължителност на заболяването и налице на склероза на хипокампа; голяма е и честотата на симптомните епилепсии с остатъчни структурни увреди на ЦНС, но благоприятно значение има факторът по-ниска средна честота на епилептични пристъпи (Табл. 1 и табл. 3).

ОБСЪЖДАНЕ

Изследваните от нас пациенти са с парциални епилепсии с висока степен на резистентност – с дългогодишна анамнеза за епилептични пристъпи с голяма средна честота, често с вторична генерализация, с клъстери от пристъпи и епилептични статуси, с преобладаване на случаите със симптомна епилепсия, често с изразени

Таб. 2. Продължителна ефективност при отделните ПЕС в зависимост от вида на пристъпите

	ППП n=74	ПКП n=51	ВГТКП n=70	Общо на ПП
GP	>50% 75.0%	62.5%	71.4%	70.8%
n=24	100% 25.0%	25.0%	50.0%	25.0%
Ltg	>50% 87.5%	74.6%	81.3%	82.8%
n=29	100% 37.50%	38%	62.5%	37.9%
Oxb	>50% 76.5%	84.6%	73.3%	80.0%
n=30	100% 35.3%	38.5%	53.3%	36.7%
Tx	>50% 73.7%	85.7%	80.0%	78.8%
n=33	100% 21.5%	14.3%	65.0%	18.2%
LV	>50% 100.0%	66.7%	100.0%	88.9%
n=9	100% 50.0%	33.3%	60.0%	44.4%

Таб. 3. Прогностични критерии за ефективна терапия при лекуваните над 6 мес. пациенти

Клинични критерии/ ефективност	Успешно лечение >50% n=99	Неуспешно лечение n=26	P<
Продължителност на епилепсията (г.)	8,2± 4,6	12,8± 4,3	0,05
Честота на епилептичните	9,8± 3,1	15,6± 2,4	0,02
Брой на приложени до момента ПЕС	2,5± 1,4	4,3± 2,1	-
Брой ПЕС, прилагани в момента	2,2± 0,4	2,8± 0,7	-
Склероза на хипокампа	6,0%	30,7%	0,001
SE и кластери от епилептични пристъпи	13,1%	65,4%	0,001

структурни промени и съпътстваща склероза на хипокампа, с неуспешно предшестващо лечение с няколко ПЕС, с комедикация с 1 и повече ПЕС. Въпреки това ефектът от добавъчната терапия с новите ПЕС в целия контингент е много добър – близо 1/2 от случаите отговарят на терапията с разреждане на пристъпите над 50%, а 18,6% са свободни от пристъпи. Данните са близки до посочените в литературата (2, 3, 10, 13, 15, 18, 21). Ефектът от лечението (% на респондери и на свободни от пристъпи) не се различава съществено при различните ПЕС. Сравнителни проучвания на ефективността на новите ПЕС към класическите (карбамазепин и валпроат) не доказват убедително предимство на някои от тях (5, 6, 7, 11, 16, 17, 19). Лечението продължават за период над 6 месеца около 3/4 от изследваните, като процентът на отпадане не се различава значимо при лечението с различни ПЕС. Съотношението обаче на отпаднали поради странични ефекти към отпаднали поради недостатъчна ефективност е различно при всеки медикамент – така например при Тх поради недостатъчна ефективност отпадат едва 16%, а поради странични явления – 21,2%. Подобни са и данните от литературата (10), според които % на отпадане поради странични явления при лекуваните с Тх е от 8 до 26%, а от тези лекувани с Охв - от 12 до 36% при сравнително най-високо ниво на RR при лечението с тези ПЕС - респективно до 48% и до 50%. В нашето проучване прави впечатление по-високата ефективност на LV терапията в сравнение с всички нови ПЕС, както и рядкото отпадане от лечението при най-висока честота на странични ефекти от това лечение. Причината за тази дисоциация е по-различният дизайн в групата лекувани с LV – 8 от 9 пациенти са участвали в IV фаза на отворено мултицентрово проучване на ефективност и безопасност на LV и продължават да получават медикамента при ежемесечни контролни визити. Този подход осигурява по-добър комплайънс и следователно по-добра терапевтична ефективност. От друга страна при избора на пациенти в началото на проучването като изключващи критерии са прилагани – горна граница за максимална честота на епилептичните пристъпи в предшестващите 3 месеца и максимален брой до два едновременно прилагани ПЕС.

Според редица клинични изследвания прогностични фактори за успеха на лечението са етиология, възраст, ранно начало на заболяването, наличие на неврологичен

дефицит, на пароксизмална ЕЕГ активност, несвоевременно включване на ПЕС, липса на контрол на епилептичните пристъпи от началото на лечението (7, 8, 9, 20), т.е. това са значимите фактори, определящи степента на резистентност на епилепсията. Нашите резултати показват, че значение имат и честотата на епилептичните пристъпи и тяхната давност, макар че според Sander (22) те не са предиктори за изхода на лечението, за разлика от етиологията на епилепсията.

Не може да се направи извод за по-ефективен или по-слабо ефективен противоепилептичен медикамент при сравнението на % на респондери и свободни от пристъпи пациенти в отделните групи, т.к. дизайнът на проучването не отговаря на изискванията за сравнителни проучвания - изборът на добавъчно ПЕС сме базирали на епилептичния синдром и ЕЕГ находка, на възрастта, пола, етиологията, и патомеханизмите на епилепсията при всеки индивидуален случай, от една страна и на механизмите на действие на ПЕС, на комедикацията и възможните лекарствени взаимодействия, от друга страна. В литературата липсват директни сравнения в рандомизирани, контролирани проучвания, като сравненията са главно чрез анализи на пациенти от проучвания с подобни протоколи, популации и критерии за ефективност. Съществува единство обаче, по отношение на признаване на основните предимства на новите ПЕС - по-редки и с по-приемлив профил странични явления, по-малко медикаментозни взаимодействия, по-удобен дозов режим, което се отразява на качеството на живот на пациентите (5, 9, 11, 12, 14). Според някои автори предстои новите ПЕС да демонстрират приоритета си пред класическите по отношение на ефективност (7, 22). Резултатите от нашето проучване показват, че новите ПЕС като добавъчна терапия при резистентни парциални епилепсии освен че се толерират добре, са с добра и продължителна ефективност. Експерти епилептолози препоръчват новите ПЕС - GP, Ltg, LV, Охв и Тх за лечение на епилепсията при пациенти без ефект от лечението с класическите ПЕС - Сbz и VPA, както и в случаи, когато последните са противопоказани поради контраиндикации, поради медикаментозни взаимодействия, лоша поносимост и при жени в детеродна възраст (11).

В заключение добавъчната терапия с новите ПЕС увеличава значително ефективността на основната терапия при резистентни парциални епилепсии, като при рационален избор успехът на различните нови ПЕС е сравним. Ефектът е продължителен, значение има съвременното преминаване на политерапия, т.к. най-важните прогностични фактори са продължителността на заболяването и честотата на епилептичните пристъпи. Добрият комплайънс и честотата на контролните прегледи са съществен фактор за успеха на лечението. Странични ефекти се наблюдават рядко, обикновено са леки до умерени и преходни, като рядко са причина за преустановяване на лечението.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рашева, М., Хараланов, А. VPA/CBZ конверзия като монотерапия при неадекватно контролирани новодиагностицирани епилепсии. Българска неврология, 2002, 2, 89-92.
2. Anhalt, H., Ashman, P., Feuerstein, T.J., et al. Gabapentin as add-on therapy in patients with partial seizures. A double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*, 35, 1994, 795-801.
3. Barcs, G., Walker, E.G., Elger, C.E., et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 41, 2000, 1597-1607.
4. Ben-Menachem, E., Scheepers, B., Stodieck, S. Epilepsy: from consensus to daily practice. *Acta Neurol Scand*, 108, 2003, (suppl.180), 5-15.
5. Brodie, M.J., Overstall, P.W., Giorgii, L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients. *Epilepsy Res.*, 37, 1999, 81-87.
6. Chadwick, D.W., Anhalt, H., Greiner, M.J. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. *Neurology*, 51, 1998, 1282-

1288.

7. Elger, Ch.E. New AEDs have yet to demonstrate that they improve patient outcomes. In: The great epilepsy debate. 30.05.2004, 6th ECE, Vienna, 2004, 12-14.

8. Epilepsy - current concepts. Ed. CH.Cockerell and S.D. Shorvon. Cur.Med.Lit Ltd, London, 1996.

9. Feely, M. Drug treatment of epilepsy. BMJ, 318, 1999, 106-109.

10. French, J.A., Kanner, A.M., Bautista, J., Abau-Khalil, B., et al. Efficacy and tolerability of the new AEDs. II. Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS subcommittees of the AAN and AES. Epilepsia, 45, 2004, 410-423.

11. Guidance of newer drugs for epilepsy in adults. National institute for clinical excellence. Final appraisal determination. Oct.2003, 1-39.

12. Hirsch, E., Schmitz, B., Carreno, M. Epilepsy, antiepileptic drugs and cognition. Acta Neurol Scand, 108, 2003, (suppl.180), 23-32.

13. Lamberechts, D.A., Boon, P.A. Open-label, multicentre community-based trial on the safety and efficacy of levetiracetam as add-on therapy in adults with uncontrolled partial epilepsy in the Benelux region. Journal of Neurology, 251, 2004, 9,21.

14. Meador, K.J., Loring, D.W., Ray, P.G., Murro, A.M., et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. Neurology, 56, 2001, 1177-1182.

15. Messenheimer, J., Ramsay, R.E., Willmore, L.J. et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. Epilepsia, 35, 1994, 113-121.

16. Perucca, E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate. A summary after 35 years of clinical experience. CNS drug, 16, 2002, 695-714.

17. Perucca, E. Maximising patient care - valproate as single and combination therapy. Meet the expert forum, Coliseum, Lisbon, Portugal, 14.10.2003, 6-7.

18. Privitera, M. Efficacy of levetiracetam. A review of three pivotal clinical trials. Epilepsia, 42, 2001, (suppl.4), 31-35.

19. Privitera, M.D., Brodie, M.J., Mattson, R.H., Chadwick, D.W. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Acta Neurol Scand, 107, 2003, 165-175.

20. Prognosis of epilepsy. Ed. Jallon, P., Dulac, O., Hauser, A. John Ribbey Eurotext, Paris, 2003.

21. Reife, R., Pledger, G., Wu, S.C. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomised controlled trials in adults. Epilepsia, 41, 2000, (suppl.1), S66-71.

22. Sander, L. New AEDs have yet to demonstrate that they improve patient outcomes. In: The Great epilepsy debate. 30.05.2004, 6th ECE, Vienna, 2004, 10-12.

Адрес за кореспонденция:

Доц. М. Раиева

Клиника по неврология, МБАЛ "Царица Йоанна"

София 1257, ул. Бяло море 8

Тел. 9432-365

Оригинални статии

СЪРДЕЧНОСЪДОВИ АВТОНОМНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ. ТЕРАПЕВТИЧЕН ЕФЕКТ НА АЛФА – ЛИПОЕВАТА КИСЕЛИНА

И. Велчева¹, П. Дамянов¹, Л. Запрянова¹, Н. Димитров¹, Е. Тютянова², Кр. Христова¹, Т. Страхилова³, Й. Караколева⁴

¹Университетска специализирана болница по неврология и психиатрия "Св. Наум", МУ - София

²ВМА - София, ³П ДКЦ – София, ⁴ДКЦ "Св. Св. Лука" - София

SUMMARY

CARDIOVASCULAR AUTONOMIC DYSFUNCTIONS IN DIABETIC POLYNEUROPATHY. THERAPEUTIC EFFECT OF ALPHA – LIPOIC ACID

I. Velcheva, P. Damianov, L. Zaprianova, N. Dimitrov, E. Titianova, Kr. Hristova, T. Strahilova, I. Karakoleva

The study was carried out in 22 patients (15 women, 7 men, mean age 55,52±13,75 years) with diabetic polyneuropathy. The diagnosis was confirmed by the presence of sensory and motor disturbances, impairment of vibration sense and ENG data for conduction disturbances. A questionnaire for autonomic symptoms was also completed.

The cardiovascular autonomic dysfunctions were estimated as heart rate responses to different stimuli: deep breathing, the Valsalva manoeuvre and active standing. The RR intervals were recorded by means of MP100 computerized system with ECG module (Biopac system Inc., USA) and the maximal – minimal interval during deep breathing (HRdb), the Valsalva ration (VR) and the 30:15 ratio were calculated automatically. The changes of systolic and diastolic blood pressure and of pulse rate after active standing were registered noninvasively (Colin 7000, Medical Instruments Group, USA).

The data obtained were compared with a control group of 22 healthy subjects in the same age group. The autonomic tests were repeated after a 10 day infusion of alpha-lipoic acid (Thiogamma®).

Our results reveal abnormal cardiovascular responses with significant decrease of the HRdb response, the VR and the 30:15 ratio in the patients in comparison to the controls. The abnormalities were asymptomatic in 59% of the patients.

After applying alpha-lipoic acid improvement of the heart rate responses was observed and it was more expressed for the HRdb and for the orthostatic test. Parallel improvement of pain intensity and of vibration sense was established.

Key words: autonomic dysfunctions, cardiovascular, diabetic polyneuropathy, alpha – lipoic acid

РЕЗЮМЕ

Проучването е проведено при 22 болни (15 жени, 7 мъже, средна възраст 55,52±13,75 год.) с диабетна полиневропатия. Диагнозата е потвърдена с наличие на клинични симптоми на увреждане на сетивните и двигателните влакна на периферните нерви, нарушение на вибрационния усет и ЕНГ данни за проводни нарушения. Попълван е въпросник за автономни симптоми. Посредством MP100 компютризирана система с ЕКГ модул (Biopac system Inc., USA) са записвани RR интервалите от електрокардиограмата и автоматично са изчислявани отношението на най-дългия към най-късия интервал при дълбоко дишане, индексът на Валсалва и индексът 30:15. Промените в систолното (САН), диастолното (ДАН) артериално налягане, както и в сърдечната честота (СЧ) след активно изправяне на тялото са определяни с неинвазивен монитор (Colin 7000, Medical Instruments Group, USA). Данните са сравнявани с контролна група от 22 здрави лица в същата възрастова група. Автономните тестове са извършени повторно след 10 дневно лечение с венозна инфузия на алфа-липоева киселина (Thiogamma®).

Получените резултати показват абнормен кардиоваскуларен отговор със значимо снижение на отношението на най-дългия към най-късия интервал при дълбоко дишане, на индекса на Валсалва и на индекса 30:15 при пациентите в сравнение с контролите. При 59% от болните абнормните промени са клинично асимптомни.

След прилагането на алфа-липоева киселина се отчете подобрение на сърдечната вариабилност, най-силно проявено при теста с дълбоко дишане и при ортостатичния тест. Установи се паралелно подобрение на интензитета на болката и на вибрационния усет.

Ключови думи: автономни нарушения, сърдечносъдови, диабетна полиневропатия, алфа – липоева киселина

Диабетната автономна невропатия е вид диабетна невропатия, чиято честота според клиничните симптоми варира от 5% до 7% (7). С провеждане на автономни тестове се откриват субклинични автономни нарушения и посоченият процент значително нараства. Установени са различни взаимоотношения между диабетната автономна и диабетната сензомоторна полиневропатия (21).

През последните години най-често използваните кардиоваскуларни тестове при болни със захарен диабет са тестовете, свързани с промяна на реактивността на сърдечната честота при дълбоко дишане, прием на Валсалва и ортостатизъм (8,9,15,16). С тях се откриват абнормни автономни промени при 26% до 67% от изследваните болни (16). Установено е, че честотата на автономните нарушения при захарен диабет се повишава с напредване на възрастта, както и при по-голяма продължителност на заболяването (9,16,19). Те преобладават при захарен диабет тип II (6,22,25). Най-рано се появяват парасимпатикови сърдечносъдови автономни дисфункции, последвани по-късно от разгърната автономна невропатия (8). По-нови проучвания със спектрален анализ на вариабилността на R-R интервалите на електрокардиограмата разкриват снижение на пулсовите колебания при болните с автономна диабетна невропатия и показват почти еднакво симпатиково и парасимпатиково ангажиране (11,17,24). Установена е корелация на високочестотните промени в спектралния анализ с теста с дълбоко дишане и с теста на Валсалва, а на нискочестотните - с промените на артериалното налягане при ортостатизъм (10). Проучванията на Ewing и съавт. (9) и Frattola и съавт. (11) показват, че мониторирането на вариабилността на R-R интервалите е по-чувствителен тест в сравнение с конвенционалните кардиоваскуларни автономни тестове.

Тежката кардиоваскуларна автономна невропатия е свързана с по-висока смъртност при болни със захарен диабет (20). Релативният риск от смъртен изход при тези болни се повишава при по-голям брой на абнормните автономни прояви, доказани с автономни тестове. Тези данни, както и високата честота на асимптомните автономни нарушения при захарен диабет, показват необходимостта от системно приложение на автономните тестове.

Известна е ролята на оксидативният стрес в патогенезата на диабетната невропатия. Той участва в невроваскуларните механизми, водещи до ендоневрална хипоксия и неврална дисфункция. Ето защо прилагането на физиологични антиоксиданти като алфа-липоева киселина води до подобрене на енергийния метаболизъм, засилено усвояване и окисление на глюкозата и снижение на свободните радикали (26,27).

Настоящото проучване си поставя за цел да се проследят сърдечносъдовите автономни нарушения при болни с дистална сетивно – двигателна симетрична диабетна полиневропатия (ДПНП), както и ефектът от приложението на алфа-липоева киселина върху тези автономни промени.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследването е проведено при 22 болни (15 жени, 7 мъже, средна възраст $55,52 \pm 13,75$ год.) с ДПНП. Диагноза е поставена от интернист и ендокринолог. Двадесет от болните са със захарен диабет тип II, а 2 болни с диабет тип I. При 15 от тях се провежда лечение на захарния диабет с инсулин, при 6 – с орални антидиабетни

средства, а при 1 болен – с диета. Средните стойности на кръвната захар на гладно са $10,16-4,3$ mmol/l, като 8 болни са метаболитно стабилни към момента на изследването, а при останалите захарният диабет е субкомпенсиран. Индексът на телесна маса при болните ($27,87 \pm 4,84$) е значимо повишен спрямо контролната група ($23,93 \pm 2,86$), ($p < 0,01$). При 4 болни се установява хиперлипидемия. Налице са придружаващи заболявания: артериална хипертония при 12 болни, исхемична болест на сърцето при 3, нефропатия при 6 и ретинопатия – при 12. Само 1 болен е с данни за прекаран мозъчен инфаркт в басейна на гясната средна мозъчна артерия. Средната продължителност на захарния диабет при изследваните болни е $16,2 \pm 10,2$ години, а средната продължителност на ДПНП - $4,51 \pm 5,47$ години; между тях се установява умерена корелация ($r = +0,40$, $p < 0,01$). Появата на ДПНП е $11,82 \pm 9,22$ год. след началото на диабета, което е по-характерно за болните с инсулинозависим вид на заболяването (25).

Интензитетът на клиничните симптоми е оценяван по 4 степенна скала от липсващ до силно проявен, интензитетът на болката - с помощта на болковата скала на McGill (0 – 20 степени). Вибрационният усет на големия пръст на стъпалото, I-вата метатарзална кост и средния малеолус е измерван с градуираният камертон на Rydel – Seiffer (0 – 8 степени).

Изследването на автономната нервна система (4,12) е проведено на гладно между 8 и 10 часа сутринта. Извършван е ЕКГ запис и е измервана дължината на R – R интервалите (MP100 компютризирана система с ЕКГ модул (Вiorac system Inc., USA), при следните въздействия:

- дълбоко дишане (6 дихателни екскурзии в минута) в продължение на 3 минути
- активно изправяне на тялото
- дишане 20 секунди срещу съпротивление от 40 mmHg

Изчислявани са:

- средната стойност от разликите в максималната и минималната сърдечна честота на 3 последователни дихателни екскурзии в msec
- отношението на дължината на R-R интервалите на 30-я към 15-я сърдечен удар след започване на изправяне на тялото
- отношението на най-дългия към най-късия сърдечен интервал по време на теста на Валсалва

Промените в систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане, както и в сърдечната честота (СЧ) след активно изправяне на тялото са определяни с неинвазивен монитор (Colin 7000, Medical Instruments Group, USA).

Резултатите от автономните тестове са сравнени с тези на контролна група от 22 клинично здрави лица, 11 жени и 11 мъже на средна възраст $39,4 \pm 6,2$ години.

При болните е проведено лечение с алфа-липоева киселина (Thiogamma® Injekt) 600mg дневно в 0,9% р-р на NaCl интравенозна инфузия в продължение на 10 дни. Сравнени са резултатите от клиничното изследване и автономните тестове преди и след проведеното лечение.

Резултатите от проучването са обработени с пакет от статистически програми Statistica. Прилагани са вариационен и корелационен анализи.

РЕЗУЛТАТИ

Клиничните симптоми (парестезии, парене, изтръпване, болка, нестабилна походка) са силно проявени при

50% от болните с ДПНП, а при останалите 50% те са умерени. Средните изходни стойности на интензитета на болката са 13,77±3,56 (умерено чувство за болка). След проведеното лечение е настъпило подобрене с наличие на умерено в 50% и леко в 50% проявени абнормни клинични прояви и снижаване на интензитета на болката (оценка 7,42±2,69, p < 0,01). При 9 от болните се наблюдават автономни клинични симптоми (тахикардия, сърдечни ритъмни нарушения, гастроинтестинални смущения с гастропареза и запек, а също и хиперхидроза – дифузна при 6 болни и локална в областта на главата и шията – при 3 болни). Неврологичните симптоми са хипорексия при 11 до арефлексия при 11 болни, хипестезия (дистална, силно проявена в четирите крайника при 12 болни и дистална, умерено проявена в долните крайници при 10 болни), както и атаксия при 14 болни.

Снижение на вибрационният усет се наблюдава при 10 болни; при 5 от тях стойностите са гранични, а при другите 5- патологични. Сред проведеното лечение се установи слабо подобрене с 0,3 до 0,28 степени.

На табл.1 са представени средните стойности и стандартните отклонения на фоновите показатели на общата хемодинамика. Стойностите на САН при болните с ДПНП са значимо повишени в сравнение с контролите (p<0,001).

Индексите на пулсова вариабилност са значимо снижени при теста с дълбоко дишане /p< 0.001/, теста на Валсалва /p< 0.05/ и при активния ортостатичен тест /p< 0.001/. След лечение с алфа-липоева киселина се наблюдава подобрене на показателите от кардиоваскуларните автономни тестове, като разликите не достигат статистическа значимост.

При болните с ДПНП не се установиха съществени разлики в резултатите от кардиоваскуларните автономни тестове между подгрупите на лечение с инсулин или с орални антидиабетни средства. При нашите болни липсват значими корелации между продължителността на ди-

Таблица 1
Средни стойности на стандартни отклонения на фоновите показатели на общата хемодинамика

Контингент	СЧ уг./мин.	САН mm Hg	ДАН mm Hg
болни с ДН	69,82 ± 11,93	143,59 ± 25,76***	77,91 ± 13,50
контроли	74,4 ± 5,3	113,86 ± 10,9	77,5 ± 8,13

*** p<0,001

абета и резултатите от автономните тестове. Тенденция към влошаване показва отношението 30:15 при по-голяма продължителност на диабета и на ДПНП.

При провеждане на активния ортостатичен тест (табл.3) реактивността на сърдечната честота и артериалното налягане при болните със ДПНП се различава от тази на контролите. Разликите в реактивността на САН и ДАН на 1, 5 и 10min след изправяне показват значими отклонения в сравнение с контролната група. При болните се наблюдава тенденция към ортостатична хипотония, най- силно проявена на 1-вата минута след активното изправяне при болните с ДПНП, което се подобрява след проведеното лечение. Установява се тенденция към ортостатична хипотония, най- силно проявена на 1-вата минута след активното изправяне. След лечение с алфа-липоева киселина се установява тенденция към нормализиране на автономните промени.

Таблица 2

Реактивност на СЧ след прилагане на различни стимули при здрави контроли и при болни с ДПНП преди и след лечение с алфа - липоева киселина

Провокационни тестове	Контроли n = 22 x±SD	Болни с ДПНП n = 22 x±SD	Болни с ДПНП след лечение с алфа липоева киселина n = 17 x±SD
Дълбоко дишане	22,91 ± 8,68	8,49 ± 4,50***	10,49 ± 4,66
Тест на Валсалва	1,47 ± 0,37	1,27 ± 0,19*	1,34 ± 0,37
Активен ортостатичен тест	1,23 ± 0,12	1,07 ± 0,05***	1,09 ± 0,06

*p<0.05; *** p<0,001- значимост между болни с ДПНП и контроли

ОБСЪЖДАНЕ

След като въвеждат група тестове за оценка на автономната реактивност при болни със захарен диабет Ewing и съавт.(8) обобщават резултатите от своите проучвания с тези тестове и установяват в 40% от болните абнормни промени в реактивността на СЧ. Като най-чувствителен те посочват теста с дълбоко дишане. Авторите подчертават, че тежестта на автономното увреждане може да се прецени при наличие на повече от един абнормен автономен тест.

Резултатите от нашето проучване показват абнормни кардиоваскуларни промени при изследваните болни с ДПНП в сравнение с контролите. Само в 41% автономните нарушения, установени с кардиоваскуларните автономни тестове са придружени от клинични автономни симптоми. Тези данни потвърждават наблюдаваната от много автори (15,20,21,22) голяма честота на асимптомната диабетна автономна невропатия.

За разлика от Ewing и съавт.(8) значими промени се наблюдават при всички приложени тестове. Нашите данни са в съгласие с изследванията на Bergstrom и съавт. (6), при които не се установява значима асоциация на намерените автономни дисфункции с продължителността на диабета и на ДПНП и не съвпадат с тези на Latini и съавт.(16), които намират подобни корелации. Получените от нас резултати биха могли да се свържат с характеристиката на изследваната група болни със захарен диабет.

Нашето проучване показва еднакво влошаване както на парасимпатиковата, така и на симпатиковата кардиоваскуларна автономна реактивност и потвърждава резултатите от съвременни проучвания на автономните нарушения при захарен диабет (24). Разгърнатите автономни нарушения при болните са свързани вероятно и с продължителността на захарния диабет (средно 16,2 год.).

Експериментални проучвания са показали най-добър терапевтичен ефект на алфа-липоевата киселина върху кардиоваскуларната в сравнение с други автономни системи (23). Голям брой изследвания при болни с ДПНП разкриват, че медукаментът повлиява благоприятно клиничните симптоми, особено сензорните: болка, парене, парестезии (1,2,3,5,14,26,27). Съществуват данни за подобряване на проводимостта на периферните нерви след неговото приложение (5), както и на периферната

Таб. 1. Клинична характеристика на контингентна лекувани болни наг 6 мес.(n=125)

Показател	Време след изправяне	Контроли	Болни с ДПНП	Болни с ДПНП след лечение с алфа липоева киселина
		n = 22 x±SD	n = 22 x±SD	n = 17 x±SD
САН mm Hg	1 мин.	13,77 ± 110,58	- 14,27 ± 14,12***	- 4,0 ± 15,52
	5 мин.	6,18 ± 7,18	- 7,36 ± 16,60**	- 3,8 ± 14,72
	10 мин.	4,63 ± 8,59	- 7,8 ± 17,20**	- 8,3 ± 21,30
ДАН mm Hg	1 мин.	8,09 ± 4,59	- 3,63 ± 8,30***	2,47 ± 10,46
	5 мин.	9,63 ± 8,45	0,45 ± 9,78**	4,6 ± 6,60
	10 мин.	7,80 ± 8,18	- 1,03 ± 11,01**	0,75 ± 11,33
СЧ уг/мин	1 мин.	12,18 ± 8,86	14,23 ± 8,73	12,05 ± 10,21
	5 мин.	14,18 ± 9,28	13,0 ± 9,36	10,44 ± 10,78
	10 мин.	16,73 ± 9,27	12,20 ± 9,32	12,19 ± 11,32

*p<0.05 – значимост между болни с ДПНП преди и след лечение с алфа-липоева киселина

** p<0,01; *** p<0,001- значимост между болни с ДПНП и контроли

микроциркулация (13). Само отделни проучвания отчитат благоприятния ефект на алфа-липоевата киселина върху проявите на автономната диабетна невропатия и върху резултатите от кардиоваскуларните автономни тестове (3,26). Отсъствието на статистично значимо подобрение на индексите на кардиоваскуларни автономни дисфункции при нашите болни най-вероятно се дължи на недостатъчния им брой, както и на кратката продължителност на лечебния курс.

Обобщавайки резултатите от проведените от нас и от други автори изследвания, могат да се направят изводи, че кардиоваскуларните автономни дисфункции, особено асимптомните, са усложнение на захарния диабет, което заслужава внимание с оглед на тежестта и прогнозата на заболяването. Кардиоваскуларните автономни тестове, посочени от Ewing и съавт. (8) са достатъчно информативни за потвърждаване на тези нарушения. Прилагането на спектрален анализ на електрокардиограмата обаче би подобрило допълнително диагнозата на автономните нарушения.

Нашето проучване потвърждава, че алфа-липоевата киселина е ефективно средство за повлияване на кардиоваскуларните автономни нарушения при захарен диабет и ДПНП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велчева, И., Янчева, Ст., Миланов, Ив. Диабетна полиневропатия- клиника, диагноза, лечение. Мозъчностъдови заболявания, 5, 1997, 34- 37.
2. Миланов, И., Бозданова, Д. Лечение на диабетните полиневропатии с алфа- липоева киселина. Българска медицина, 9, 2001, 5, 12- 14.
3. Танкова, Цв., Коев, Д., Даковска, Л. Лечение на тежка диабетна невропатия с Thiogamma 600 mg. В: Автономна диабетна невропатия – Диагностични и терапевтични възможности. Рег. А. Коева. Варна, 2001, 28-35.
4. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the Americal Academy of Neurology. Neurology, 46, 1996, 873-880.
5. Ametov, A.S., Barinov, A., Dyck, P.J., Hermann, R., Kozlova, N., Litchy, W.J., Low, P.A., Nehrdich, D., Novosadova, M., O'Brien, P.C., Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Strokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakhno, N., Ziegler, D.SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. Diabetes Care, 26, 2003, 7, 2227.
6. Bergstrom, B., Lilja, B., Osterlin, S., Sundqvist, G.. Autonomic neuropathy in non insulin dependant (type II) diabetes mellitus. Possible influence of obesity. J. intern. Med., 227, 1990, 57- 63.
7. Dyck, P.J.,Kratz, K.M., Karnes, J.L., Litchy, W.J., Klein, R., Pach, J.M., Wilson, D.M., O'Brien, B.C., Malton, L.J., Service, F.J. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population - based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology, 43, 1993, 817-824.
8. Ewing, D. J., Martyn, C. N., Young R. J., and Clarke B. F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes care 198, 491- 8.
9. Ewing, D. J., Nelson, J. M. M., Shapiro, C. M., Stewart, J.A. and Reid, W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. Br. Heart J., 65, 1999, 239-244.

10. Freeman, R., Saul, J.P., Roberts, M.S. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. A comparison with standart tests of autonomic function. Arch. Neurol., 48, 1991, 267-279.
11. Frattola, A.,Parati, G., Gamba, P. et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus.Diabetologia, 40, 1997, 1470-1475.
12. Gelber, D., Pfeifer, M., Dawson, B., Schumer, M. Cardiovascular autonomic nervous system tests: Determination of normative values and effect of confounding variables. J. Autonomic Nervous System, 62, 1997, 40-44.
13. Haak, E., Usadel, K.H., Kusterer, K., Amini, P., Frommeyer, R., Tritschler, H. J., Haak, T. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 108, 2000, 3,168-174.
14. Hahm, J.R., Kim, B.J., Kim, K. W. Clinical experience with thioctacid (thiolic acid) in the treatment of distal symmetric polyneuropathy in Korean diabetic patients. J. Diabetes Complications, 18, 2004, 2, 79-85.
15. Hilsted, J., Low, P. Diabetic autonomic neuropathy. In : Clinical autonomic disorders. P. Low, ed., Lippincott - Raven, Philadelphia - New York, 1997, 487 - 508.
16. Latini, A., Martin, L.S., Limiti, G., Magarelli, M., Polidori, L., Tramutoli, R., Papini, E., Rinaldi, R., Guglielmi, R., Petrucci, L., Panunzi, C., Pagano, A. Autonomic neuropathy in a diabetic population. Validity of cardiovascular tests and correlations with the complications. Recenti Prog. Med., 91, 2000, 11, 562-566.
17. Low, P.A. Comparison of distal sympathetic with vagal function in diabetic neuropathy. Muscle Nerve, 9, 1986, 592-596.
18. Low, Ph. Laboratory evaluation of autonomic function. In: Clinical autonomic disorders. Ed. Ph. A. Low. Philadelphia - New York, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 179-208.
19. Masaoka, S., Lev-Ran, A., Hill, L. R., Vakil, G., Non, E. H. G. Heart rate variability in diabetes: relationship to age and duration of the disease. Diabetes care, 8,1985, 64-68.
20. Maser, R. E., Mitchell, B. D., Vinik, A. I., and Freeman, R. The Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals With Diabetes. A meta-analysis. Diabetes Care, 26, 2003, 1895-1901.
21. O'Brien, I.D., Corral, R. M. Epidemiology of diabetes and its complications. New Engl. J. Med.,318, 1988, 1619-1620.
22. Sampson, M. J., Wilson, S., Karagiannis, P., Edmonds, M., and Watkins, P. J. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin- dependant diabetics. Quart. J. Med., 278, 1990, 635-646.
23. Shotton, H.R., Clarke, S., Lincoln, J. The effectiveness of treatments of diabetic autonomic neuropathy is not the same in autonomic nerves supplying different organs. Diabetes, 52, 2003,1,157-164.
24. Uehara, A., Kurata, C., Sugi, T., Mikami, T., Shouda, S. Diabetic cardiac autonomic dysfunction: parasympathetic versus sympathetic. Ann. Nucl. Med., 13, 1999, 2, 95-100.
25. Vinik, A. I., Maser, R. E., Mitchell, B. D., Freeman, R. Diabetic Autonomic Neuropathy. DiabetesCare, 26, 2003, 5, 1553-1779.
26. Ziegler, D. Effects of treatment with antioxidant alpha-lipoic acid cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients: a 4- month random. Controlled multicenter trial (DEKAN Study). Diabetes Care, 20,1997, 367-373.
27. Ziegler, D., Nowak, H., Kempler, P., Vargha, P., Low, P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med.,21, 2004, 2, 114-121.

Адрес за кореспонденция:

Доц. Д-р Ирена Велчева, г.м.

Университетска специализирана болница по неврология и психиатрия "Св.

Наум", МУ – София, Ул. "А. Русев" №1, София 1113

Тел. 9702 209

e-mail: ivelcheva@yahoo.com

Оригинални статии

ЕХОГРАФСКИ ПРОМЕНИ ПРИ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Ю. Петрова, П. Шотекоев

Неврологична клиника, Александровска болница, София

SUMMARY

ECHOGRAPHIC CHANGES IN PARKINSONS DISEASE

J. Petrova, P. Shotekov

Parkinsons disease (PD) is the most common neurodegenerative disease. The trans-cranial Doppler sonography (TDS), or the intracranial echography, is a new diagnostic technique, which allows the visualization of the brain tissue in two dimensional images through echographic scans.

The echographic investigation was performed with echograph ATL 3 000, HD with phased array 2.0Mhz transducer. Fifteen healthy subjects, 9 male and 6 female, aged 50 – 70 (mean 52.2) and 12 patients, 7 male and 3 female, aged 56-69 (mean 65.3) with diagnosed PD were investigated. Substantia nigra (SN) was easily identified in the investigated patients and the healthy controls. In 83% of the patients with PD was found hyperechogenic signal, while in just 17% of them SN was found with normal echogenicity. In the group of healthy controls just in 3 subjects (20%) was found echogenicity like that in the investigated patients.

The evaluation of the nigrostrial system is important in diseases like PD and brain tumors localized in this area. It could be useful in the differentiation between the idiopathic PD and the typical Parkinsons syndromes.

Key world: Ultrasound, substantia nigra, Parkinson disease.

РЕЗЮМЕ

Паркинсоновата болест е най-често срещаното невродегенеративно заболяване. ТДС или интракраниалната ехография е нова диагностична техника, която позволява изобразяването на мозъчния паренхим в двуразмерни образи, чрез ехографски сканове. Ехографското изследване беше проведено с ехограф ATL 3000, HD / Phillips/ с phased-array 2,0 Mhz трансдюсер. Изследвани са 15 клинически здрави лица на средна възраст 52.2г (50-70), от тях 9 мъже и 6 жени. Изследвани са и 12 болни с диагностицирана Паркинсонова болест (ПБ). Substantia nigra се идентифицира добре в изследваните болни и контролната група доброволци. 83 % от пациентите с ПБ показаха хиперехогенен сигнал на SN, докато само 17 % от пациентите с ПБ показаха SN с нормална ехогенност. В групата със здрави лица при трима (20%) се намери ехогеност близка до тази на изследваните болни. Оценката на nigrostriалната система е важна при болести като: Паркинсонова болест, тумори с локализация в тази област. Тя би могла да помогне за клиничната диференциация между идиопатичната Паркинсонова болест и типичните Паркинсонови синдроми.

Ключови думи: ехографско изследване, субстанция нигра, Паркинсонова болест

Транскраниалната Доплер сонография (двудименсионалната ехография – 2D) е точен, чувствителен и повторям метод за оценка на интракраниална съдова патология. (1, 8) Интерпретацията на данните изисква и достатъчно опит за тази техника. В медицинската ли-

тература има публикации за ново приложение на тази ултразвукова техника. Това е оценка на мозъчния паренхим през интактен череп (4, 5,6,7).

Паркинсоновата болест е най-често срещаното невродегенеративно заболяване. Диагнозата ПБ приживе е поставена правилно в около 80% от болните (2). Повечето неврони на substantia nigra са дегенерирани преди да се появят неврологичните симптоми. Идентифицирането на тези промени при отделния болен е изключително важно във връзка с идеята за ранна терапия и невропротекция. Основните невроизобразяващи методи КТ и ЯМР са диагностично скъпи техники, понякога и неспецифични.

Резултатите от мозъчна томография при ПБ и магнитния резонанс показват повишен, нормален или понижен сигнал на интензивност при SN на T2-weighted образ (1,3,12). Поради тази причина СТ и MRI се използват главно за установяване на симптоматичен Паркинсонизъм. Тези методи добре диференцират Паркинсоновия синдром при други заболявания. Така например: за разлика от болните с ПБ, пациенти с мултисистемна атрофия могат да покажат понижен сигнал на интензивност на nucleus lentiform в T2-weighted. MRI или атрофия на гръбначния и малък мозък (1,3,7). Тези находки, обаче не са специфични само за това нарушение и са били описвани също и при пациенти със специфична ПБ. Магнитноядрената спектроскопия също има значение при диагностицирането на Паркинсонов синдром (11), но нейното приложение е ограничено. Често находките при различните видове Паркинсонов синдром и Паркинсоновата болест се покриват в общи линии. Функционалното изследване на PET и SPECT дава възможност да се оценят размера и степента на засягане на nigrostriалната система in vivo (10). Използвайки PET може да се диагностицират субклинични данни на Паркинсонова болест (9,10). Тези техники обаче не са за рутинна диагностична работа. ТДС или интракраниалната ехография е нова диагностична техника, която позволява изобразяването на мозъчния паренхим в двуразмерни образи, чрез ехографски сканове.

ЦЕЛ НА НАСТОЯЩЕТО ИЗСЛЕДВАНЕ Е ОЦЕНКА НА ПРОМЕНЕТЕ НА SUBSTANCIA NIGRA ПРИ БОЛНИ С ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

МАТЕРИАЛ И МЕТОД НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Изследвани са 15 клинически здрави лица на средна възраст 52.2 г. (50-70), от тях 9 мъже и 6 жени. На тези доброволци бяха изследвани пълен неврологичен статус, КАТ или ЯМР. Последните две изследвания са били проведени по други диагностични проблеми. На пациентите беше обяснено естеството на изследване и получено тяхното съгласие. Изследвани са и 12 болни с диагностицирана Паркинсонова болест в Неврологична клиника на Александровска болница. Пациентите се групираха съобразно доминиращите двигателни нарушения-пациенти с треморна форма и акинетично-ригидна форма. Подбрани бяха пациенти с ранно начало – 1, и с късно начало 11. Изследваните мъже бяха 7 (70%) и 3 (30%) жени. Изслед-

ваните бяха на средна възраст 65.3 г. (56-69). От тях 6 (60%) са се занимавали повече с физическа дейност и 4 (40%) с интелектуална дейност. Заболяването при болните беше с продължителност средно 5 год. (4-6 год.).

Ехографското изследване беше проведено с ехограф ATL 3000, HD / Phillips/ с phased-array 2,0 Mhz трансдюсер. Изследването се извърши на преартикуларния акустичен прозорец с навлизане до 16 см и динамичен range 45 dB. То се проведе в аксиален план. За по-лесно и сигурно намиране на SN може дистално да се приплъзне трансдюсера и да се видят и мезенцефалните крачета. След това трансдюсера се връща. След очертаване на получения образ се измерва двустранно. Субстанция нигра се идентифицира с формата на пеперуда на мезенцефалния мозъчен ствол чрез сканиране през двата темпорални прозореца. Сравнението ляво-дясно е необходимо, за да се отчетат интраиндивидуалните различия.

Ехографската промяна на SN беше класифицирана по следната непараметрична скала:

1. нормална ехогеност
2. хиперехогеност
3. хипоехогеност

За да се направи сравнение между ехографските промени и преобладаващия тип ПЗ наблюдаваха отделно при ригидна форма, акинетична форма, треморна форма.

За статистическа обработка на резултатите се използваха пакет статистически програми (Kruskal- Vallis и Spearman тест).

РЕЗУЛТАТИ

Substantia nigra се идентифицира добре в изследваните болни и контролната група доброволци (фиг. 1 и фиг. 2). Предварително бяха изследвани пациентите и контролната група лица и тези при които липсваше темпорален прозорец отпаднаха от по нататъшно проследяване.

Substantia nigra при здравите лица (12 – 80%) се изобразяваше с нормална ехогеност и очертана площ (табл. 1). При болните (10 - 83%) с ПБ тя се изобрази като хиперехогенна. При 3 (20 %) доброволци изследваната ехогеност беше променена и очертаната площ увеличена. При двамата (17%) от диагностицираните болни ехогеността на substantia nigra беше запазена, както и очертаната площ.

Всички пациенти, които са със средна площ над 0.15

Табл 1. Ехографски промени при Паркинсонова болест

	Здрави	Треморна	Ригидно акинетична
Дясна страна	0.11 (0.07-0.15) см	0.23(0.21-0.28) см	0.24 (0.21-0.28) см
Лява страна	0.13 (0.09-0.016)	0.25 (0.20-0.27) см	0.25 (0.20-0.27) см

(0.08 - 0.15) се приеха за възможно болни с ПБ.

Намери се статистически значима разлика между промените на болните с променена ехогеност и здравите лица. При сравняване на ехогеността на substantia nigra при болни с ПБ не се намери разлика при болните, които са се занимавали с физически труд и тези с интелектуална дейност. Не се намери връзка между ехогеността на SN на болния с ранно заболяване и тези с късно начало. Substantia nigra беше променена по еднакъв начин. Не се установи и сигнификантна връзка на промените с времетраенето на болестта. Не се намери разлика

в промените на ехогеността при мъже и жени. Не се установи разлика в ехогеността и при отделните форми на заболяването. Промяната в хиперехогеността беше еднаква при всички ПЗ.

ДИСКУСИЯ

Структурното ехографско изобразяване на Паркинсонова болест доскоро е имало ограничена роля при диагностицирането на невродегенеративните заболявания. То се разви благодарение на прогреса в развитието на ултразвуковата технология за последните 5 години. Добрата визуализация на SN изисква апарат висок клас с определен брой канали. Доказано е, че ехографската промяна в хиперехогеност се изменя паралелно с интензитета в T2 weighted на ЯМР находка и морфологичните промени на SN (12). Увеличената хиперехогеност някои автори обясняват с увеличеното количество желязо в substantia nigra, процес който се придружава от регенерация на невроните в тази област (6,7). Повишаването на ехогеността на SN може да е индикатор за специфично наравяване на нигростриалната система от различно естество.

83 % от пациентите с ПБ показаха хиперехогенен сигнал на SN, докато само 17% от пациентите с ПБ показаха SN с нормална ехогеност. В групата със здрави лица при трима болни –20% се намери ехогеност близка до тази на изследваните болни. Тази намерена находка може да се приеме за начало на болестта, без да има клинична изява. Публикувани изследвания показват, че болшинството от пациентите с ПБ проявяват умерена към повишена ехогеност на SN в сравнение с контролната група лица на същата възраст (4,6). Получените данни от нашите изследвания са близки до тези в литературата (7).

Тази находка предполага, че ранните промени при ПБ могат да бъдат открити. Това наблюдение води до хипотези, че променената ехогеност на SN може да бъде явен белег за ПБ, която може да бъде установена с транскраниално ултразвуково изследване. За разлика от СТ и MRI, измененията на substantia nigra при ПБ могат да бъдат открити чрез ТДС в ранни етапи и проследени във времето. Транскраниалното изследване не беше възможно да се проведе при болни, които нямаха темпорален прозорец. Оценката на нигростриалната система е важна при болести като: Паркинсонова болест, тумори с локализация в тази област. Тя би могла да помогне за клиничната диференцираност между идиопатичната Паркинсонова болест и типичните Паркинсонови синдроми. Често е трудна диференциалната диагноза между мултисистемна атрофия и прогресивна супрануклеарна парализа, особено в начален стадий на заболяването.

Използването на ехографското изследване за оценка на нигростриалната система при болни с Паркинсонова болест има редица предимства:

1. Възможност за многократна повтораемост
2. Сравнително ниска себестойност в сравнение с КТ или ЯМР
3. Висока степен на достоверност
4. Безвредност на използваната методика
5. Възможност за ранна диагностика

ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиев Г, Миланов И, Чипилски А. Актуални проблеми на някои екстрапирамидни заболявания. 1996, АС ООД
2. Шотеков П. Ултразвукова диагноза на съдовете на мозъка и крайниците. Лигер прес 1988.
3. Antonini A, Leenders KL, Meier D et al. T2 relaxation time in patients with Parkinson s disease. Neurology 1993;43:686-700
4. Becer G, Seufert J, Bogdahn U et al. Degeneration of substantia nigra in

chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995;45:182-184

5. Berg D, Siefert C, Becer G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J. Neurol* 2001;248:684-689

6. Berg D, Siefert C, Ruprecht-Dorfler P, Becer G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001;56:13

7. Berg D, Becer G, Zeiler B et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999;25:901-904

8. Bogdahn U, Becer G, Winkler J, Greiner K et al. Transcranial color-coded real-time sonography in adults. *Stroke* 1990;21:1680-1688

9. Burn DJ, Mark MH, Plauford ED., et al. Parkinson's disease in twins studied with F18-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992;42:1894-1900

10. Ishikata T, Dhawan V, Kazumata K et al. Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123 beta CIT-FP/SPECT and fluorine -18FDOPA/PET. *J. Nucl Med* 1996;37:1760-1765

11. Federico R, Simone IL, Lucivero V et al. Proton Magnetic Resonance spectroscopy in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. *Mov Disord*

1997;6:903-909

12. Olanow CW. Magnetic resonance imaging in parkinsonism. *Neurol Clin* 1992;10:405-420

Адрес за кореспонденция:

София-1431

ул.Г. Софийски 1

Александровска болница

Неврологична клиника,

Доплерова сонография и вегетология

Д-р Ю. Петрова

Оригинални статии

ЕХОГРАФСКА ОЦЕНКА НА МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Ю. Петрова

Неврологична клиника, Александровска болница

SUMMARY

ECHOGRAPHIC EVALUATION OF BRAIN TUMORS

J. Petrova

Neurological clinic, Alexanders university hospital

The diagnosis of brain tumors is based on the clinical investigation, CT scan, MRI and angiography. The criteria of differentiation of brain tumors by CT or MRI have been wide in use for a long time. The transcranial Doppler sonography (TDS), or the two dimensional (2D) echography is a precise, sensitive and repetitive method of evaluation of the intracranial blood vessel abnormalities. Fifteen healthy subjects, 9 male and 6 female, aged 30 – 54 (mean 46.6) and 10 patients with brain tumors, 6 male and 4 female, aged 35 – 58 (mean 48.4) were investigated. The patients were diagnosed with CT and/or MRI. B mode was used and the tumors were visualized in different layers of the gray scale. The investigation was performed by the classical transcranial method. The echodensity of the tumors varies. The growth of the tumors can be easily followed echographically. The ultrasound investigation of course, cannot differentiate histologically the tumor, but can show the existence or non existence of structural changes in the brain tissue. The use of echographic investigation for evaluation of brain tumor has some advantages – the possibility of many repetitive investigations, the low cost in comparison with CT and MRI and its harmlessness.

Key words: Ultrasound, brain tumors, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

Диагностиката на мозъчните тумори се основава на компютърната томография, магнитния резонанс и ангиографията. Критерии за диференциация на мозъчните тумори чрез КТ или МРИ са публикувани отдавна и са навлезли в рутинната практика. Транскраниалната Доплер сонография (двудименсионалната ехография – 2D) е точен, чувствителен и повторяем метод за оценка на интракраниална съдова патология. Изследвани са 15 клинически здрави лица на средна възраст 46.6 г (30-54), от тях 9 мъже и 6 жени. Изследвани са и 10 болни с мозъчни тумори, на средна възраст 48.4 г (35-58), от тях 6 мъже и 4 жени. Пациентите са диагностицирани предварително с без контраст с КТ и/или ЯМР. За ехографското изследване се използваше В mode и туморите се изобразяваха в различни нива на сивата скала в зависи-

мост от хистологичния строеж. Изследването се провежда по класическата транскраниална методика. Ехоплътноста на мозъчните тумори варира. Нарастването на туморите може да се проследи ехографски лесно. Ултразвуково изследване не може да диференцира хистологично тумора, но може да опише наличието или не на структурни промени в паренхима на главния мозък. Използването на ехографското изследване за оценка на тумори показва редица предимства: възможност за многократно повтаряемост, сравнително ниска себестойност в сравнение с КТ и безвредност на използваната методика.

Ключови думи: ултразвук, мозъчни тумори, диагноза.

Диагностиката на мозъчните тумори се основава на компютърната томография, магнитния резонанс и ангиографията. Критерии за диференциация на мозъчните тумори чрез КТ или МРИ са публикувани отдавна и са навлезли в рутинната практика. Много често контрастното усилване е това, което показва наличието на тумора и неговата характеристика (7,8). Транскраниалната Доплер сонография (двудименсионалната ехография – 2D) е точен, чувствителен и повторяем метод за оценка на интракраниална съдова патология (1,9, 11). Интерпретацията на данните изисква и достатъчно опит за тази техника. В медицинската литература има публикации за ново приложение на тази ултразвукова техника. Това е оценка на мозъчния паренхим през интактен череп (2,3,4,5).

Цел на настоящето изследване е възможността за ултразвукова оценка на промените при болни с мозъчни тумори

МАТЕРИАЛ И МЕТОД НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Ехографското изследване беше проведено с ехограф ATL 3000, HD / Phillips/ с phased-array, 2,0 Mhz трансдюсер. Техниката на инсонация не се различава основно от изследването на интракраниалните съдове (1). Изследвани са 15 клинически здрави лица на средна възраст 46.6 г (30-54), от тях 9 мъже и 6 жени. Изследвани са и 10 болни с мозъчни тумори, на средна възраст 48.4 г (35-58), от тях 6 мъже и 4 жени. Пациентите са диагностицирани предварително с или без контраст с КТ и/или ЯМР.

При един от тях не беше намерен темпорален прозорец и той отпадна от изследването. Използва се В mode и туморите се изобразяваха в различни нива на сивата скала. Изследването се проведе по класическата транскраниална методика. При отделните пациенти се използваха преден, среден и заден темпорален прозорец. Намерената ехографска характеристика на туморите се сравни с тяхната хистологична находка след операцията.

Ехографската характеристика на мозъчните тумори беше класифицирана по следната непараметрична скала:

1. изоехогеност
2. хиперехогеност
3. хипоехогеност
 - а. с хиперехогени петна
 - б. с хиперехогенен ръб
- в. хипоехогенно хало
 - г. с изострен връх
4. недифиниран ръб
5. васкуларизация
6. увеличена площ

РЕЗУЛТАТИ

При един изследваните болни не беше намерен темпорален прозорец и той отпадна от изследването. При останалите 9 болни (90%) се визуализира мозъчния паренхим.

Табл 1. Сравнителна таблица между различните методики при диагностиката на мозъчни тумори

Хистологична характеристика	Ултразвукова характеристика	КТ	МРИ
Глиобластом	болни 4; -3а, 3б, 5	Да	Да
Астроцитом	Болни 1; -1	Да	Да
Менингеом	Болни 3; -2, 3б, 3г	Да	Да
Други тумори	Болни 1; - 4	Не	Да

хим.

При 4 болни (33%) се наблюдаваше перифокален оток, който беше диагностициран чрез КТ. Ехографски не се наблюдаваше променена ехоинтензивност. Това показва, че мозъчния едем не може да се различа при ехографското изследване. Ехоплътността на мозъчните тумори варира. Всички мозъчни тумори се изобразяват като хиперехогени структури заобиколени от изоехогенна околна тъкан. При глиобластомите не се намери корелация между хистологичната находка и ехографското изследване. Неговата характеристика е представена на табл. 1. Ехографското изследване на менингеомите показва и близост до някои от глиобластомите. Ехографски ръбът при менингеомите беше добре диференциран. Ехографската характеристика на менингеомите и другите тумори е показана на табл 1. Развитието на туморите води до тяхното нарастване. Това се изразява в компресия на мозъчния паренхим, изместване на средната линия или нарушения на ликворната циркулация. Нарастването на туморите може да се проследи ехографски лесно.

ОБСЪЖДАНЕ

Изследваните от нас болни с тумори с различна хистологична характеристика бяха диагностицирани предимно с КТ и/или ЯМР. Проведеното Доплерсонографско изследване визуализира всичките тумори. Намерената находка беше описана ехографски и измерена.

Сравнена с КТ и ЯМР като диференциация, че има туморен процес Доплерсонографската картина показва същите резултати. Нашето изследване потвърди, че мозъчния оток се визуализира като изогенен сигнал. Това не дава възможност той да се оцени ехографски. Някои автори предполагат, че наличието на хипоехогенно хало и отчасти характеристиката на ръба дават възможност да се оцени мозъчния оток. Поради малкия брой болни не се направи корелация със стадия на глиобластомите и астроцитомите и наличната хистологична характеристика. Поради различната степен на диференциация те могат да покажат различни ехографски сканове. В медицинската литература проследяването на глиобластомите и астроцитомите преди, по време и следоперативно се приема като уточнена диагностична позиция. (6, 8,10,12).

Използването на ултразвуково изследване не може да диференцира хистологично тумора, но може да опише наличието или не на структурни промени в паренхима на главния мозък.

Използването на ехографското изследване за оценка на тумори показва редица предимства:

1. Възможност за многоратна повтаряемост
 2. Сравнително ниска себестойност в сравнение с КТ или ЯМР
 3. Безвредност на използваната методика
- Използването на трите невроизобразяващи методики – КТ, МЯР и ултразвуково изследване на паренхима на мозъка може да очертае напълно картината на мозъчния тумор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шомеков П. Ултразвукова диагноза на съвовете на мозъка и крайниците. Лигер Прес 1988.
2. Becker G, Krone A, Kouulis D et al. Reability of transcranial colour-coded real-time sonography in assessment of brain tumours: Correlation of ultrasound, computerized tomography and biopsy finding. *Neuroradiology* 1994; 36: 585-590
3. Becker G, Perez J, Krone A et al. Preoperative, and postoperative follow-up in high-grade gliomas: Comparison of transcranial color-coded real-time sonography and computed tomography finding. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21: 1123-1135
4. Becker G, Perez J, Krone A et al. Transcranial color-coded real-time sonography in the evaluation of intracranial neoplasms and arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1992; 3:42-427
5. Behnke,-S; Becker,-G Sonographic imaging of the brain parenchyma. : *Eur-J-Ultrasound*. 2002 16: 73-80
6. Becker,-G; Hofmann,-E; Woydt,-M; Hulsman,-U; Maurer,-M; Lindner,-A; Becker,-T; Krone,-A. Postoperative neuroimaging of high-grade gliomas: comparison of transcranial sonography, magnetic resonance imaging, and computed tomography. *Neurosurgery*. 1999 Mar; 44: 469-77; discussion 477-8
7. Burger PC, Heinz ER, Shibata T et al. Topographic anatomy and CT correlation in the glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1988;68 :698-704
8. Earnest F, Kelly P, Scheithauer B et al. Cerebral astrocytomas: histological correlation of MRI and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology* 1988; 166:823-827
9. Kaps,-M; Seidel,-G; Dorndorf,-W. Aktueller Stand der transkraniallen Farbduplexsonographie beim Erwachsenen.[Current status of transcranial color duplex ultrasound in the adult] *Ultraschall-Med*. 1995 Apr; 16: 50-9
10. McGaham JP, Ellis WG, Budenz RW et al. Brain gliommas: Sonographic characterisation. *Radiology* 1986;159:485-492
11. Meyer,-K; Seidel,-G; Knopp,-U Transcranial sonography of brain tumors in the adult: an in vitro and in vivo study. *J-Neuroimaging*. 2001; 11: 287-92
12. Unsgaard,-G; Gronningsaeter,-A; Ommedal,-S; Nagelhus-Hernes,-T-A Brain operations guided by real-time two-dimensional ultrasound: new possibilities as a result of improved image quality. *Neurosurgery*. 2002;51: 402-11;

Адрес за кореспонденция:

Д-р Ю.Петрова
 София-1431, ул.Г. Софийски 1
 Александровска болница
 Неврологична клиника,
 Доплерова сонография и вегетология

Оригинални статии

ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С МИАСТЕННИ КРИЗИ – НАШИЯТ ОПИТ

Я. Христов, М. Миланова, Ц. Цанкова, Е. Ваврек
Клиника по неврология, МБАЛ "Царица Йоанна"

SUMMARY

INTENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH MYASTHENIC CRISIS- OUR EXPERIENCE

J. Christov, M. Milanova, Z. Zankova, E. Vavrek

Myasthenic crisis, defined as respiratory failure with the need for mechanical ventilation (MV), is a life-threatening condition and is seen in about 15-20% of myasthenia gravis patients. Mortality in myasthenic crisis has declined to approximately 5% in the recent years due to an improvement of intensive care treatment in the intensive care units (ICU). We present our experience in the treatment of myasthenic crisis.

Patients and methods: 24 patients with 29 episodes of myasthenic crisis were included in the study. All patients were intubated, put on MV and a tracheotomy was performed within 24-48 hours. The treatment included anticholinergic drugs, corticosteroids, immunosuppressive drugs, intravenous immunoglobulins (IvIg), plasma exchange, antibiotics, mucolytic therapy, enteral and parenteral feeding.

Results: The included patients were 16 women and 8 men. In 4 patients the crisis was first manifestation of myasthenia gravis and in the rest of the patients the duration of disease before crisis was 3 months to 14 years. The median ICU stay was 55.8 days. Precipitating factors for crisis were: infections (44.8%), changes in therapy (20.7%), operations (10.3%), stress (10.3%) and unknown (13.8%). The MV lasted from 2 to 42 days. The following complications were assessed: atelectasis with pneumonia, pneumonia with pleural exudation, pneumothorax and subcutan emphysema. The combinations of medicaments used were: in 14 cases pyridostigmine and corticosteroids; in 6 cases- pyridostigmine, corticosteroids and azathioprine; in 1 case- pyridostigmine and azathioprine; in 6 cases- pyridostigmine, corticosteroids and IvIg (0.4 mg/kg)- Immunovenin intact; in 1 case- plasma exchange; in 1 case- pyridostigmine only.

The treatment of myasthenic crisis with MV, pyridostigmine and immunomodulating therapies, has significantly improved the outcome from crisis. Our results are similar with the results from other authors and the early tracheotomy did not increase the rate of complications.

Key words: myasthenia gravis, myasthenic crisis, mechanical ventilation, intravenous immunoglobulins, corticosteroids, azathioprine.

РЕЗЮМЕ

Миастенната криза, дефинирана като възникване на дихателна недостатъчност, изискваща механична вентилация (ИБВ), е животно-застрашаващо състояние в хода на миастения гравис, което се наблюдава при 15–20% от пациентите. Смъртността при миастенни кризи е намалена значително в последните години благодарение на подобряване на интензивните грижи в реанимационните отделения. Представяме нашия опит в интензивното лечение на болни с миастенни кризи.

Материал и метод: В изследването бяха включени 24 пациенти с общо 29 миастенни кризи. Всички болни

бяха интубирани оротрахеално и поставени на ИБВ, а до 24-48 час бяха трахеостомирани. Лечението се провеждаше с антихолинестеразни средства, кортикостероиди, имуносупресори, интравенозен имуноглобулин (ИВИг) и плазмазаместване, антибиотици, бронхолитици, ентéralно и парентерално хранене.

Резултати: Включените в проучването пациенти бяха 16 жени и 8 мъже, като при 4 болни миастенната криза беше първа проява на болестта, а при останалите продължителността на заболяването преди кризата беше от 3 месеца до 14 години. Средният престой на пациентите в клиниката беше 55,8 дни. Отключващи събития за развитие на кризите бяха инфекции (44.8%), промяна в терапията (20.7%), операции (10.3%), стрес (10.3%), неизясни (13.8%). Продължителността на ИБВ варираше от 2 до 42 дни. Установихме следните усложнения: ателектаза с пневмония, пневмония с плеврални изливи, пневмоторакс, само пневмония и подкожен емфизем. Лечението се проведе както следва: при 14 случая- Pyridostigmine и кортикостероиди; при 6 случая- Pyridostigmine, кортикостероиди и Azathioprine; 1 случай- Pyridostigmine и Azathioprine; при 6 случая- (успоредно с антихолинестеразното и имуносупресивното лечение) високи дози (0.4 mg/kg) интравенозен Immunovenin intact; при 1 случай- плазмазаместване; при 1 случай- само Pyridostigmine.

Лечението на миастенните кризи с ИБВ, антихолинестеразни и имуномодулиращи средства значително подобрява крайния изход. Нашият опит, който включва ранна трахеотомия, показва резултати сходни с тези от литературата, като не води до повишаване на усложненията.

Ключови думи: миастения гравис, миастенна криза, ИБВ, интравенозни имуноглобулини, кортикостероиди, азатиоприн.

Миастения гравис е аутоимунно заболяване на нервномускулното предаване, което се причинява от антитела насочени срещу ацетилхолиновите рецептори на постсинаптичната мембрана (1, 2, 3, 4, 5, 8). Кризите в хода на болестта могат да бъдат определени като (1) миастенни кризи (бързо прогресираща мускулна слабост, гържаща се на самото заболяване, включваща заплашваща дихателна недостатъчност), (2) холинергични (изразени холинергични симптоми, обикновено гържащи се на свръхупотреба на антихолинергични медикаменти), (3) посттимерктомични кризи (9).

Миастенната криза, която се дефинира като респираторна недостатъчност, изискваща механична вентилация, е животно-застрашаващо състояние, което се наблюдава при 15–20% от пациентите с миастения гравис (3,9). Смъртността при миастенни кризи, от 40% през 1960 е намалена на приблизително на 5% през 1970 година, което го голяма степен се дължи на подобряване на респираторните и интензивните грижи в реанимационните отделения (4,6).

Представяме нашия опит в интензивното лечение на болни с миастенни кризи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В изследването са включени 24 пациенти с общо 29 миастенни кризи, лекувани в интензивното отделение на Клиника по Неврология на МБАЛ "Царица Йоанна" за шестгодишен период (1997 – 2004 година). Източник на информация беше История на заболяването на всеки пациент.

Диагнозата миастения гравис е поставена клинично и подкрепена от параклинични изследвания (електромиография, доказване на антитела към ацетилхолиновите рецептори). При трима болни беше налице и друго аутоимунно заболяване – ревматоиден артрит, тиреоидит и бронхиална астма. При всички пациенти беше извършена компютърна томография (КТ) на медиастинум (преди или след миастенната криза), рентгенография на белия гроб. Серологични изследвания за доказване на антитела срещу ацетилхолинови рецептори бяха направени при 15 болни.

При всички пациенти беше записан пол, възраст, продължителност на заболяването, съпътстващи заболявания, продължителност на изкуствена белодробна вентилация (ИБВ), асоциирани с ИБВ компликации, изход от кризата.

Всички болни бяха интубирани оротрахеално, а до 24-48 час бяха трахеостомирани. При болните беше проведена ИБВ с апарати Drager-Evita. Необходимостта от ИБВ и показанията за интубация бяха определяни клинично по честотата на дишането (над 25/минута), наличие на парадоксално дишане, тахикардия, намален витален капацитет, отсъствие на гълтателен рефлекс, невъзможност за отхрачване на секретите.

В началото се провеждаше Control mode ventilation (CMV) с дихателен обем 10 ml/kg тегло, FiO₂ < 0.5, PEEP 5 cm H₂O. Впоследствие, в хода на лечението се преминаваше на Synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV). В хода на лечението възстановяването на адекватна респирация беше съпроводено с постепенно намаляване на SIMV честотата и нивото на поддържащото налягане и преминаване към интермитентно, впоследствие постоянно спонтанно дишане.

Грижите по поддържане на трахеостомата включваха честа смяна на положението на трахеостомната канюля с оглед профилактиране на усложненията- декубитуси и трахеоезофагеални фистули. Деканюлацията се осъществяваше след възстановяване на гълтателния рефлекс, изваждане на назо-гастралната сонда, консултация с оториноларинголог и контролна фибробронхоскопия.

Храненето на болните беше осъществявано чрез парентерални инфузии на водно-електролитни, аминокиселини и захарни разтвори и чрез назогастрална сонда.

Медикаментозното лечение се провеждаше с антихолинестеразни средства, имуносупресори, имуномодулатори (интравенозен имуноглобулин), антибиотици (цефалоспоринови втора и трета генерация), бронхолитици, протонни инхибитори или H₂ блокери.

РЕЗУЛТАТИ

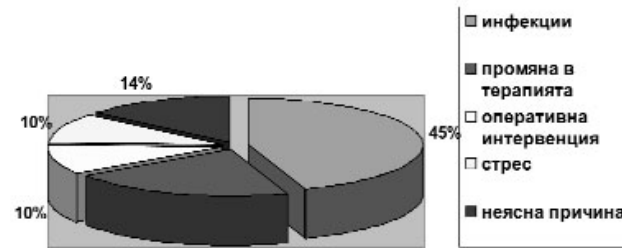
В проучването бяха включени 24 пациенти, 16 жени и 8 мъже, които са приети в клиниката с прояви на миастенна криза. Двадесет болни са постъпили с такава клинична картина еднократно, 3- двукратно и една болна е стационарирана три пъти през различни интервали от време. При постъпването в клиниката трима от болните имаха и изразени холинергични симптоми в резултат от увеличаване на антихолинестеразната тера-

пия като неуспешен опит за овладяване на миастенната слабост. Такива състояния ние определяхме като "сместени" кризи.

При четирима болни миастенната криза съвпаднаше с поставяне на диагнозата миастения гравис. При останалите продължителността на заболяването преди първата криза беше от 3 месеца до 14 години.

Средният престой в клиниката на пациентите беше 55,8 дни.

Като отключващи събития за развитие на кризите бяха установени (Фигура 1):



Фиг.1

1. 13 (44,8%) – инфекции;
2. 6 (20,7%) – неадекватна промяна в терапията (самоволно увеличаване дозировката на антихолинестеразния медикамент; включване на гентамицин; рязка промяна в кортикостероидната терапия);
3. 3 (10,3%) - проведена оперативна интервенция, като при единия от болните се касае за тимектомия проведена без да е постигнато стабилизиране на миастенията;
4. 3 (10,3%) – стресови ситуации;
5. 4 (13,8%) - неизяснена.

Миастенната криза беше доказана по клинични данни – бързо прогресираща генерализирана мускулна слабост, дължаща се на влошаване на хода на самото заболяване. При всички пациенти беше установена булбарна симптоматика, изразена в намален гълтателен и кашличен рефлекс, при 2 болни булбарната слабост беше съпроводена с аспирация на секретите.

При всички болни миастения гравис се потвърди електромиографски. От изследваните 15 болни за антитела срещу ацетилхолиновите рецептори, при 12 болни те бяха доказани, а отсъстваха при 3.

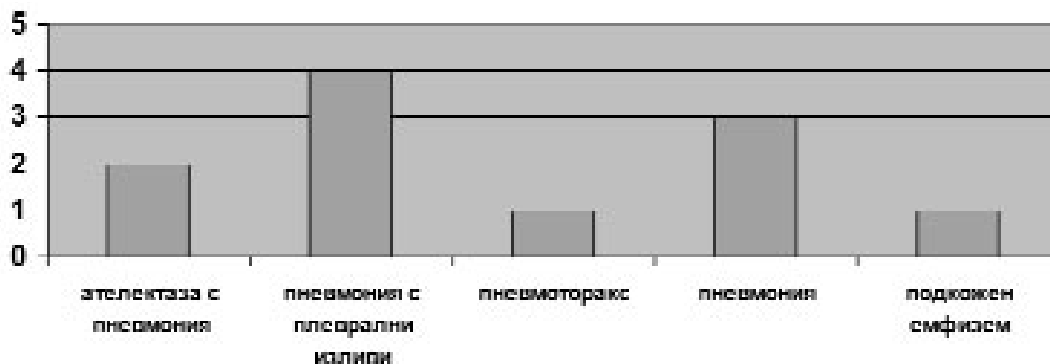
Продължителността на ИБВ варираше от 2 до 42 дни, като средната продължителност беше 8,5 дни. Респираторното лечение се провеждаше по описаните в методи принципи. Като асоциирани усложнения на ИБВ бяха регистрирани (Фигура 2)

1. ателектаза с пневмония в 2 случая;
2. пневмония с плеврални изливи в 4 случая;
3. пневмоторакс – 1 случай;
4. пневмония – 3 случая;
5. подкожен емфизем – 1 случай.

При двама болни, пневмонията е следствие на аспирация, настъпила преди постъпването в клиниката.

Успоредно с ИБВ, при 14 кризи беше приложено лечение с антихолинестеразни средства - Pyridostigmine 60 mg на 6 часа в началото, като в последствие дозата беше индивидуално прецизирана; кортикостероиди – 80-120 mg стартово, с последващо постепенно понижаване на дозата с 10 – 20 mg през две-четири седмици.

При 6 кризи към лечението с Pyridostigmine и кортикостероиди по гореописаната схема, беше прибавен и Azathioprine 2-3 mg/kg тегло.



Фиг.2

Една болна получаваше Pyridostigmine и Azathioprine, поради противопоказания за лечение с кортикостероиди.

При 6 кризи успоредно с антихолинестеразното и имunosupресивното лечение като имуномодулираща терапия беше включен интравенозен Immunovenin intact в доза 0.4g/kg тежко в пет последователни дни.

При 1 болна беше извършено плазмозаместване - 4 сесии 2 седмици преди кризата. Лечението продължи с антихолинестеразни средства, кортикостероиди и Azathioprine.

Само при 1 болна беше проведено лечение единствено с антихолинестеразни средства, поради противопоказания за провеждане на терапия с кортикостероиди и Azathioprine.

При тримата болни с изразени холинергични симптоми антихолинестеразната терапия беше преустановена за 24 часа от поставянето им на ИБВ.

При болните третиранни с антихолинестеразни средства и кортикостероиди средната продължителност на ИБВ е 9.9 дни, а при болните с интравенозен Immunovenin intact - 7.0 дни.

Изходът от миастенната криза беше благоприятен при 28 и фатален при 1 случай (3.5%). В последния случай се касаеше за тежко соматично увредена болна.

ОБСЪЖДАНЕ

Дихателната недостатъчност, която се развива при миастенна криза е абсолютна индикация за ИБВ. Основните механизми, които водят до това животно-застрашаващо състояние са два (3): обща мускулна слабост, ангажираща и дихателната мускулатура, която води до нарушаване на дихателните движения, хиповентилация и отслабване на откашлянето и на второ място – орофарингеална слабост, която може да доведе до аспирация на секретите. Тези нарушения се развиват много бързо. Непрекъснато наблюдение на болните, ранната интубация и ИБВ са условията, които гарантират благоприятен изход от миастенната криза.

По данни на различни автори миастенните кризи се наблюдават най-често до втората година от началото на заболяването (1,3). Нашето проучване показва, че 20 пациенти (83,3%) имат история на миастенията от 3 месеца до 5 години.

Нашите данни подкрепят резултатите на други автори (1,2,3,4), че най-честите отключващи фактори за миастенни кризи са инфекции, следвани от неадекватни промени в терапията, проведена оперативна интервенция и стресови ситуации. При сравнително малък брой от случаите ние не открихме директна причина, довела до миастенна криза.

Повечето пациенти с миастенни кризи нямат предхождащо сериозно заболяване на белия дроб, което озна-

чава, че провеждането на ИБВ при тях е относително лесно. Такива болни толерират голям дихателен обем без усложнения (2). Трябва да се има предвид, че при такива болни най-сериозният проблем е обилната секреция във въздухоносните пътища, провокирана от антихолинестеразните средства и възможността от аспирация и/или развитие на ателектази (5).

Нашите резултати по отношение на усложненията, настъпили в хода на ИБВ са сравними с литературните (4,5,7). Развитието на пневмония с плеврални изливи или ателектази се наблюдаваха при по-продължителна белодробна вентилация. Болните бяха третиранни с антибиотици, като при всички имаше добър отговор на антибиотичната терапия.

Благодарение на ранната трахеостомия и доброто поддържане на трахеостомите, при нито един болна не сме наблюдавали усложнения след деканюларането, което осъществявахме след възстановяване на мускулната сила, гълтателния рефлекс и задължително след консултация с оториноларинголог.

Ние потвърждаваме мнението на повечето автори (5,9), че прилагането на имуномодулираща терапия с имуновенин дава съществени предимства по отношение на бързината на излизане от миастенната криза. При лечение с антихолинестеразни средства и имunosupресори, средният престой на респиратор също е сравнително нисък.

Смъртността в изследваната от нас група е 3.5%, като причината за фатален изход при нашата болна до голяма степен беше обусловена от тежките съпътстващи заболявания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миастенните кризи често съпътстват хода на миастенията гравис, като при повече от 50% от случаите съществува анамнеза за предхождаща инфекция или неадекватна промяна в терапията. Терапевтичният комплекс при миастенните кризи включва ИБВ, антихолинестеразно и имуномодулиращо лечение в условията на интензивни грижи и реанимация. Това е единствено правилният подход, с който значимо се снижава смъртността от кризите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стаменова П. Миастения. "Спешна неврология" 1990 Изд. Медицина и физкултура; стр. 174.
2. Стаменова П. Дихателни нарушения – реанимация и интензивно лечение. "Интензивно лечение и реанимация в неврологията" Медицина и физкултура 1983 год.
3. Adams R D , Victor MV , Ropper AH . In: Principles of Neurology, Sixth Edition 1997 ; pg. 1459 – 1487.
4. Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, et al. Intensive Respiratory Care in patients with myasthenic crisis. Neurol India 2002; 50: 348–351.
5. Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis, crisis and death. Ann NY Acad Sci 1981;377:670–677.
6. Mayer SA. Intensive care of myasthenic patient. Neurology 1998;16:391–417.
7. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al: Myasthenic crisis: clinical feature mortality, complication, and risk factors for prolonged intubation. Neurology 1997;

48:1253–1260.

8. Varelas PN, Chuna HC, Natterman J, et al. Ventilatory care in myasthenia gravis crisis: assessing the baseline adverse event rate. Crit Care Med 2002 Dec; 30(12): 2002 – 8.

9. Wijdicks EF. Myasthenic Crisis. Neurosurgical Intensive Care Unit St. Marys Hospital Mayo Clinic and Foundation Rochester, Minnesota, 2004.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Я. Христов

Клиника по неврология, МБАЛ "Царица Йоанна"

София, 1257, ул "Бяло море" 8

Тел. 9432-571

Оригинални статии

ПЕРИОДИЧНИ ДВИЖЕНИЯ В КРАЙНИЦИТЕ ПРИ БОЛНИ С ИНСОМНИЯ, ТРЕВОЖНОСТ И ДЕПРЕСИЯ

М. Миланова, М. Радева

Катедра по неврология, Медицински факултет- София, МБАЛ "Ц.Йоанна", Клиника по неврология

SUMMARY

PERIODIC LIMB MOVEMENTS IN PATIENTS WITH INSOMNIA, ANXIETY AND DEPRESSION

M. Milanova, M. Radeva

Rates of chronic insomnia worldwide are approximately 10-13% in the general population and psychiatric disorders are diagnosed in about 80% of these patients. The existence of common etiological and pathogenetic mechanisms of insomnia, depression and anxiety is suspected. Some studies have shown that chronic insomnia increases the risk for development of major depressive episode and phobias. If the sleep disease is considered as the cause for psychic impairment, we could expect increased prevalence of primary sleep disorders in psychically ill patients, which was not confirmed in the literature.

Patients and methods: We analyzed the data from 40 patients with chronic insomnia, anxiety and depression. In all patients history of insomnia (The Pittsburgh Sleep Quality Index=PSQI), co-morbid diseases (including anxiety and depression), intake of medicaments and demographical data, were recorded. Also standard overnight polysomnography (PSG) using CATEEM (Computer Aided Topographical Electroencephalometry, MediSyst GmbH, Germany) system was performed in all patients. Automatic analysis included the following parameters: sleep efficacy, sleep onset latency, total sleep time, sleep stages as percent of the total sleep time and maximal power in beta1, beta2 and delta EEG frequency bands. All polysomnographies were checked manually in order to find out the existence of periodic limb movements during sleep (PLMS).

Results: The mean age of the patients included in the analysis was 47±14 years (24 women and 16 men). The following mean sleep stage percentages were obtained from the automatic analysis of the PSG in the whole group: sleep stage 1- 17%±11%, sleep stage 2- 18%±8%, sleep stage 3- 17%±11%, sleep stage 4- 5%±5%, REM- 10%±3%, movements- 8%±4%, wake- 24%±15%. The mean sleep efficacy was 65%±14%. The following sleep diseases were found out in the manual analysis of the PSG's: PLMS in 15 patients (37.5%), sleep apnea in 3 patients (7.5%), sleep disordered breathing during REM sleep in 12 patients (30%), combined pathology (sleep apnea and PLMS) in 2 patients (5%), sleep state misperception in 4 patients (10%). PSQI was best determined by anxiety severity ($p=0.008$) and the presence of higher maximal power in the beta2 frequency band during sleep ($p=0.008$). In the PLMS group statistically higher age, prevalence of male, decreased sleep efficacy and increased level of anxiety were found.

We find out a higher prevalence of some co-morbid diseases (arterial hypertension, headache) and primary sleep disorders (PLMS) in our patients with insomnia and mental dis-

eases. The high prevalence of PLMS has great importance from a practical point of view. PSG should be more often performed in patients with chronic insomnia and mental complaints in order to make the diagnosis of other sleep disorders and to start the appropriate specific treatment.

Key words: insomnia, anxiety, depression, PLMS, polysomnography.

РЕЗЮМЕ

Честотата на хроничната инсомния възлиза на около 10-13% от населението, а при близо 80% от болните се диагностицират и психични заболявания. Това предполага наличие на общи етиологични и патогенетични фактори при инсомния, тревожност и депресия. Някои проучвания показват, че ако е налице хронична инсомния, рискът за развитие на депресивен епизод и фобийни разстройства нараства. Ако се приеме, че нарушението на съня е причина за развитие на психично заболяване, трябва да се очаква повишена честота на първичните сънни разстройства при психично болните, което не се доказва на практика.

Пациенти и методи: Контингентът за анализ включва 40 болни с оплаквания от хронична инсомния, тревожност и депресия. При всички болни бяха регистрирани анамнестични данни за инсомнията (Питсбъргския индекс за качеството на съня), наличие на придружаващи заболявания (включително тревожност и депресия), прием на медикаменти и демографски показатели. При всички болни беше проведен полисомнографски запис (ПСГ) по стандартен протокол със система CATEEM (Computer Aided Topographical Electroencephalometry, MediSyst GmbH, Germany). Автоматичният анализ включваше следните параметри: ефективност на съня, латенция на заспиване, общо време сън, стадии на съня в процент от общото време сън и максимална мощност за бета1, бета2 и делта ЕЕГ честотните спектри. Всички ПСГ записи бяха прегледани ръчно за наличие на периодични движения в крайниците по време на сън (ПДКС).

Резултати: В общия анализ бяха включени 24 жени и 16 мъже, на средна възраст 47±14 години. Автоматичният анализ на полисомнограмите на цялата група показа следните средни стадии на съня: 1-ви стадий - 17%±11%, 2-ри стадий - 18%±8%, 3-ти стадий - 17%±11%, 4-ти стадий - 5%±5%, REM- 10%±3%, движения - 8%±4%, будно състояние - 24%±15%. Средната ефективност на съня беше 65%±14%. При ръчния анализ установихме наличието на следните заболявания на съня: ПДКС при 15 болни (37.5%), сънна апнея при 3 болни (7.5%), нарушения на дихателния ритъм по време на парадоксалния сън при 12 болни (30%), комбинирана пато-

логия – сънна апнея и ПДКС при 2 болни (5%), неправилна оценка на съня при 4 болни (10%). ПИКС се определяше в най-голяма степен от тежестта на депресията ($p=0.008$) и наличието на по-голяма максимална сила в бета2-честотния спектър по време на сън ($p=0.008$). В групата с ПДКС установихме статистически по-висока възраст, повече пациенти от мъжки пол, намалена ефективност на съня и общо време сън, както и повишен степен на тревожност.

При изследваните от нас пациенти с инсомния и психични оплаквания се установи по-висока честота на някои съпътстващи заболявания (артериална хипертония, главоболие) и първични заболявания на съня (ПДКС), като последното е от голямо практическо значение. Необходимо е да се разширят показанията за полисомнографско изследване на болни с хронична инсомния и психични оплаквания, тъй като е вероятно да се установи и друга патология на съня, която подлежи на специфично лечение.

Ключови думи: инсомния, тревожност, депресия, периодични движения в крайниците по време на сън, полисомнография.

Инсомнията, дефинирана като затруднено заспиване или поддържане на съня, е сред най-честите оплаквания в общата популация. Затрудненията при изследване на инсомнията идват от това, че тя се възприема по-често като симптом, а не като първична нозологична единица. Според нейната продължителност, разделяме инсомнията на епизодична (около 1 седмица), краткотрайна (до 1 месец) и хронична (над 1 месец). Като се вземат предвид многобройните епидемиологични проучвания в тази област, честотата на хроничната инсомния възлиза на около 10-13% от населението. В едно проучване с честота на хроничната инсомния 12.7% се установяват следните подгрупи пациенти: 10.3%- инсомнии свързани с психични заболявания, 1.3%- първични инсомнии, 0.5%- инсомнии при вътрешни заболявания, 0.3% - инсомнии при циркуадни нарушения, 0.2%- инсомнии при злоупотреби с алкохол и медикаменти (14), като най-голяма е групата на болните с психични оплаквания и инсомния. Установено е, че около 50% от болните, които се консултират за инсомния в общата практика, имат и психиатрични проблеми (18). Рискът за наличие на депресия е около четири пъти по-голям при болни с инсомния, в сравнение с общата популация (10). Различните видове тревожни разстройства също се срещат с по-голяма честота при пациенти с инсомния (10,11,18). От друга страна съществува и хипотеза, която разглежда инсомнията като рисков фактор за развитието на психични заболявания (5,10), като авторите отчитат, че при наличие на хронична инсомния рискът за развитие на депресивен епизод нараства 40 пъти, а за възникване на фобични разстройства- 25 пъти. Тези данни не са потвърдени от проспективни рандомизирани проучвания и би трябвало да се тълкуват внимателно. Ако се приеме, че нарушението на съня е причина за развитие на психично заболяване, трябва да се очаква повишена честота на първичните сънни разстройства (сънна апнея и периодични движения в крайниците) при психично болните, което не се доказва на практика при болните с депресия например (16). Също и в групата болни със сънна апнея и периодични движения в крайниците по време на сън, не се установява повишена честота на тревожност и депресии (8). За изясняване на възможните връзки между първичните разстройства на съня и психичните нарушения, ние изследвахме група от 40 болни с първоначални оплаквания от инсомния и психични проблеми (тре-

вожност и депресия).

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Контингентът за анализ включва 40 случайно подбрани болни, от общо 160 изследвани, с оплаквания от хронична инсомния, тревожност и депресия (една четвърт от извадката от пациентите включени в проучването от януари 2000 г. до март 2003 г.). При всички болни бяха регистрирани анамнестични данни за характера на инсомнията, наличие на придружаващи заболявания (артериална хипертония, главоболие, други), анамнестични белези за синдром на неспокойните крака (СНК), прием на медикаменти, тютюнопушене и демографски показатели. Регистрираха се и фактори преципитиращи инсомнията като преживян психологически стрес, заболяване и др. При възникване след психологически стрес и хронифициране поради неправилни поведенчески и хигиенни модели, инсомнията беше определена като психофизиологична. Основен параметър за оценка на характера и тежестта на инсомнията беше "Питсбъргския индекс за качеството на съня" (ПИКС)- от 0 точки при липса на инсомния до 18 точки при тежка инсомния (4). В рамките на този индекс се определи и субективната латенция на заспиване и ефективност на съня. При наличие на разлика между субективно определената ефективност на съня и обективно установената с повече от 50%, състоянието беше дефинирано като неправилна оценка на съня (sleep state misperception). Състоянието на тревожност и депресия беше диагностицирано с помощта на "Болничната скала за оценка на тревожност и депресия" (БСТД)- от 0 до 21 точки, като резултат от 8-10 точки се прие за граничен, а над 11 точки за патологичен (22).

При всички болни беше проведен полисомнографски запис (ПСГ) по стандартен протокол със система CATEEM (Computer Aided Topographical Electroencephalometry, MediSyst GmbH, Germany). Регистрирани бяха 17 канала ЕЕГ, ЕМГ в двете подбедрици, ЕОГ, ЕКГ, дихателни усилия и дихателен поток, кислородна сатурация, положение на тялото и др. Анализът на данните от ПСГ беше осъществен автоматично и включваше следните параметри: ефективност на съня (процент на съня от общото време на записа), обективна латенция на заспиване, общо време сън, стадии на съня като процент от общото време сън (1-ви, 2-ри, 3-ти, 4-ти стадий, REM, будно състояние и процент движения) (20). Допълнително в анализа беше разгледана и максималната мощност за следните ЕЕГ честотни спектри: бета1 (12.75-18.5 Hz), бета2 (18.75-35 Hz), делта (1.25-4.5 Hz). Тя беше регистрирана като единична стойност на абсолютната максимална мощност в μV^2 . Всички ПСГ записи бяха прегледани ръчно за наличие на периодични движения в крайниците по време на сън (ПДКС). За ПДКС бяха приети всички серии от минимум 4 последователни периодични движения с интервал от 5 до 90 секунди между отделните движения и продължителност от 0.5 до 5 секунди, при които се регистрира събуждане в ЕЕГ (19). При продължителност в повече от 20% от нощния сън, ПДКС бяха приети за тежки.

По отношение на дихателните характеристики по време на сън беше регистриран Апнея-Хипопнея Индекс (АХИ=брой апнеи и хипопнеи за 1 час). Диагноза сънна апнея беше поставена при наличие на АХИ>15, като минималната продължителност на едно дихателно събитие е 10 секунди (1).

Статистически анализ. Беше изготвена корелационна матрица по отношение на основните изследвани психометрични индекси касаещи тежестта на инсомнията, тревожността и депресията, както и наличието на ПДКС. За равнище на значимост на корелационните коефициенти се прие 5% ($\alpha=0.05$). За сравнение между болните с ПДКС и без ПДКС беше използван t-тест на Стюдънт. Всички данни са представени като средни стойности \pm стандартно отклонение.

РЕЗУЛТАТИ

В общия анализ бяха включени 40 болни – 24 жени и 16 мъже, на средна възраст 47 ± 14 години. Анамнестични данни за тежестта на инсомнията, тревожността и депресията, както и за наличие на други заболявания за цялата група са показани в таблица 1. Автоматичният анализ на полисомнограмите на всички болни показва следните средни стадии на съня: 1-ви стадий – $17\% \pm 11\%$, 2-ри стадий – $18\% \pm 8\%$, 3-ти стадий – $17\% \pm 11\%$, 4-ти стадий – $5\% \pm 5\%$, REM – $10\% \pm 3\%$, движения – $8\% \pm 4\%$, будно състояние – $24\% \pm 15\%$. Средната латенция на заспиване беше 20 ± 25 минути, а средната ефективност на съня $65\% \pm 14\%$. При всички болни беше направена регистрация от 420 минути, а средното общо време на съня беше 304 ± 68 минути. При ръчния и автоматичния анализ установихме наличието на следните заболявания на съня: ПДКС при 15 болни (37.5%) (фигура 1), сънна апнея при 3 болни (7.5%) и нарушения на дишателния ритъм по време на парадоксалния сън при 12 болни (30%). Половината от болните с ПДКС имаха движения в повече от 20% от записа. При 2 болни установихме комбинирана патология – сънна апнея и ПДКС (фигура 2а, 2б). При 55% от болните инсомнията беше определена като психофизиологична според нашата дефиниция. При 4 болни (10%) установихме наличие на неправилна оценка на съня, а при един болен съществуваше предположение за циркадианно нарушение на съня.

Установихме положителна корелация между състоянието на тревожност и депресия, определени според БСТД ($p=0.05$), както и на резултата за тревожност със следните параметри на съня – ефективност на съня ($p=0.035$), 1-ви стадий на съня ($p=0.019$), максимална мощност в бета2-честотния спектър по време на сън ($p=0.032$). Резултатът за депресия (определен с БСТД) корелираше положително с наличие на главоболие в анамнеза, наличие на засилена тревожност, обективната латенция на заспиване ($p=0.013$), максимална мощност в бета2-честотния спектър по време на сън ($p=0.05$), максимална мощност в делта-честотния спектър по време на сън ($p=0.013$) и ПИКС ($p=0.008$).

По отношение на основния параметър определящ тежестта на инсомнията ПИКС не се установи корелация с отделните регистрирани стадии на съня, но се установи, че той се определя в най-голяма степен от тежестта на депресията ($p=0.008$) и наличието на по-голяма максимална мощност в бета2-честотния спектър по време на сън ($p=0.008$).

Установената висока честота на ПДКС при пациенти с инсомния, тревожност и депресия, ни накарва да потвърсим характерни особености на групата болни с ПДКС спрямо тези без ПДКС. Данните от сравнителния анализ са показани в таблица 2.

В групата с ПДКС установихме статистически по-висока възраст, повече пациенти от мъжки пол, намалена ефективност на съня и общо време сън, както и повишена степен на тревожност. Не се установи разлика по

отношение на тежестта на инсомнията и стадиите на съня. Наличието на анамнестични данни за СНК не корелираше добре с наличието на обективно установените в ПСГ периодични движения.

ОБСЪЖДАНЕ

Анамнестичните данни в анализираната от нас група с инсомния и психични оплаквания, показаха висока честота на някои съпътстващи заболявания (артериална хипертония, главоболие, СНК и други болести) и употреба на медикаменти (табл.1). Средният резултат за тежестта на инсомнията за цялата група е 14 точки, което означава, че включените в анализа болни са с преобладаващо тежки инсомнии. По отношение на тревожността и депресията, болните са с умерени по тежест оплаквания. Установените проценти на стадиите на съня отговарят на неспецифичните промени при инсомния – преобладават будното състояние и повърхностните стадии, за сметка на по-дълбоките стадии и парадоксалния сън (23). Значително понижена беше и ефективността на съня.

Установената от нас честота на сънна апнея (7.5%) отговаря на средната за възрастовата група на нашите болни, като оплакванията на пациентите с апнея бяха неспецифични, от неотморяващ сън, а не от повишена сънливост през деня (24). Малко по-висока е честотата на болните с неправилна оценка на съня – 10% спрямо 5% описана в литературата, но това може да се дължи на наличието на допълнителни психични оплаквания при нашите болни (17). При повече от половината болни се установи, че инсомнията е възникнала в следствие на прекаран стрес или неприятни за психиката преживявания и по-късно е хабитуирана.

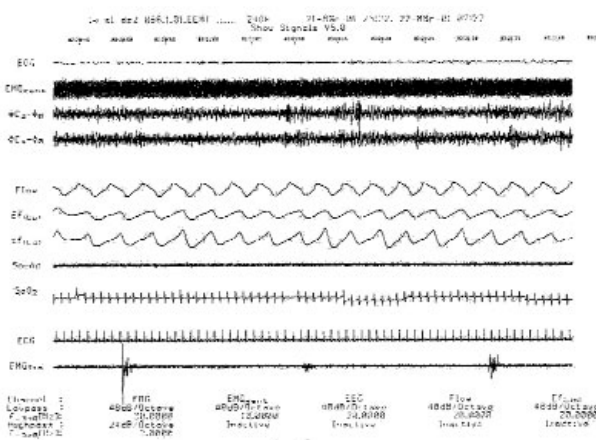
И в тази група болни с инсомния и психични оплаквания потвърдихме, че резултатът за тревожност и депресия корелира положително с максималната мощност в бета2-честотния спектър установена полисомнографски (2). Освен това при пациентите с депресия се доказва повишена честота на оплаквания от засилена тревожност и главоболие. В съответствие с данните от литературата е и корелацията на ПИКС с максималната мощност в бета2-честотния спектър по време на сън (15). Потвърди се липсата на корелация между тежестта на инсомнията (ПИКС) и процентното представяне на стадиите на съня, което говори в полза на

Таблица 1. Анамнестични данни при 40 болни с инсомния, тревожност и депресия.

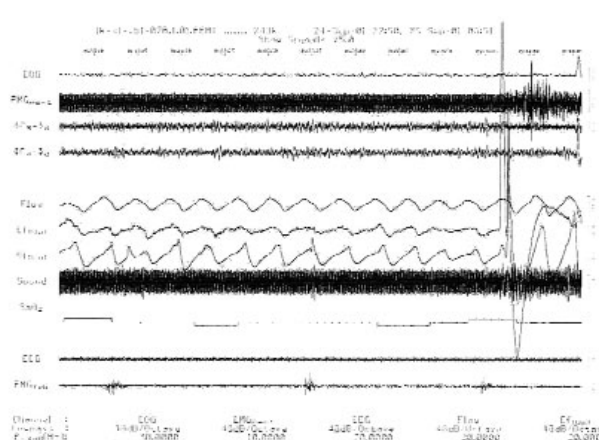
Питсбъргския индекс за качеството на съня (ПИКС)	13.8 \pm 2.9
Болничната скала за оценка на тревожност и депресия (БСТД)-тревожност	13.8 \pm 2.8
Болничната скала за оценка на тревожност и депресия (БСТД)-депресия	11.3 \pm 4.4
Синдром на неспокойните крака (анам.)	8 болни (20%)
Артериална хипертония	13 болни (32.5%)
Главоболие	20 болни (50%)
Други заболявания	15 болни (37.5%)
Тютюнопушене	9 болни (22.5%)
Употреба на медикаменти (несъответстват)	18 болни (45%)

Таблица 2. Анамнестични и полисомнографски данни при болни с ПДКС и без ПДКС

	Болни без ПДКС	Болни с ПДКС	Статистическа значимост
Брой болни	25	15	
Възраст	43±14	53±11	p=0.026
Мъжки пол (брой болни)	7	9	p=0.047
Анамнеза за СНК (брой болни)	6	2	НС
Артериална хипертония (брой болни)	7	6	НС
Главоболуе (брой болни)	15	5	НС
Употреба на медикаменти (брой болни)	10	8	НС
Тревожност- в точки по БСТД	14.4±2.8	12.7±2.5	p=0.058
Депресия- в точки по БСТД	11.6±4.7	10.9±3.9	НС
ПИКС (точки)	13.9±3.1	13.6±2.6	НС
Параметри на съня			
Ефективност на съня (%)	69±13	59±15	P=0.025
Латенция на заспиване (мин.)	20±19	21±33	НС
Общо време сън (мин.)	323±60	273±69	P=0.023
Будно състояние в %	21±13	29±16	НС
1-ви стадий в %	19±10	15±12	НС
2-ри стадий в %	18±8	19±9	НС
3-ти стадий в %	18±9	17±13	НС
4-ти стадий в %	6±6	4±5	НС
РЕМ в %	10±3	9±3	НС
Движения в %	8±4	10±9	НС
Мак.мощност за бета1-честота (μV^2)	8.4±4.3	6.6±4.1	НС
Мак.мощност за бета2-честота (μV^2)	4.7±3.2	4.6±3.2	НС
Мак.мощност за делта-честота (μV^2)	121.4±72	104.3±70	НС



Фигура 1. Периодични движения в крайниците по време на сън (EMGtib) при 68 годишна жена с хронична инсомния (ПИКС=12) и тревожност (БСТД=15).



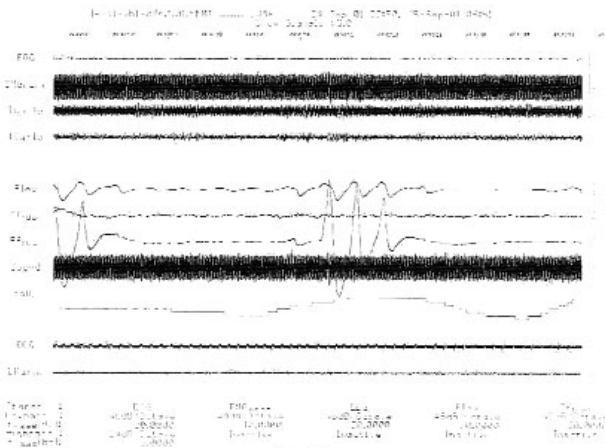
Фигура 2а. Периодични движения в крайниците по време на дълбок сън регистрирани в EMGtib.

неспецифичните промени в архитектурата на съня по отношение на стадияте при хронична инсомния (2,23). Доказа се наличие на корелационна връзка между тежестта на инсомнията и тежестта на депресията, като по-тежките депресивни нарушения водят до по-изразена инсомния и обратно.

ПДКС се установяват при около 5% от общата популация на възраст между 30 и 50 години и при около 17% от болните с инсомния (6,7). Не съществуват сигурни данни, които да свързват наличието на ПДКС с инсомнията, тъй като те се срещат и при лица без оплаквания, както и при други разстройства на съня като сънна апнея и нарколепсия. В нашата група от пациенти с хронична инсомния, тревожност и депресия установих-

ме повишена честота на пациентите с ПДКС- 37.5%. В съответствие с данните от литературата, ПДКС се срещат по-често при мъже и корелираха положително с възрастта на пациентите (6,7,12). Също така при болните с ПДКС регистрирахме статистически по-ниски ефективност и общо време на съня. Пациентите с ПДКС имаха и по-изразена тревожност (според БСТД) спрямо групата без ПДКС (табл.2). Между двете групи болни не се установиха статистически значими разлики по отношение на стадияте на съня и изследваните максимални мощности в ЕЕГ.

Забележителна е периодичността на регистрираните движения по време на сън, което насочва към наличието на техен пейсмейкър в ЦНС. При животни и хора по



Фигура 26. Обструктивна апнея (АХИ=28 на час) с продължителност 20 секунди и десатурация при същия болен (каналы Flow, Ef, SaO₂).

време на кома и нормален сън е забелязана подобна периодичност и по отношение на промените в групи физиологични функции- степен на будност, дишане, кръвно налягане, интравентрикуларно налягане и др.(9). Смята се, че ПДКС възникват в резултат на действието на нормално съществуващ в мозъчния ствол или гръбначния мозък пейсмейкър, който при определени условия се дезинхибира и води до проявяването им (21). Дали тревожността може да бъде такъв дезинхибираещ фактор или двете състояния на повишена тревожност и периодични движения по време на сън се предизвикват от общи патогенетични механизми, не може да бъде изяснено въз основа на нашите резултати. Установената от нас повишена честота на ПДКС при болни с инсомния, тревожност и депресия има обаче голямо практическо значение. От една страна е необходимо да се разширят показанията за полисомнографско изследване на болни с хронична инсомния, особено ако тя е съпроводена с психични оплаквания, тъй като е вероятно да се установи и друга патология на съня. Диагностицирането на ПДКС дава по-широки терапевтични възможности, защото инсомнията в този случай може да се повлияе благоприятно от специфично лечение (лево-допа, допаминови агонисти, магнезиеви препарати и др.)(3). Лечението на инсомнията и депресията с антидепресанти, които могат да засилят ПДКС е нежелателно, тъй като инсомнията може да се влоши.

По литературни данни около 80% от болните с ново-диагностицирана първична инсомния имат в допълнение и психични заболявания (13). Този висок процент предполага наличие на общи етиологични и патогенетични фактори между инсомнията, тревожността и депресията. В подкрепа на това са и нашите ЕЕГ данни, които недвусмислено показват, че тежестта на инсомнията, тревожността и депресията, корелират положително с

максималната мощност в бета2-честотния спектър по време на сън.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланова М. Сънна апнея при остър исхемичен мозъчен инсулт. Мозъчносъдови заболявания 2001;(9)1:9-17.
2. Миланова М, Рагева М, Стайков И, Стаменова П. Корелация между психометричните и електрофизиологичните характеристики на съня при болни с хронична инсомния, тревожност и депресия. Българска Неврология 2004;4(2):95-99.
3. Рагева М, Миланова М, Стаменова П. Синдром на неспокойните крака. Българска Неврология 2004;4(1):11-16.
4. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989;28:193-213.
5. Chang P, Ford D, Mead L, et al. Insomnia in young men and subsequent depression. Am J Epidemiol 1997;146:105-114.
6. Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. Ann Neurol 1980;8:416-421.
7. Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N, et al. Epidemiology of periodic movements during sleep. In: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. Sleep/Wake Disorders. Natural History, Epidemiology and Long Term Evolution. New York, Raven Press;1988:217-229.
8. Dickel MJ, Mosko SS. Morbidity cut-offs for sleep apnea and periodic leg movements in predicting subjective complaints in seniors. Sleep 1990;13:155-166.
9. Evans BM. Periodic activity in cerebral arousal mechanisms- the relationship to sleep and brain damage. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992;83:130-137.
10. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention. JAMA 1989;262:1479-1484.
11. Ganguli M, Reynolds CF, Gilby JE. Prevalence and persistence of sleep complaints in a rural older community sample: the MoVIES project. J Am Geriatr Soc 1996;44:778-784.
12. Montplaisir J, Nicolas A, Godbout R, Walters A. Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder. In: Kryger MH, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. W.B.Saunders Company;2000:742-752.
13. Novell PD, Buysse DJ, Reynolds CF, et al. Clinical factors contributing to the differential diagnosis of primary insomnia and insomnia related to mental disorders. Am J Psychiatr 1997;154:1412-1416.
14. Ohayon MM. Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia: distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders. J Psychiatr Res 1997;31:333-346.
15. Perilis ML, Smith MT, Andrews PJ, et al. Beta/gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. Sleep 2001;24:110-117.
16. Reynolds CF, Coble P, Spiker D, et al. Prevalence of sleep apnea and nocturnal myoclonus in major affective disorders: clinical and polysomnographic findings. J Nerv Ment Dis 1982;170:565-567.
17. Salin PRJ, Raehrs TA, Merlotti LA, et al. Long-term study of the sleep of insomnia patients with sleep state misperception and other insomnia patients. Am J Psychiatr 1992;149:904-908.
18. Schramm E, Hohagen F, Kappler C, et al. Mental comorbidity of chronic insomnia in general practice attenders using DSM-III-R. Acta Psychiatr Scand 1995;91:10-17.
19. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Towards a better definition of the restless legs syndrome. Mov Disord 10:1995:634-642.
20. Todorova A, Hofmann HC, Dimpfel W. A new frequency based automatic sleep analysis - Description of the healthy sleep. Eur J Med Res 1997;2:185-197.
21. Trenkwalder C, Bucher SF, Dertel WA. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome. Muscle Nerv 1996;19:155-162.
22. Zigmond AS, Snarh RP. The Hospital Anxiety and Depression Score. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361-370.
23. Zorick FJ, Walsh JK. Evaluation and Management of Insomnia: an Overview. In: Kryger MH, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. W.B.Saunders Company;2000:615-623.
24. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adult. N Engl J Med 1993;32:1230-1235.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Милена Миланова, главен асистент
Катедра по неврология, Медицински факултет- София
МБАЛ "Ц.Йоанна", Клиника по неврология
София 1257, ул. Бяло море 8
Тел.9432 571

Оригинални статии

ХРОНИЧЕН ПОЛИМИОЗИТ: ИМУНОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ ПРИ БОЛНИ В РЕМИСИЯ

П. Цветанов, Р. Русев, ¹М. Караиванов ²Д. Господинов,

Катедра по неврология и неврохирургия, ¹Катедра по патология, ²Катедра по дерматология и венерология,
Висш Медицински Институт - Плевен

SUMMARY

IMMUNOLOGIC ABNORMALITIES DURING REMISSION OF CHRONIC POLYMYOSITIS

Plamen Tzvetanov, Rossen T. Rousseff, M. Karaivanov, D. Gospodinov

To define when the patient is in remission and accordingly to stop treatment is an important practical issue in polymyositis (PM). The immune genesis of PM points at immunologic parameters as possible criteria for disease activity. We report on the results of repeated (at minimal period of 6 months) investigation of: total T-lymphocyte number, activated T-lymphocytes, T-helper/T-suppressor ratio, total B-lymphocytes, serum concentrations of immunoglobulins, macroglobuline, alpha-antitripsine, C-3 fraction of complement, circulating immune complexes in 12 patients with PM, with long-standing clinical remission. Mean age of patients is 39 (24 - 54), 8 are women. Disease duration ranges between 14 and 88 months (mean 47), duration of remission is between 9 and 27 months (mean 13). EMG and muscle enzymes confirm remission. In 9 patients at least 3 immune parameters are abnormal. This finding is in contrast with the clinical, EMG and biochemical features. We conclude that in some PM patients low-grade, clinically undetectable disease activity continues during remission. However this is not a sufficient reason to begin immunosuppressive/immunomodulating treatment.

Key words: polymyositis - treatment - immunosuppression - immunomodulation

РЕЗЮМЕ

Критериите за постигната ремисия, респективно за прекратяване на лечението при хроничния полимиозит (ПМ) представляват очевиден интерес. Автоимунната генеза на ПМ предполага за тази цел да се използват някои параметри на имунния статус. Ние докладваме резултатите от двукратно (с интервал 6 месеца) проучване на: общия брой на Т-лимфоцити, процент на активирани Т-лимфоцити, съотношение на хелперните и супресорните Т-лимфоцити, общия брой В-лимфоцити, концентрации на серумните имуноглобулини, макроглобулина, а-антитрипсина, С-3 фракцията на комплемента, циркулиращите имунни комплекси при 12 болни от ПМ с категорична клинична ремисия, без данни за активност от ЕМГ и изследването на мускулни ензими. Средната възраст е 39 г (24 - 54), 8 жени, давност на заболяването - 47 месеца (14 - 88), продължителност на ремисията 13 месеца (9 - 27). При 9 болни поне 3 показателя са абнормни, като промяната не може да се отгледат на случайни фактори. Установените промени не корелират с клиничните, ЕМГ и биохимични критерии за активност. Това говори за продължаваща клинично неприявена увреда, но не е основание за подновяване на имunosuppresivното/ имуномодулиращото лечение.

Ключови думи: полимиозит - ремисия - лечение - имуномодуляция - имunosuppresия

Имунни механизми предизвикват появата и повторните обостряния на хроничния полимиозит /ПМ/. Лечението на това заболяване включва имunosuppresия и имуномодуляция. Добре известните странични ефекти и цената на тази терапия правят актуален въпроса за критериите за постигната ремисия при ПМ. Клиничните критерии се основават най-вече на проследяване на мускулната сила в засегнатите групи (7). Електрофизиологичните показатели за обостряне се базират на наличието на спонтанна активност и на някои изменения в параметрите на мускулните акционни потенциали (6). Малко са авторите, които разчитат на нивата на серумните мускулни ензими като критерий за активността на заболяването (2).

Имунната генеза на ПМ предлага още един възможен критерий за проследяване състоянието на пациентите - показателите на клетъчния и хуморалния имунитет. Техните промени биха могли да предшествуват обостряне или да отразят субклиничната активност на ангажираните имунни механизми. Именно тази възможност изследваме в представената работа.

КОНТИНГЕНТИ И МЕТОДИ

Изследвахме 12 болни с хроничен ПМ (8 жени) на средна възраст 39 (24-54). Средната продължителност на заболяването е 47 месеца (14-88), на ремисията - 13 месеца (9-27). Болните не получават имunosuppresори най-малко от 9 месеца преди началото на изследването (повечето от 12 месеца). Никой не страда от груги заболявания, които могат да променят имунния статус. Всички случаи са биопсично верифицирани. Ремисията е установена клинично - при периодичните клинични прегледи (3-6 месеца), провеждани с участие на поне един от авторите, не се долавя прогресия на съществуващата симптоматика или поява на нова. Не отбелязахме и значими промени в нивата на серумните мускулни ензими (КФК, АЛАТ, АСАТ, ЛДХ, ХБДХ) проследени в 6 месечен интервал. Електрофизиологично - провежданата веднъж на 6 месеца излена електромиография отговаря на хронифициране на процеса (изчезване на спонтанната активност, нарастване на продължителността и амплитудата на акционните потенциали, редуциране на повишения в началото рекрутмънт).

Пет груги пациенти с хроничен ПМ, първоначално обхванати в изследването, бяха изключени от него поради появата на клинично обостряне, придружено от съответните параклинични промени.

Изследваните имунологични параметри включват: процентни количества на Т-лимфоцитите по цитоадхерентни методики; процент на тоталните Т-розеткообразуващи лимфоцити по Wuybran; процент на активирани (ранни) Е-розеткообразуващи клетки по Fudenberg; теофилин-чувствителни и теофилин-резистентни Т-лимфоцити по Shore et al; В-лимфоцити по Giuliano et al; концентрации на серумните имуноглобулини, макроглобулина, а-антитрипсина, С-3 фракция на комплемента по

Таблица 1. ЦИК (двукратно проследени, норма: 0,095 - 0,16)

Пациент												
Нива на ЦИК	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1-ва проба	0,94	1,06	1,02	0,56	0,92	0,67	0,72	0,95	0,72	0,85	1,01	0,75
2-ра проба	0,46	0,90	0,87	0,49	0,77	0,43	0,80	0,65	0,50	0,75	1,11	1,05

Таблица 2. С3-фракция на комплемента (норма: 0,8 - 1,5)

Пациент												
Нива на С-3 фракция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1-ва проба	0,83	0,66	0,96	0,94	1,1	0,72	1,1	0,75	0,72	0,65	1,2	0,77
2-ра проба	0,67	0,72	0,72	0,94	0,85	0,88	0,98	0,85	0,59	0,75	1,1	0,8

Таблица 3. Процентни нива на лимфоцитните субпопулации

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
T-тотални	42%	59%	46%	46%	40%	45%	49%	43%	45%	50%	44%	51%
T-активни	17%	22%	15%	16%	13%	16%	20%	18%	16%	16%	21%	17%
T-хелпери	15%	34%	17%	16%	15%	22%	21%	23%	22%	22%	23%	15%
T-супресори	25%	22%	24%	26%	26%	18%	25%	19%	18%	18%	19%	25%
B-лимфоцити	14%	19%	15%	19%	20%	18%	15%	17%	16%	16%	17%	19%

Таблица 4. Серумни концентрации на имуноглобулини IgG, IgA, IgM

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
IgG	15,48	13,18	11,86	13,64	12,48	20,16	10,08	10,05	13,50	11,75	13,62	13,05
	12,48	13,08	10,06	15,26	11,88	18,96	9,62	9,75	15,20	10,05	15,20	12,75
IgA	2,26	1,48	2,14	2,02	1,94	2,24	2,18	2,15	1,45	2,26	2,20	2,02
	1,62	1,44	2,00	2,42	1,98	1,88	2,44	2,00	1,40	2,30	2,25	2,42
IgM	1,46	1,32	1,40	1,48	1,22	1,99	1,18	1,30	1,45	1,20	1,95	1,40
	1,10	1,26	1,22	1,61	0,99	1,41	0,88	1,20	1,60	0,90	1,45	1,25

Maуer; циркулиращи имунни комплекси по Haskova.

Изброените показатели са изследвани двукратно в интервал от 6 месеца.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от проведените изследвания представяме в Таблицы 1-4. Установяват се понижени процентни нива на тоталните и активните T-лимфоцити, като съотношението между хелперните и супресорните T-лимфоцити е променено за сметка на намаления брой на T-хелперите. Подобна констелация говори за потискане на клетъчния имунитет, чиято причина остава неизяснена. Тези промени не могат да се свържат с провежданото стероидно лечение поради големия интервал от преустановяването му.

Установихме значително повишени нива на циркулиращите имунни комплекси (средно 5 пъти над нормата на лабораторията). С това повишение кореспондират снижените нива на С3 фракцията на комплемента, която вероятно се включва в състава на циркулиращите имунни комплекси.

Острофазовите белтъци (алфа-антитрипсин и макроглобулин) са в границите на нормата и остават непроменени при динамичното проследяване.

Прави впечатление завишеното ниво на IgG при всички пациенти при непроменени нива на IgA и IgM, което корелира с установената гама-тип диспротеинемия на рутинната хартиена електронограма.

ОБСЪЖДАНЕ

Ограниченият брой болни, относително краткият период на проследяване, както и неспецифичният характер на изследваните имунни параметри не ни позволяват да правим обобщаващи изводи. Определянето на серумните нива на леките миозинови вериги (MLC 1) от скелетните мускули (5), анти-хистицил-tRNA синтетаза (anti-Jo-1), както и анти-56kDa антитяло (1) се считат за специфични показатели, отразяващи активността на ПМ. Въпреки тяхната специфичност, при 15-35% от болните с ПМ тези показатели остават непроменени (1, 4). Освен това проследяването им не е общодостъпно. Затова ние се спряхме на някои по-разпространени, по-евтини и достъпни методи за изследване на имунитета. Установените понижени процентни нива на общите, активните и хелперните T-лимфоцити могат да се дължат на миграцията им във възпалената мускулна тъкан, но могат и да отразяват потискане на клетъчния имунитет, което корелира с клиничната ремисия. В потвърждение на това са и повишените нива на IgG при непроменени нива на IgA, IgM, острофазови белтъци у всички пациенти. Интерес поражда повишеното ниво на ЦИК (средно 5 пъти над нормата на лабораторията), което може би говори за важната им патогенетична роля.

При болни от ПМ с категорични клинични, електродиагностични и биохимични данни за ремисия ние намираме категорични отклонения в някои неспецифични показатели на имунния статус. Интерпретацията на тези промени е противоречива. От една страна, може да мислим за активност на процеса (повишени нива на

ЦИК, предполагаема миграция на хелперни лимфоцити във възпалителните огнища). От друга, при липса на данни за мускулен разпад от останалите изследвания, в съчетание с ниското процентно ниво на хелперни Т-лимфоцити, можем да предполагаем трайна имunosupресия с неясен произход, която е в основата и на наблюдаваната ремисия. И в двата случая намерените отклонения не са показание за промени в лечението.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bakimer, R., Sperling R. Myositis diagnosis - the importance of serology. *Isr J Med Sci*, 1994, 30, 917-919.
2. Behan, W.M.H. The inflammatory process in polymyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987, 50, 1468-1474.
3. Bunch, T.W. The therapy of polymyositis. *Mt Sinai J Med*, 1988, 55, 483-486.

4. Henriksson, K.G., Lindvall, B. Polymyositis and dermatomyositis in 1990 - diagnosis, treatment and prognosis. *Prog Neurobiol*, 1990, 35, 181-193.
5. Mader, R., Nicol P.D., Turley J.J. Inflammatory myopathy - early diagnosis and management by serum myosin light chains measurements. *Isr J Med Sci*, 1994, 30, 902-904.
6. Trojaborg, W. Quantitative EMG in polymyositis. *Muscle Nerve*, 1991, 14, 293-303.
7. Wilce, C.M., Karni, Y. The measurement of muscle strength in patients with peripheral neuromuscular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983, 46, 1006-1013.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Пламен Цветанов Георгиев,
ВМИ-Плевен, МБАЛ-Плевен ЕАД,
Катедра по Неврология, Втора Неврологична клиника,
ул. Георги Кочев 8А, Плевен 5800

Описание на клинични случаи ДЕМЕНЦИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРАЩ ПОЛИХОНДРИТ

Петрова В., Ванева С., Григорова О., Трайков Л., Шотекоев П.

Клиника по Неврология, Медицински Университет, УМБАЛ "Александровска" - София

SUMMARY

DEMENTIA IN RELAPSING POLYCHONDRITIS

V. Petrova, S. Vaneva, O. Grigорова, L. Traykov,
P. Shotekov

Relapsing polychondritis is a rare disease of the connective tissue. It is suggested to be an autoimmune disorder. It is characterized by an episodic and destructive inflammation, involving the cartilaginous and other connective tissues of the ears, nose, larynx, trachea, eyes, joints and kidneys. About 30% of the cases develop vasculitis of blood vessels of various size. The involvement of the CNS vessels causes neurological impairment that includes cognitive deficit, sometimes even dementia.

We present a 42-years old patient with relapsing polychondritis and associated cerebral vasculitis. The disease initiated with relapsing fever and inflammation of the ears, followed by memory impairment and behaviour disturbances. The neurological findings are dominated by cognitive deficit (MMSE=25). Neuropsychological evaluation revealed moderate amnesia and disexecutive syndrome. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed hyperintense in T2 lesions, mostly in the deep white matter and the basal ganglia, as well as slight dilatation of the ventricles. There was also pleocytosis up to $70 \cdot 10^6$ and proteinuria up to 0.81 g/l in cerebro-spinal fluid (CSF). The patient was treated with methylprednisolon, galantamin, nootropics and vitamins. The MRI scans follow up showed decrease in size of the hyperintense lesions in the deep white matter. The CSF got back to normal. Neuropsychological follow up revealed an improvement of cognitive functions (MMSE=26), especially in orientation, attention and executive feedback self-service.

In conclusion, the presented case is a rare form of dementia as a result of cerebral vasculitis in the course of relapsing polychondritis. It lays an emphasis on the necessity of detailed neuropsychological evaluation of patients with autoimmune disorders that affect the connective tissues. The life prognosis is improved to a great extent by early pathogenetical treatment.

Key words: relapsing polychondritis, vasculitis, dementia, treatment.

РЕЗЮМЕ

Рецидивиращият полихондрит е рядко системно заболяване на съединителната тъкан с предполагаемо автоимунна етиопатогенеза. Характеризира се с периодично обостряне на възпалителен процес в хрущялните тъкани на ушите, носа, ларинкса, трахеята, очите, ставите и бъбреците, което води до тяхната деструкция. В около 30% от случаите се развива васкулит с поражение на различни по калибър съдове. При ангажиране на съдове в ЦНС, неврологичната симптоматика включва когнитивен дефицит, достигащ в редки случаи до деменция.

Представя се случай на рецидивиращ полихондрит със съпътстващ мозъчен васкулит при пациент на 42 години. Заболяването дебютира с рецидивиращ субфебрилитет с възпаление на двете ушни миди, с последващи паметови нарушения, промени в характера и поведението. Неврологичният статус е доминиран от когнитивен дефицит (MMSE=25). Невропсихологичното изследване установява умерен по тежест амнестичен и дисекзекутивен синдром. Проведените МРТ изследвания на главен мозък демонстрират хиперинтенсни в T2 лезии, предимно паравентрикулярно и субкортикално, в дълбокото бяло мозъчно вещество и базалните ганглии, както и лека по степен вътрешна хидроцефалия. Изследването на ликвор показва левкоцити до $70 \cdot 10^6$ и белтък до 0.81 g/l. Проведе се лечение с метилпреднизолон, галантамин, ноотропни и витамини. От контролните МРТ изследвания се установява редуция на хиперинтенсните в T2 огнища в дълбокото бяло мозъчно вещество. Установява се нормализиране на ликворната находка. Невропсихологично изследване отбелязва леко подобрение в когнитивното функциониране (MMSE=26). Клинично се отчита значително подобрение в ориентацията и възможностите за самообслужване.

В заключение, представяме рядка форма на съдова деменция в резултат от мозъчен васкулит при полихондрит. Този случай подчертава необходимостта от подробно невропсихологично изследване при пациенти с ав-

тоимунно заболяване на съединителната тъкан. Ранното започване на патогенетично лечение подобрява прогнозата при тези болни.

Ключови думи: рецидивиращ полихондрит, васкулит, деменция, лечение.

ВЪВЕДЕНИЕ

Рецидивиращият полихондрит е рядко системно заболяване на съединителната тъкан с пристъпно-ремисивен ход. Характеризира се с периодично обостряне на възпалителен процес в хрущялните тъкани на ухото, ставите, носа, ларинкса, трахеята, очите, сърдечните клапи, бъбреците и кръвоносните съдове, което води до тяхната деструкция. Честата асоциация на рецидивиращия полихондрит с ревматоиден артрит, системен васкулит, системен лупус еритематозус (СЛЕ) и други заболявания на съединителната тъкан, предполага неговата аутоимунна етиология. Заболяването засяга с еднаква честота двата пола. Началото обикновено е в средна възраст, с пик в четвъртото десетилетие от живота (1, 5, 6).

Най-честа първоначална изява е остра болка, еритем и възпаление на хрущяла на външното ухо (2). В около 30% от случаите се наблюдава васкулит с поражение на различни по калибър съдове. От страна на нервната система се наблюдават невропатии на ЧМН (вторични, шестти, седми и осми ЧМН), главоболие, хемиплегия, атаксия, припадъци, когнитивен дефицит, достигащ в редки случаи до деменция (6).

Диагнозата се поставя клинично, ако с течение на времето при пациента се развият три или повече от следните симптоми: билатерален хондрит на външното ухо, възпалителен полиартрит, назален хондрит, очно възпаление, хондрит на респираторния тракт, слухови или вестибуларни нарушения. Лабораторните показатели, които се изследват, са неспецифични и отразяват хода на възпалителния процес (5).

Все още няма стандартизиран терапевтичен подход. Основни препарати в лечението на рецидивиращия полихондрит са глюкокортикостероидите (2, 5).

Представя се случай на рецидивиращ полихондрит със съпътстващ мозъчен васкулит при пациент с лек по степен дементен синдром.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ

Наблюденият от нас случай е мъж на 42г, който постъпва в неврологична клиника по повод на прогресиращ когнитивен дефицит в съчетание с поведенчески нарушения достигащи до деменция. Оплакванията са с давност около три години преди хоспитализацията. Започнали с рецидивиращо ежемесечно възпаление на двете ушни миди, което отзвучавало спонтанно за около 10-тина дни. Около една година по-късно се появили субфебрилитет, преходно рецидивиращо зачервяване на очите, за което провеждал локално лечение без ефект, и редукция на телесното тегло с около 10-15 кг поради затруднения в самообслужването. Близките забелязали промяна в характера, поведението и мисловната дейност. Пациентът станал депресивен, безинициативен, със забавен говор и ситен тремор на двете ръце. Трудно си спомнял отдалечени събития, не намирал подходящи думи за изразяване. Посочените оплаквания търпели бавна прогресия, до м. януари 2003г., когато остро настъпила дезориентация за време и място. Следват хоспитализации в неврологична, инфекциозна и кожна клиника към МУ Пловдив. От проведените трикратно МРТ на гла-

вен мозък се установяват масивни хиперинтенсни в T2 лезии в дълбокото бяло мозъчно вещество двустранно и ликворно изследване с левкоцити 70.10^6 и белтък 0.67г/л. Установява се наличие на рецидивиращ хондрит, таласемия минор, псориазис вулгарис и алергия към полени. По повод анамнеза за ухапване от кърлеж се обсъжда невроборелиоза. От обективното състояние соматичният статус е без особености. От неврологичния статус се установява квадрипирамиден синдром с болестно оживени сухожилни и надкостни рефлексии, разширени рефлексозонни зони, коремна арефлексия и патологични рефлексии от групата на Росолимо двустранно. Налице е и псевдобулбарен синдром, статичен тремор за горни крайници (D>A) и когнитивен дефицит до степен на деменция (MMSE= 25).

Параклиничните изследвания за кръв и урина са в границата на нормата. Серумни изследвания за HIV, Луес, ехинокок, M. tuberculosis, и B. burgdorferi са отрицателни. Лумбален ликвор - бистър безцветен с нормални клетки, белтъчно клетъчна дисоциация с протеинурехия до 0.81г/л. Данни от електрофореза на ликвор- алфа1 и алфа2 глобулини на горна граница на нормата, от бета 2 до гама пост зоната увеличени глобулини. В гама пост зоната съмнение за формиране на фракция, разположена на тясна основа. Изследване на ликвор за бактерии, M. tuberculosis, B. burgdorferi показва отрицателни резултати. Имунологичен статус в норма. Консултация с невроофтальмолог - хроничен папиледем и данни за ретиноваскулит. Невропсихологично изследване: умерен по тежест амнестичен и дисекзекутивен синдром. МРТ на главен мозък при постъпването не отчита динамика в находката в количествен и качествен аспект по отношение изобразенията от проведените трикратно МРТ изследвания преди хоспитализацията. Персистиращи промените в бялото мозъчно вещество на двете голямомозъчни хемисфери, разположени предимно паравентрикуларно и субкортикално. Лезиите са хиперинтенсни в T2, РД и особено отчетливи в T2/ флеар и базалните ядра (таламус и стриопалидарна система). Налице са лезии и в корпус калозум, лека дилатация на мозъчните вентрикули и корона атрофия.

Изследването на биопсичен материал от кожа за CADASIL е отрицателен.

С оглед резултатите от проведените изследвания, МРТ находката и клиничната картина с доминиращ когнитивен дефицит се прие като най-вероятна диагноза-та мозъчен васкулит при рецидивиращ полихондрит. Проведе се лечение с кортикостероиди и галантамин. От проведеното два месеца по-късно контролно МРТ изследване се установи значителна редукция на хиперинтенсните в T2 лезии в дълбокото бяло мозъчно вещество. Установи се нормализиране на ликворната находка. Невропсихологичното изследване отбеляза леко подобрене в когнитивното функциониране (MMSE=26). Клинично се отбеляза съществена динамика в състоянието на пациента със значително подобрене в ориентацията и възможностите за справяне с ежедневните дейности.

ОБСЪЖДАНЕ

Представеният случай е рядка форма на деменция в резултат от васкулит при рецидивиращ полихондрит, с изолирано засягане на централна нервна система. Според приетите международни критерии при пациента се откриват три от необходимите за приемане на диагнозата симптома - рецидивиращ хондрит на ушните миди, ретиноваскулит и васкулит на ЦНС (5). От проведе-

ното лечение с кортикостероиди и галантамин (1) се отчита значително подобрене на МРТ находката и когнитивния дефицит.

Резултатите от невропсихологичното изследване логично могат да се интерпретират във връзка с патоанатомичните лезии наблюдавани при този болен. МРТ изследването сочи лезии предимно в перивентрикуларното и дълбоко бяло мозъчно вещество. Широко е прието становището, че паметовите функции се поддържат от множествени невронни системи с доминиращото участие на медиалните темпорални структури (4). Нарушенията в епизодичната памет обаче, отразяващи по-изразен дефицит в свободното припомняне, отколкото в разпознаването, често се свързват с фронтно-субкортикални лезии (3).

Резултатите за дефицит в свободното припомняне са в съчетание със значимо нарушение при тестовете за оценка на езекутивни функции. Тези данни имат съществен теоретичен принос, подчертавайки сходството между характеристиката на когнитивния дефицит при описания болен с мозъчен васкулит и тази на болни с фронтно-субкортикални лезии. Известно е, че префронталната кора е свързана както с реализирането на езекутивните функции, така и с интенцията за свободно припомняне. Познавайки обаче многобройните взаимовръзки на челния дял с теленцефални (асоциативни), лимбични (хипокампо-амигдаларни) и подкорови структури, твърде вероятно е явленията на дизконекция на челния дял, дължащи се на демиелинизация и/или аксонална лезия на дългите асоциативни влакна, да са отговорни за нарушенията в езекутивните и паметовите функции (8). Тази хипотеза намери частично потвърждение в някои проучвания (7), показващи ясно изразен дизекзекутивен и амнестичен синдром при заболявания свързани с дифузни мозъчни увреди без наличие на МРТ данни за лезии в челния дял и хипокампо-амигдаларния комплекс. Резултатите от настоящото проучване, показващи дефицит в паметовите и езекутивни функции при болни с лезии в бялото мозъчно вещество в резултат на мозъчен васкулит, представляват допълнителен

аргумент в полза на тази хипотеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, проучването показва, че когнитивният профил при мозъчен васкулит в резултат на рецидивиращ полихондрит, включва нарушение в свободното припомняне, както и дефицит в абстрактното мислене, концептуализацията, конкурентното манипулиране на информация и флексибилността на мисловните процеси, които отразяват различни аспекти на езекутивните функции и се свързват със синдрома на фронтно-субкортикални лезии. Настоящите резултати биха могли да имат особено значение за допълнителна оценка на съвременните терапевтични стратегии при тези болни. В тази връзка интерес би представлявало лонгитудиналното проследяване на когнитивния дефицит при тези болни след лечение с кортикостероиди и галантамин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asadi, A. K. Relapsing polychondritis. *Dermatol. Online J.*, 9, 2003, 4, 3.
2. Cattel, C., Antonelli Incalzi, R., Dijusto, F., Manna, R., Caronin, P. Case report: a swollen and red ear. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 51, 2003, 1, 138-139.
3. Cummings, J.L. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1995, 769, 1-13.
4. Haxby, J.V. Medial temporal lobe imaging. *Nature*, 1996, 380, 669-670.
5. Letko, E., Zafirakis, P., Baltatzis, S., Voudouri, A., Livir Rallatos, C., Foster, C. S. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin. Arthritis. Rheum.*, 31, 2002, 6, 384-395.
6. Michet, C. J. Vasculitis and relapsing polychondritis. *Rheum. Dis. Clin.*, 1990, 16, 441-444.
7. Traykov, L., Baudic, S., Thibaudet, MC, Rigaud, AS, Smagghe, A, Boller, F. Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002, 14, 5, 26-32.
8. Tranel D., Anderson S.W., Benton A. Development of the concept of "executivefunction" and its relationship to the frontal lobes. *The frontal lobes. Computational modelling and neuropsychology.* Amsterdam, Elsevier. 1994, 125-149.

Адрес за кореспонденция:

д-р В. Петрова

Медицински Университет, МБАЛ "Александровска"

гр.София, бул. "Георги Софийски" №1

Клиника по неврология,

e-mail: vg_petrova@abv.bg

Уважаеми колеги,
От 18 до 20 ноември 2004 г. в гр. Пловдив,
хотел Тримонциум - Принцес ще се проведе

КВАЛИФИКАЦИОНЕН КУРС ПО НЕВРОЛОГИЯ

Курсът се организира от Европейската федерация на неврологичните дружества съвместно с Българското дружество по неврология.

Основни теми на Курса са:
Невроизобразяващи методи в неврологията
Епилепсия
Паркинсонизъм

Лекциите ще бъдат представени
от водещи европейски невролози.

Такса за правоучастие: 100 лв.

Таксата включва: 2 нощувки, обеда и кафе-паузи, програма и кратко съдържание на лекциите.

За справки:

Компания за международни конгреси, 1606 София, ул. Ами Буе № 8, тел. 953 4147, 954 5547, факс 953 4148, e-mail: cic@cic-psy.com

Уважаеми колеги,

От 8 до 11 септември 2005 г. в НДК, София ще се проведе

IX НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ

Конгресът се организира
от Българското дружество по неврология.

Организационният комитет на Конгреса е в състав:

Председател: проф. г-р П. Стаменова

Зам. председатели: проф. г-р Ив. Миланов
и проф. г-р П. Шотеков

Научен секретар: доц. г-р И. Велчева

Финансов секретар: доц. г-р М. Даскалов

Организационен секретар: доц. г-р Н. Никоевски

Основни теми на конгреса са:

МОЗЪЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ДВИГАТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ

ЕПИЛЕПСИЯ

За повече информация:

Компания за международни конгреси ООД-СІС Ltd.

Тел. 02/ 953 4147, 954 5547; 851 1698; Факс 953 41 48

Ул. Ами Буе №8, София 1606

e-mail: cic@cic-pco.com

www.cic-pco.com

Професор академик **ГЕОРГИ СТОЯНОВ УЗУНОВ**

(11.10.1904 – 05.06.1971)

По повод на 100 години от рождението му



На 11 октомври тази година се навършват 100 години от рождението на професор академик Георги Стоянов Узунов. Изминалите 33 години от неговата кончина са наситени от дълбоки социално-икономически и културно-мирогледни промени в нашата страна. Днес, от дистанцията на времето е необходима съвременна оценка на неговата личност и богатото му творчество. Биографските и библиографските му данни са отразени в редица публикации. Упоменаваме само някои от тях. Те, по мое мнение, го представят в най-общи черти като личност и творец: 1. Г. Узунов. Избрани трудове. Под редакцията на С. Божинев, Е. Ацев, Ив. Георгиев, А. Мавлов и Ив. Темков. С. изд. БАН, 1979, 467 стр.; 2. Пълнен списък на трудовете – в книгата на Н. Килимов и Н. Магжарова: Георги Узунов. Библиография. Под редакцията на К. Заимов, С., изд. БАН, 1978; 3. Н. Килимов: Допълнителни данни към библиографското наследство на академик Георги Узунов. Неврология, психиатрия и неврохирургия. 1988, 27, 4, 69-72.

Делото и творчеството на Георги Узунов, както показват изминалите десетилетия, в редица насоки се откроява с непреходния си характер. То се възражда неоспоримо в съвременната сграда на българската неврология и психиатрия. Остава като съкровище, което ще обогатява и бъдещето и развитие.

Академик Георги Узунов посвети дарованието и живота си изцяло в служба на здравето на човека и неговото извисяване, на усъвършенстване на социалната му среда. Със синовна обич и преклонение пред професионалния труд на своя баща – Стоян Стоев Узунов (1880 - 1957), медицински фелдшер, Георги Узунов избира за професионално поприще медицината. Още юноша е пламенен трибун в движението за трезвеност. От първите години на професионалната си дейност придобива широка популярност като отзивчив и опитен лекар. Откроява се като един от ръководителите на създадената от д-р Рачо Ангелов профопозиционна група „Обществен лекар“. Тя твърдо прокламира, че над всякакви лични и обществени интереси трябва да стои върховната цел – общественото здравеопазване (1930).

За изграждането и утвърждаването му като високо компетентен, водещ невролог и психиатър допринасяха: вещината, с която събираше анамнестичните данни; обстойния соматичен статус с неотменния гърбен стетоскоп за сърцето и белите дробове; неврологичния и психиатричен статус, при снемането на които бе едновременно и доброжелателен,

прегразполагащ събеседник и загълбочен изследовател.

Професор Георги Узунов отделяше голямо внимание и на хигиенно-профилактичните проблеми в психиатрията. Особени заслуги в това отношение той има за определяне насоките и организацията на психиатричната помощ и преди всичко на психо-неврологичните диспансери. Мнозина са тези, които пазят непосредствените впечатления от това, с каква апостолска всеотдайност той обикаляше страната и на място стимулираше положителните тенденции в разностранната дейност на психиатричните и неврологични заведения.

Георги Узунов бе психиатър и невролог от най-висока класа и това допринасяше и за успеха в неговата педагогична дейност. Той бе истински талантлив преподавател. Притежаваше дар слово и жива, проникновена мисъл на превъзходен оратор. В лекциите проф. Г. Узунов влагаше цялата си душа, върховия си опит на клиницист и учен. Обучението и възпитанието за него бяха неделаими.

Неговата педагогична дейност продължаваше и по време на клиничните визитации и конференции. Загълбочените разбори, които правеше по повод на конкретно заболяване, много често стигаха до обобщения с висока теоретична стойност. Една от големите заслуги на проф. Г. Узунов е, че успя да подготви значителен брой способни преподавателски кадри, които с успех провеждаха учебна работа в цялата страна.

Академик Г. Узунов бе не само голям клиницист – лекар и преподавател. Още като млад асистент и просектор в Института по хистология и ембриология на Медицинския факултет при Софийския университет, със своите проучвания върху виталните ответявания и върху метаболизма на липидите в мозъка и в белия гроб той се издвоява като перспективен изследовател. И впоследствие, преминавайки на клинична работа той винаги успява да се издигне от частните въпроси на диагностиката и терапията на нервните и душевни заболявания до големи теоретични обобщения, които именно му донесоха признанието на изтъкнат български учен.

В своите проучвания върху екзогенята в психиатрията, изградени преди всичко въз основа на клинични наблюдения, той търси да разкрие в крайна сметка основните механизми на реагиране на нервната система при абнормни външни въздействия. При това той не се задоволява с пасивно наблюдение и описание на външните болестни прояви, а се стреми винаги, когато това е възможно, чрез целенасочено вмешателство в болестния процес да получи по-точ-

ни данни за нуждите на своите проучвания. Това проличава още в първия му фундаментален труд върху атебриновите психози. Цялата поредица от научни публикации (самостоятелни и в сътрудничество с други автори) върху интоксикациите на нервната система има значителен приносен характер преди всичко с това, че са доловени важни закономерности в реагирането на нервната система под абнормното въздействие на едно или друго невротропно вещество. Тази насока на изследване е залегнала и в трудовете на академик Г. Узунов върху енцефалитите и черепно-мозъчните травми. Резултатите от тези проучвания му позволиха да изгради своя оригинална теория за относителната специфичност на патологичните прояви в зависимост от особеностите на патологичния фактор.

Значителен интерес представляват и научните изследвания на академик Г. Узунов, имащи непосредствено отношение към локализацията на мозъчните функции. Въз основа на своите системни проучвания върху органични мозъчни заболявания (детската постиктерична енцефалопатия, травмените енцефалопатии, алкохолните енцефалопатии, прогресиращия хиперкинетичен паненцефалит, епилепсията и др.) той разработи важни патоморфологични и патофизиологични аспекти на екстрапирамидните синдроми, на паметовите, емоционалните и волеви разстройства. И в тази поредица от проучвания ясно проличава стремежът да се разкрият основните закономерности в структурната организация и функционалните управления на мозъка не само в патология, но и в норма. Като гържеше за максималното използване на данните от човешката патология, той виждаше и сравнително ограничените възможности на тясно клиничния подход. Сам търсеше и насърчаваше използването на подходящи експериментални методи за изследване върху животни. В това отношение той има несъмнена заслуга и за развитието на експерименталните проучвания върху мозъка у нас. Със собствените си изследвания и с насочването и насърчаването на близките си сътрудници за работа в тази област, акад. Г. Узунов подготвяше създаването у нас на Институт за изучаване на мозъка при БАН. И действително, мечтата на неговия живот се реализира след смъртта му. След няколко години, обаче, институтът бе разформиран. Приемниците му не се оказаха на висотата на учения, общественика и човека Георги Узунов.

Научните постижения на акад. Г. Узунов получиха голямо признание не само у нас, а и далеч зад пределите на нашата страна. Той бе член на Международната медицинска асоциация за изучаване условията на живота и здравето, на Световната федерация по неврология – бе подпредседател на конгресите на тази федерация в Брюксел (1957) и в Рим (1961). Бе чуждестранен член на

АМН на СССР, член на Азърбейджанското научно медицинско дружество на невролозите и психиатрите, почетен член на Всерусийското научно медицинско дружество на невролозите и психиатрите, почетен член на Грузинското научно медицинско дружество на невролозите и психиатрите. Бе член на Световната асоциация по психиатрия, почетен чуждестранен член на Дружеството на френските невролози, член на Медико-психологичното дружество в Париж и др.

Огромна по обем е редакторската работа на Г. Узунов в периодичния медицински печат, в научни сборници и годишни издания. Упоменаваме само сп. „Неврология, психиатрия и неврохирургия“. На него той е главен редактор от създаването му до последния си ден. Изключителната прецизност на главния редактор допринесоха то да бъде едно от най-добрите български медицински списания и най-търсеното от тях в чужбина.

Академик Георги Узунов бе обаятелен човек, дълбоко емоционален, с всеотдайни интереси. Той се бе посветил на светли идеали. В живота търсеше винаги значителното, прекрасното. С какъв възторг се отнасяше към красивото в природата, в човека, в изкуството. Той обичаше да съзерцава чудните картини, които се откриват от нашите планини. В това съзерцание имаше и естетическа наслада и философски размисъл. Близките му чрез него повече виждаха, повече чувстваха. Как умееше да вижда ценното, здравото у обикновените хора. И какво въздействие оказваше върху тях! Селяни, на които бе гостувал, казваха с дълбока скръб за него: „Когато идваше при нас, озаряваше дома ни“. Той бе от малцината, които можеха да се радват от сърце на успехите на другите, както посочва един от учениците му.

Каква нравствена мощ е обладал, че по време, когато е бил в концлагери (1941-1943) е преодолявал мъчителната обстановка и е продължавал разработването на проучванията си върху атебриновите психози. Останалите тетрадки от този период са истински реликви на жизнения му подвиг. От същото време е и едно негово стихотворение, посветено на слънцето – символ на светлината и живота.

Огромното дело на крупния учен и гражданин, обаянието от неговата личност, богатият му, дълбоко осмислен жизнен път ще запазят действената си сила и ще се предават и на идните поколения, за да бъде образец, достоен за подражание.

Д-р Богдана Василева, гм, Проф. Никола Килимов, гмн