

**Абнормно нервно-психическо развитие.
Още за аутизма**

*Доклади от Третата мултифасетна конференция
върху детското развитие, 7-9.4.2017, Пловдив*

Под редакцията на:

**Иван Иванов
Венета Божинова
Владимир Пилософ**

**Пловдив, 2018 г.
Медицински университет – Пловдив**

Абнормно нервно-психическо развитие. Още за аутизма

*Доклади от Третата мултифасетна конференция
върху детското развитие, 7-9.4.2017, Пловдив*

© **Авторски колектив:**

Адил Мохамед Кадъм; Венета Сашова Божинова-Чамова;
Вили Кръстева Стоянова; Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла;
Елена Ангелова Тимова; Иван Венциславов Янков;
Иван Олегович Литвиненко; Иван Стефанов Иванов;
Илияна Христова Пачева; Ина Евгениева Генева;
Катерина Борисова Габерова;
Красимира Панайотова Костадинова-Трифенова;
Маргарита Василева Панова; Николай Тодоров Попов;
Петя Петкова Маркова; Радка Иванова Масалджиева;
Радка Стефанова Тинчева; Ралица Велинова Йорданова;
Съдика Мехти Али; Тихомир Илиев Вълчев;
Фани Костадинова Гълъбова; Христо Йорданов Иванов

© **Под редакцията на:**

Иван Иванов, Венета Божинова и Владимир Пилософ

Рецензент:

проф. Тоньо Шмилев, дм

Предпечат:

Ивелина Димитрова

Корица:

Николай Пейчев

Издателство:

Медицински университет – Пловдив
гр. Пловдив – 4002, бул. „В. Априлов“ 15А; www.mu-plovdiv.bg
Отдел „Учебна и научна документация“
тел. 032/602-490; www.publisher.mu-plovdiv.bg

ISBN 978-619-237-015-2

© **Всички права запазени.** *Нито една част от това издание не може да бъде репродуцирана (по електронен или механичен път) и разпространявана под каквато и да било форма без предварителното писмено разрешение на авторския колектив.*

АВТОРИ

Адил Мохамед Кадъм - лекар, д.м., специалист по педиатрия; Клиника по ендокринология и генетика, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София; Катедра по педиатрия, МФ, Медицински университет – София

Венета Сашова Божинова-Чамова - лекар, професор, д.м., специалист по неврология и детска неврология; началник на Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, София; председател на Българско научно дружество по детска неврология, психиатрия и психология на развитието

Вили Кръстева Стоянова - лекар, професор, д.м., специалист по педиатрия и медицинска генетика; началник на Отделение по медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла - лекар, доцент, д.м., специалист по педиатрия и медицинска генетика; Клиника по ендокринология и генетика, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София; Катедра по педиатрия, МФ, Медицински университет – София

Елена Ангелова Тимова - психолог, магистър по приложна психология; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; МЦ „Юник“, Пловдив

Иван Венциславов Янков - лекар, асистент, д.м., специалист по педиатрия и детска гастроентерология; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет - Пловдив

Иван Олегович Литвиненко - лекар, професор, д.м., специалист по педиатрия и детска неврология; началник на Детска неврологична клиника, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София; ръководител на Катедра по педиатрия, МФ, Медицински университет – София

Иван Стефанов Иванов - лекар, професор, д.м., специалист по педиатрия и детска неврология; началник на Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Илияна Христова Пачева - лекар, доцент, д.м., специалист по педиатрия и детска неврология; началник на Отделение по детска неврология, Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Ина Евгениева Генева - лекар, доцент, д.м., специалист по педиатрия и детска неврология, Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Катерина Борисова Габерова - лекар, специализант по детска неврология; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Красимира Панайотова Костадинова-Трифенова - клиничен психолог, д.м., отдел „Детско и младежко здраве“, Национален център по обществено здраве и анализи, София

Маргарита Василева Панова - лекар, главен асистент, д.м., специалист по педиатрия и детска неврология; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Николай Тодоров Попов - лекар, д.м., специалист по психиатрия; Държавна психиатрична Болница – Пазарджик; Диагностично-терапевтичен кабинет „Спектър“, Пловдив

Петя Петкова Маркова - лекар, специалист по педиатрия и детска нефрология, Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Радка Иванова Масалджиева - психолог, специалист по клинична психология и клинична невропсихология, доцент, д.м., Катедра „Управление на здравните грижи“, ФОЗ, Медицински университет – Пловдив

Радка Стефанова Тинчева - лекар, професор, д.м., специалист по педиатрия и медицинска генетика; Клиника по ендокринология и генетика, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София; Катедра по педиатрия, МФ, Медицински университет – София

Ралица Велинова Йорданова - лекар, асистент, д.м., специалист по детска неврология; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Съдика Мехти Али - лекар, специализант по педиатрия; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Тихомир Илиев Въчев - биолог, главен асистент, д.б.; Катедра по физиология на растенията и молекулярна биология, Пловдивски университет „П. Хилендарски“, Пловдив

Фани Костадинова Гълъбова - лекар, специализант по детска неврология; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Христо Йорданов Иванов - лекар, асистент, д.м., специализант по медицинска генетика; Отделение по медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

ПРЕДГОВОР

Уважаеми читатели,

Предоставяме ви пълен текст на докладите от Третата мултифасетна конференция върху детското развитие, които са посветени на две теми - абнормно нервно-психическо развитие и аутизъм.

В главата за абнормно нервно-психическо развитие (ННР) са представени по съвременен начин най-честите заболявания, водещи до нарушения в ННР. Специално внимание е отделено на ННР при някои по-рядко изучавани в този аспект заболявания като хидроцефалия и болести на бъбреците. Представена е важната роля на неврофизиологичните методи при изследване на деца с нарушено ННР като специална статия е посветена на същността и ролята на късните събитийно-свързани потенциали. Изложени са съвременни данни за мозъчната хемодинамика при критични състояния и значението на мозъчното доплерсонографско изследване. Накрая на тази глава е представен нов съвременен тест за нервно-психическо развитие на пет-годишни деца, апробиран за българската популация.

Втората глава е посветена на аутизма. Разбирането на социалната когниция като елемент на ННР и познанията за нейното развитие имат ключово значение за разбирането на детското поведение и за ранна диагностика на аутизма. Чрез парадигмите за функционални магнитно-резонансни изследвания при аутизъм се представят топичните характеристики на важни мозъчни функции. В специална статия са представени най-новите постановки за патофизиологията на аутизма на молекулярно-генетично ниво. Описани са и клиничните прояви и диагностиката на метаболитни болести, проявяващи се с аутизъм. Отделено е внимание на връзката между нецелиакичната глутенова непоносимост и аутизма, както и на ролята на безглутеновата диета. Важни за работещите с аутисти са препоръките за овладяване на тяхното поведение. Друга полезна информация е тази за националната политика по отношение децата с аутизъм.

Автори на отделните статии са водещи специалисти в страната, опитни специалисти и млади ентузиазирани лекари. Редактори са председателите на Българското научно дружество по детска неврология, психиатрия и психология на развитието - проф. Венета Божинова, и на Българската педиатрична асоциация - проф. Владимир Пилософ.

Настоящата книга е предназначена за педиатри, детски невролози, детски психиатри, общопрактикуващи лекари, психолози, педагози, социални работници, студенти и специализанти, както и други лица, работещи с деца с изоставане в ННР или аутизъм. Информацията в нея има както теоретичен, така и непосредствен практически аспект.

Приятно четене!

проф. Иван Иванов

СЪДЪРЖАНИЕ

Глава 1. АБНОРМНО НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКО РАЗВИТИЕ

1. Клинични синдроми и най-чести заболявания при изоставане в нервно-психичното развитие

Венета Божинова..... 9

2. Нервно-психическо и интелектуално развитие при деца с шънтирана хидроцефалия - литературен обзор и собствени резултати

Маргарита Панова, Катерина Габерова, Иван Иванов..... 35

3. Неврологични и когнитивни нарушения при деца с бъбречни заболявания

Петя Маркова 47

4. Ролята на електромиографията, слуховите и зрителните предизвикани потенциали при изясняване етиологията на изоставането в невро-психическото развитие в ранна детска възраст

Иван Литвиненко 57

5. Събитийно-свързани потенциали и значението им при изучаване на когнитивните процеси

Ина Генева, Фани Гълъбова..... 70

6. Мозъчна хемодинамика и доплер-сонография при критични състояния в ранна детска възраст

Съдика Али, Илияна Пачева, Маргарита Панова, Иван Иванов..... 80

7. Тест за нервно-психическо развитие на петгодишна възраст – пълен и съкратен вариант

Ралица Йорданова, Иван Иванов..... 91

Глава 2. АУТИЗЪМ

8. Структура и развитие на социалната когниция: поглед през постиженията на съвременните невронауки

Иван Иванов, Радка Масалджиева 105

9. Функционални магнитно-резонансни проучвания и техните парадигми при аутизъм

Катерина Габерова..... 126

10. Проучвания върху генната експресия при разстройства от аутистичния спектър	
Христо Иванов, Вили Стоянова, Тихомир Въчев, Николай Попов, Ралица Йорданова, Илияна Пачева, Иван Иванов.....	142
11. Метаболитни болести и аутизъм	
Даниела Авджиева, Адил Кадъм, Радка Тинчева.....	153
12. Нецелиачна глутенова чувствителност и разстройство от аутистичния спектър	
Иван Янков.....	164
13. Методи за овладяване на поведението при аутизъм	
Елена Тимова.....	172
14. Национална политика и практики в системата на здравеопазване в помощ на деца с разстройства от аутистичния спектър	
Красимира Костадинова.....	180

Глава 1.

АБНОРМНО НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКО РАЗВИТИЕ

КЛИНИЧНИ СИНДРОМИ И НАЙ-ЧЕСТИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ИЗОСТАВАНЕ В НЕРВНО-ПСИХИЧНОТО РАЗВИТИЕ

Венета Божина

Изоставането в нервно-психично развитие е свързано с генетични фактори и епигенетични въздействия по време на ембрионалното и ранното детско развитие и може да се раздели на 2 основни типа - **задръжка или регрес**. Задача на лекарите (детски невролози, педиатри и детски психиатри) и психолозите е диагностицирането му, разкриване на причините и повлияването му. При изоставането в нервно-психично развитие (НПР) е възможно **разнообразно съчетание от различни синдроми**: централни паретични синдроми, периферни (вяли) паретични синдроми, церебеларен синдром, епилептични синдроми, вкл. епилептични енцефалопатии, умствена изостаналост, поведенчески отклонения, вкл. аутистично разстройство. Тези синдроми се извяват при различни **неврологични заболявания** като бавно нарастващи тумори на ЦНС, левкодистрофии и левкоенцефалопатии, болести с натрупвания в лизозомите и други метаболитни енцефалопатии, наследствена спастична парапареза (болест на Strumpell), церебеларни дегенерации и **психиатрични заболявания**, основно генерализирано разстройство в развитието. Освен доброто клинично характеризиране с определяне на основните патологични синдроми чрез неврологично, психиатрично и психологично изследване, при децата с ранно изоставане в НПР са необходими високоспециализирани и информативни изследвания за разкриване етиологията и патогенезата му - невроизобразяващи изследвания като компютърна томография (КТ) или магнитно-резонансна томография (МРТ) на главния или гръбначния мозък, генетични и метаболитни изследвания.

А. Вродени мозъчни малформации

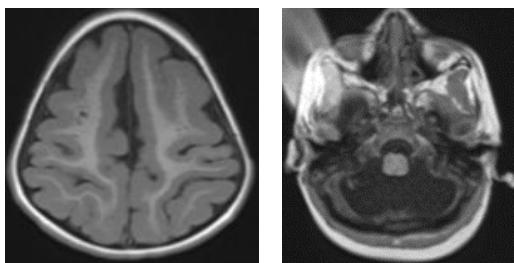
Те се причиняват от *генетични, инфекциозни, химични и физични фактори*. Специално внимание се обръща на *инфекциозните причини*, основно вирусните (Cytomegalovirus, Rubella virus, Herpes simplex virus, Zika virus и др.), порядко - бактериалните (*Treponema pallidum*) и паразитните (*Toxoplasma Gondii*) причинители. Те предизвикват вроден менингоенцефалит с микроцефалия и дефекти в кортикалното развитие, мозъчни калцификати и вродена хидроцефалия в някои случаи [1, 2, 3, 4], микрофталмия, глухота и сърдечни дефекти, хепатоспленомегалия.

Патогенетично е налице прекъсване на нормалното мозъчно развитие поради липса на нормална генна експресия (генетични причини) или преустановяването на функцията на гена при увреждане от инфекции, исхемия и др. Класифицират се според ембрионалния стадий на коровото развитие, когато настъпва увредата, според морфологията, клиниката и генетиката и според причините, нарушаващи невроналната миграция, диференциация и пролиферация.

Лезиите се установяват чрез МРТ. Най-чести са малформациите на кортикалното развитие, които се изявяват с изоставане в НПП, централни парези, терапевтично резистентна епилепсия и умствено изоставане. Характеризират с абнормна структура на мозъчната кора - микроцефалия с редуцирано гирообразуване (микролисенцефалия), лисенцефалии (плоска мозъчна кора от агирия до пахигирия), хетеротопии (перивентрикулна или субкортикална нодуларна или лентовидна), фокални кортикални дисплазии, хемимегаленцефалия, полимикрогирия, шизенцефалии, често съчетани и с мозъчно стволони и малкомозъчни малформации или агенезия на corpus callosum. Актуалната класификация на малформациите на кортикалното развитие, базирана на морфологията, клиниката и генетиката според етапът на нарушеното ембрионално развитие и генетичните фактори, нарушаващи невроналната миграция и диференциация [3] включва:

Група I: Малформации поради абнормна невронална или глиална пролиферация или апоптоза

I.A. Редуцирана пролиферация или увеличена апоптоза (вродени микроцефалии), при които обиколката на главата е с над 2 стандартни отклонения по-малка от възрастовата норма за съответната раса и пол. Установени са множество генни дефекти за микроцефалия, най-често с автозомно-рецесивно предаване, при които има и опростена структура на мозъчната кора или лисенцефалии (*Микролисенцефалия*, синдром на Norman–Roberts (I.7.) (Фиг. 1a [5]), полимикрогирия и хипоплазия на corpus callosum (I.4), опростена мозъчна кора, нодуларни хетеротопия и церебеларна хипоплазия (I.5.) [6].



Фигура 1а. Микролисенцефалия и церебеларна малформация при дете със синдром на Norman–Roberts с тежко изоставане в нервно-психичното развитие и нова рецесивна хомозиготна мутация в *RELN* гена (Chr 7: g.103194106C>T, NM 005045.3:c.5969+1G>A) [5].

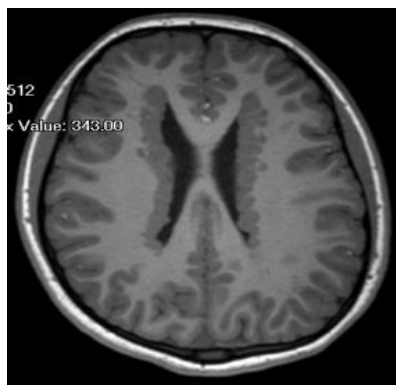
При първичната микроцефалия има увреждане на различни пътища на невrogenезата вследствие дисфункцията на гени: регулация на транскрипцията (MCPH1, CENPJ, CDK5RAP2), регулация на клетъчния цикъл (MCPH1, CENPJ, CDK5RAP2), матурация на центрозоите (CDK5RAP2 и CENPJ), свързване с dynein и центрозоми дуплакации (NDE1), възстановяване на ДНК (MCPH1), прогениторен пролиферативен капацитет (ASPM и STIL), взаимодействие на образуването на митотични вретена (WDR62 и NDE1).

I.V. Увеличена пролиферация или снижена апоптоза (мегаленцефалии) - основно при някои факоматози.

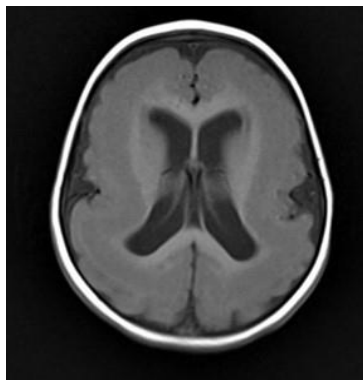
I.C. Абнормна пролиферация, водеща до фокална или дифузна дисплазия. Например, фокалната кортикална дисплазия II тип (**FCDII**) е най-честата мозъчна малформация. Проявява се с клиника на терапевтично резистентни епилепсия с начало в детската възраст [7]. Типична е при туберозната склероза, докато FCDI и FCDIII са обусловени от постисхемични увреди.

Група II: Малформации поради абнормна невронална миграция

II.A. Хетеротопии - перивентрикулни нодуларни (ПНХ) (Фиг. 16) или лентовидни (Фиг. 1в). Дължат се на ранно възникнал миграционен дефект с неизвестна причина или с *автосомно-доминантно предаване* (дупликация в 5p15.1; делеция 6q27; синдром на Williams с del 7q11.23, вкл. *HIP1* и *YWHAG*; делеция в 4p15 или в 5q14.3-q15; агенезия на corpus callosum с делеция 1p36.22-pter) или с *X-свързано предаване* (при мутация в *FLNA* с или без синдром на Ehlers-Danlos, при синдром на X чуплива хромозома). От 7-те наблюдавани от нас пациенти с хетеротопии и епилепсия (фокална или синдром на West) с тежка умствена изостаналост са 30%, с хиперактивно поведение, дефицит внимание и обучителни нарушения са 20% [8]



Фигура 16. Двустранна перивентрикулна хетеротопия при пациент с лека умствена изостаналост и епилепсия [8].

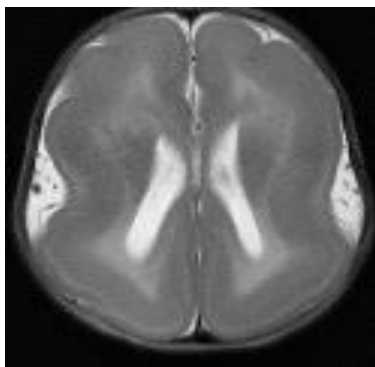


Фигура 1в. Лентовидна двустранна хетеротопия с лисенцефалия при дете с тежка умствена изостаналост [8].

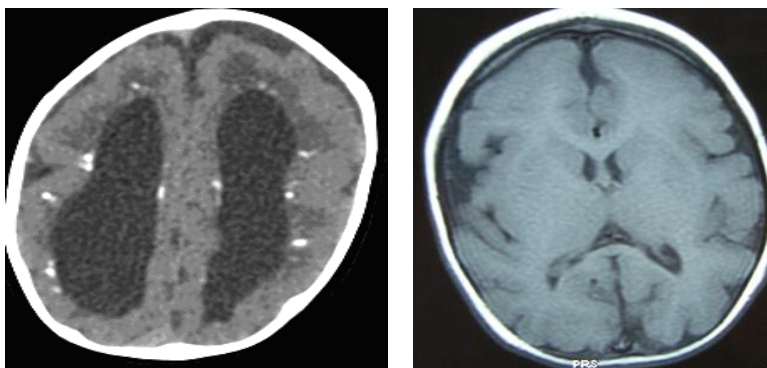
П.В. Лисенцефалии - агирия, пахигирия или субкортикална лентовидна хетеротопия (SBH). В тази група се включва класическата предно преобладаваща дифузна (четирислойна) лисенцефалия (LIS) със SBH (Xq22.3–q23 и 17p13.3), синдромът на Miller-Dieker (класическа LIS с четирислойна кора с делеция в 17p13.3) (**Фиг. 1г.** [9]), както и синдроми с изяснен или неизяснен генетичен дефект и начин на предаване, при които има съчетание на лисенцефалия с малкомозъчни и стволкови хипоплазии и агенезия на corpus callosum: дифузна или задно преобладаваща *лисенцефалия с мозъчно-стволова или церебеларна хипоплазия* с или без агенезия на corpus callosum; лентовидна хетеротопия дълбоко в бялото вещество с или без агенезия на corpus callosum и тънък надлежащ кортекс; задна или дифузна LIS с *церебеларна хипоплазия* или LIS с *TUBA1A* мутация в 12q12-q14; X-свързана LIS (трислойна кора) с агенезия на corpus callosum; темпорално-задна LIS и агенезия на corpus callosum с мутации в *ARX* в Xp 22.13; RELIN-тип LIS; Фронтално преобладаваща лека LIS с тежка хипокамплална и церебеларна хипоплазия с *RELN* мутация в 7q22, синдром на Norman-Roberts (**Фиг. 1** [5]); Фронтално преобладаваща лека LIS с тежка хипокамплална и церебеларна хипоплазия с *VLDLR* мутация в 9p24.

От анализираниите от нас *22 пациента с лисенцефалия* с предна и дифузна агирия/пахигирия са 77.3% (n=17), а с фокална пахигирия - 22.7% (n=5) [10]. При 45.4% (n=10) лисенцефалията е комбинирана с други кортикални дисплазии и аномалии: субкортикална лентовидна или нодуларна хетеротопия при 4 деца; шизенцефалия при 1 и неразвит corpus callosum и vermis cerebelli при 1 и хемимегаленцефалия при 2 деца. Мозъчна атрофия с корова атрофия и вентрикулна дилатация е установена при 59% (n=13). При 37% (n=6) лисенцефалията е причинена от вродена CMV инфекция [10]. Неврологичните прояви са със следната честота: микроцефалия - 50%; централна пареза - 68.5% (с квадрипареза са 54.5%, с долна спастична парапареза - 14%), церебеларен синдром - 27%, умствена изостаналост - 86.4% (лека и умерена - по 14%, с тежка - 45%, с

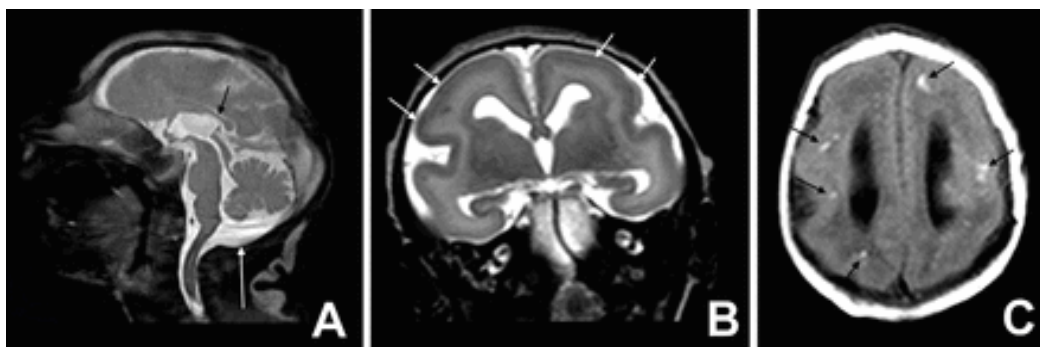
дълбока - 13%). Епилептичен синдром с ранно начало (преди 3 години) е на лице при - 95% (n=21) и включва синдром на West (27%) и епилепсии с фокални и вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи (68%) [10].



Фигура 1г. Лисенцефалия при синдром на Milder-Dieker [9].



Фигура 1д. Цитомегаловирусна инфекция. КТ на главен мозък с двустранна пахигирия и множество перивентрикулни калцификати. МРТ с дифузна двустранна фронтална лисенцефалия [2, 10].



Фигура 1е. Микролисенцефалия при Zika ембриопатия. В МРТ T2: умерена микроцефалия, с плоска и дебела мозъчна кора, хипопластичен corpus callosum, уголемена cisterna magna (A,B); КТ с множество хиперденсни субкортикални калцификати (C). [11]

II.C. Субкортикална хетеротопия и сублобарна дисплазия

II.D. Cobblestone малформации, характерни за вродените мускулни дистрофии - синдром на Walker–Warburg, мускул-око-мозък синдром, вродена мускулна дистрофия с церебеларна хипоплазия;

Група III: малформации, вторични на постмиграционното развитие

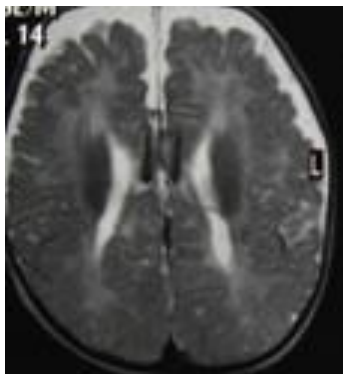
III.A. Малформации с полимикрогирия (ПМГ) (Фиг. 1д.) и шизенцефалия (цепка) или калцификати с различни причини:

Със *съдови или неясни причини* са шизенцефалия; септо-оптична дисплазия с шизенцефалия; **ПМГ с пренатална вирусна инфекция, особено от цитомегаловирус (CMV)**; шизенцефалия с позитивен неонатален CMV тест; дифузна или фокална ПМГ с перивентрикулни калцификати и позитивен неонатален CMV тест; дифузна, фокална или перисилвиева ПМГ с глухота и позитивен неонатален CMV тест; фамилна шизенцефалия с единични едностранни или двустранни цепки; лентовидни калцификати с ПМГ (*псевдо-TORCH*), вкл. с мутации в *OCLN1* в 5q13.2; **двустранна ПМГ** без цепки с неясна причина.

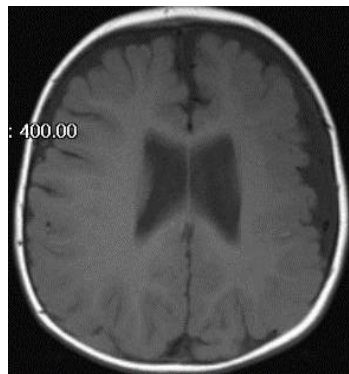
С *автосомно-доминантно предаване* са фронтпариетална ПМГ; ПМГ с агенезия на corpus callosum и забавена миелинизация на предното бедро на capsula interna с *TUBB2B* мутация в 6p25.2; фронтпариетална ПМГ с *TUBB3* мутации в 16q24.3; синдром на Knobloch с *COL18A1* мутация в 21q22.3; аниридия, темпорална ПМГ, липса на предна комисура и пинеална жлеза, *церебеларна хипоплазия* с *PAX6* мутация в 11p13; перисилвиева ПМГ с делеция в 1p36.3 или 22q11.2; синдром на Joubert с ПМГ и *AHI1* мутация в 6q23.3; синдром на Meckel–Gruber с ПМГ и *TMEM216* мутация в 11q12.2; Генерализирана ПМГ, агенезия на corpus callosum и хипоплазия на оптичния нерв с *TUBA8* мутация в 22q11.21; перисилвиева ПМГ, агенезия на corpus callosum, забавена миелинизация на предното бедро на capsula interna и церебеларна вермисна хипоплазия с мутации на *TBR2* в 3p24.1; Warburg микро-синдром с мутация в *RAB3GAP1* в 2q21.3, в *RAB3GAP2* в 1q41 и в *RAB18* в 10p12.1.

С *X-свързано предаване*: перисилвиева ПМГ, роландови припадъци, речева диспраксия със *SRPX2* мутация в Xq22.1; перисилвиева ПМГ, умерена микроцефалия с *NSDHL* мутация в Xq28; перисилвиева ПМГ с в Xq27 locus.

От анализираниите от нас *11 пациенти с полимикрогирия* 7 са с двустранна ПМГ (**Фиг. 1ж**), квадрипареза, умствена изостаналост и симптоматична епилепсия, а 4 са с фокална ПМГ (**Фиг. 1з**), хемипареза и симптоматична фокална епилепсия [12]



Фигура 1ж. Двустранна фронто-париетална полимикрогирия и разширени субарахноидни пространства фронтално у дете със забавено ННР, квадрипареза, атаксия, умствена изостаналост и епилепсия [12].



Фигура 1з. Левостранна фронто-париетална полимикрогирия при хемипаретична ДЦП и делеция 22q11.2 [12].

III.B. Кортикални дизгенезии с вроден метаболитен дефект (невропатологично различни от класическата ПМГ)

III.C. Фокални кортикални дисплазии тип I (FCD I) и тип III (FCDIII), свързани с абнормно постмиграционно развитие и увреждания вследствие на постисхемични и други причини.

III.D. Постмиграционна микроцефалия

Б. Факоматози (неврокутанни синдроми)

При тях са възможни двигателен дефицит, умствено изоставане и терапевтично резистентна епилепсия.

Туберозна склероза комплекс (TSC)

Тя е рядко генетично заболяване с автозомно-доминантно предаване, честота 1 на 6000 - 10000 раждания, мултиорганно засягане на мозъка, сърцето, кожата, бъбреците, белия и черния дроб и склонност към образуване на доброкачествени тумори. Причинява се от мутации в тумор-супресиращите гени *TSC1* (9q34) и *TSC2* (16p13.3), кодиращи протеините hamartin и tuberin, чиито дефицит обуславя дизрегулация на вълтреклетъчния регулатор на клетъчния растеж и метаболизъм (mTOR сигнален път) с абнормен протеинов синтез, клетъчна пролиферация и туморен растеж.

Диагностицирането на туберозната склероза е базирано на комбинация от клинични синдроми с възрастова зависимост на изявата при мултиорганното засягане на организма [13,14] (Таблица 1).

Таблица 1. Клиника и начало на изявите при туберозна склероза комплекс [14]

Клинични прояви, начало на изява	Честота
Дефекти в зъбния емайл – детска възраст	97%-100%
Хипопигментни петна – от раждането	87%-100%
Ангиофиброми – ранна детска възраст	75%-90%
Кортикални дисплазии (тубери) – от раждането	70%-90%
Епилепсия – в кърмаческа възраст и по-късно	60%-90%
Субependимни нодули (SEN) – кърмаческа възраст, прогресивно калциеви отлагания при КТ	70%-90%
Субependимни гигантоклетъчни астроцитомии (SEGA) - детска възраст	5%-20%
Ретинални хамартоми – 1-5 г.	30%-87%
Бъбречни и по-рядко чернодробни ангиомиолиптоми – 5-18 г.	~80%
Унгуални фиброми – 2-ро десетилетие	20%-88%
Сърдечни рабдомиоми – от раждането	47-67%
Кожни лезии тип „конфети“ – до 10 г. възраст	3-58%
Шагреново петно – до 10 г. възраст	~50%
Аутизъм	25-50%
Интелектуален дефицит – от ранна детска възраст	~40%
Белодробни лимфангиолейомиоми (LAM) – 2-3 десетилетие	30-40% от жените
Фиброзни плаки по главата – ранна възраст	20-40%
Ретинни атипични петна	~40%
Бъбречни кисти	~20%
Интраорални фиброми – възрастни	20-69%

Актуализираният консенсус за диагностиката на TSC включва [14]: **А. Генетичен диагностичен критерий** - доказването на патогенни мутации с инактивиране на функциите протеина hamartin или на tuberin прави сигурна диагнозата TSC. **Б. Клиничните критерии** с 11 главни и 6 второстепенни белези. **Главните белези са:** 1. Хипопигментни петна (≥ 3 , поне с 5 мм диаметър);

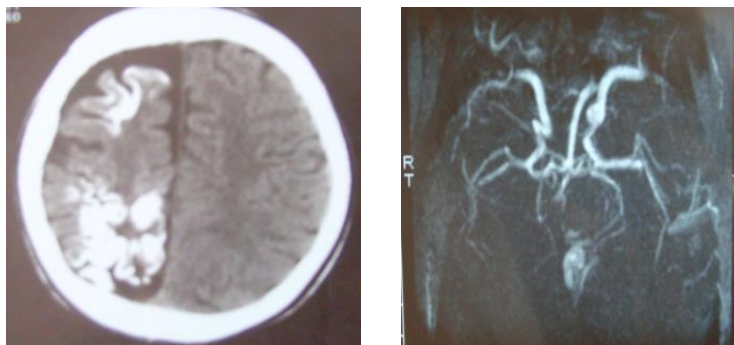
2. Ангиофиброми (≥ 3) или фиброзни плаки в областта на главата; 3. Унгални фиброми (≥ 3); 4. Шагренови петна; 5. Множествени ретинални хамартоми; 6. Кортикални дисплазии (тубери и радиални миграционни линии в бялото мозъчно вещество); 7. Субепендимни нодули (SEN); 8. Субепендимни гигантоклетъчни астроцитомии (SEGA); 9. Сърдечни рабдомиоми; 10. Лимфангиолейо-миоматоза (LAM); 11. Ангиомиолипоми (≥ 2). **Второстепенните белези са:** 1. Кожни лезии като конфети; 2. Дефекти в зъбния емайл (≥ 3); 3. Интраорални фиброми (≥ 2); 4. Ретинални ахромни петна; 5. Множествени бъбречни кисти; 6. Небъбречни хамартоми. **Диагнозата е сигурна** при 2 главни белега или 1 главен и ≥ 2 второстепенни белега. Диагнозата е възможна при 1 главен или ≥ 2 второстепенни белега. Комбинацията само на двата главни белега LAM и ангиомиолипома не се приема без наличие и на други белези.

Таблица 2. Клинични и образни данни при български пациенти с туберозна склероза [13]

Клинични и образни данни	Брой (%)
Кожни промени	39 (100%)
• хипопигментации	▪ 39 (100%)
• лицеви ангиофиброми	▪ 38 (97.4%)
• шагреново петно	▪ 19 (48.7%)
• гингивални фиброми	▪ 3 (7.7%)
• перинухални нодули	▪ 2 (5.1%)
• кожни фиброми	▪ 4 (10.2%)
• епидермалн невуси	▪ 2 (5.1%)
Епилепсия	37 (94.9%)
• Синдром на West	▪ 11 (28.2%)
• Синдром на Lennox-Gastaut	▪ 9 (23.1%)
• Фокални епилептични пристъпи	▪ 17 (43.6%)
Умствена изостаналост	27 (69.2%)
Аутистично поведение	6 (15.4%)
Абнормен КТ на главен мозък	39 (100%)
Абнормности на МРТ:	38 (100%)
• Субепендимни нодули и кортикални дисплазии (тубери)	▪ 38 (100%)
• Субепендимни гигантоклетъчни астроцитомии	▪ 3 (7.7%)
Миокардни рабдомиоми	6 (15.4%)
Бъбречни	4 (10.2%)
• Ангиомиолипоми	▪ 3 (7.7%)
• Поликистоза	▪ 2 (5%)
Фамилност	12 (30.7%)

Синдром на Sturge-Weber

Проявява се с: хемипареза (25-56%); епилептични пристъпи - предимно фокални (72-93%); хемангиоматоза - лицева и лептоменингеална; умствена изостаналост (50-70%); съдово главоболие (44-66%); инсулти (исхемични, транзиторни исхемични атаки, хеморагични; други мозъчно-съдови малформации [15].



Фигура 2. Синдром на Sturge-Weber - атрофия на дясната хемисфера с калцификати на КТ; липса на повърхностни кортикални вени на МР ангиография.

Епидермалният невусен синдром

Изявява се с разнообразни епидермални невуси и аномалии на други органи и системи (очи и/или скелетно-мускулна система), умствено изоставане, епилепсия (с-м на Lennox-Gastaut) и двигателни разстройства [16]

Детска церебрална парализа (ДЦП)

ДЦП е заболяване с голяма социална значимост поради високата честота (болестност - 2 - 2,5/1000 новородени деца), ранната инвалидизация и увреденото качество на живот, дължащо се и на високата честота на съпътстващия интелектуалния дефицит (50%) и на симптоматичната епилепсия (между 15% и 60%) с допълнителен негативен ефект върху когнитивните функции и възможностите за рехабилитация.

ДЦП обединява група **непрогресиращи, остатъчни синдроми с двигателни прояви** (парези, нарушения на мускулния тонус, координацията, промени в позата и неволеви движения), често съчетани с **умствен дефицит, говорни увреждания и симптоматична епилепсия** поради **неразвитие или увреждане на мозъка в пренаталния, перинаталния и постнаталния период** [1,17]. В 1366 публикации за деца с церебрална парализа в Pub med към 2011 г., включително 30 мета-анализа с висока степен на достоверност, се установява **епилепсия** при 25% от пациентите; 50% имат **интелектуален дефицит**; 30% са

с тежък двигателен дефицит и не могат да ходят; 25% са с речеви нарушения; 25% имат поведенчески отклонения; 7% са с аутизъм; 20% с разстройства на съня; 10% са със зрителни нарушения [18]. При болестност от епилепсия в детската възраст между 3 и 6/1000, при ДЦП честотата на симптоматичната епилепсия е многократно по-висока - между 15% и 60% от децата и възрастните [18, 19, 20, 21]. При ДЦП с интелектуален дефицит и обучителни затруднения честотата на епилепсия нараства до 71% [22].

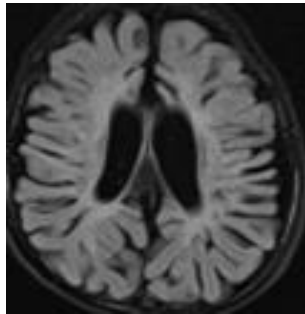
Етиологичните фактори за ДЦП и съпътстващите синдроми (симптоматична епилепсия и интелектуалния дефицит) са общи – абнормно развитие или ранни увреди на мозъчните структури в пре- или перинаталния период, причиняващи и ранната изява и високата честота на симптоматичната епилепсия, вкл. с терапевтична резистентност и умствена изостаналост по-често в случаите с квадрипаретични синдроми. Основна причина са: вродените корови малформации (лисенцефалия, хетеротопии, полимикрогирия, шизенцефалия) в резултат на външни или генетични фактори [3,22], пре-и перинаталните инсулти при тромбофилни състояния [23], перивентрикулната левкомалация [24], съдовите аномалии и хипоксично-исхемична енцефалопатия, вродените и ранни невроинфекции, радиация [1, 25, 26, 27].

Патогенетично *симптоматичната епилепсия с честа терапевтична резистентност* при ДЦП е причинена от вродени или придобити нарушения в баланса между възбудните и инхибиторни процеси поради абнормности в синтеза на глутамат, морфологията и разпределението на инхибиторните неврони и повишена реактивност на дизморфичните неврони към възбудните невротрансмитери глутамат и аспартат. Проучванията на епилепсията при ДЦП включват изучаване на факторите за епилепсия, корелациите между възрастта на изява на епилепсията, вида на епилептичните припадъци и формата на церебралната парализа и прогнозата. Статистически значими рискови фактори за развитие на епилепсия при ДЦП са неонаталните гърчове ($p < 0.001$) и абнормните мозъчни структури, особено мозъчна атрофия ($p < 0.003$) [28]. При децата с ДЦП и епилепсия началото на епилепсията е през първата година в 49.5%, а при 69.2% - до двегодишна възраст [28]. Установена е корелация между перивентрикулната левкомалация у недоносените, спастичната квадрипареза и енцефалопатия с електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES) [24]. Съвременната диагностика на *ДЦП и съпътстващата симптоматичната епилепсия* е свързана с визуализирането на мозъчно-структурните увреждани с чрез *невроизобразяващите* изследвания и на изясняване на вида на епилептичните припадъци чрез видео-ЕЕГ и/или ЕЕГ по време на сън, вкл. за диагностицирането на *ESES* [29, 30].

Интелектуалният дефицит при ДЦП е комплексен, вторичен синдром, основно при вродени малформации като микроцефалия, лисенцефалия, хетеротопии, полимикрогирия, шизенцефалия, агенезии, или постхипоксична атрофия и глиоза, при което мозъчната кора е с абнормна организация и функция [26].

Видове ДЦП и съпътстващи синдроми

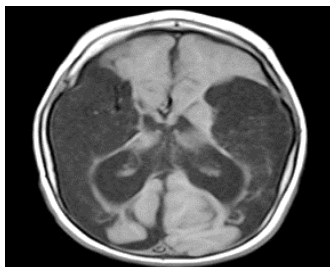
1. ДЦП - спастична квадрипареза (Двойна хемиплегия) (10-20%). Основна причина са дифузните мозъчно-корови малформации (Фиг. 1д); при недоносените новородени - перивентрикулна левкомалация и мултикистичната енцефалопатия (Фиг. 3 а,б), а при доносените - увредите в определени съдови басейни (Фиг. 3в). Характерни неврологични синдроми са: **централна квадрипареза** - спастично повишен тонус, контрактури; **псевдобулбарен**. Възможни са още: **дистални екстрапирамидни хиперкинези (дистонии)**; **забавено ННР** - двигателно, речево; **епилептичен синдром** - синдром на West (Фиг. 3 б,г), енцефалопатия с ESES (Фиг. 3д) или фокална епилепсия; **интелектуален дефицит**. Висок процент от болните са инвалидизирани и необучаеми.



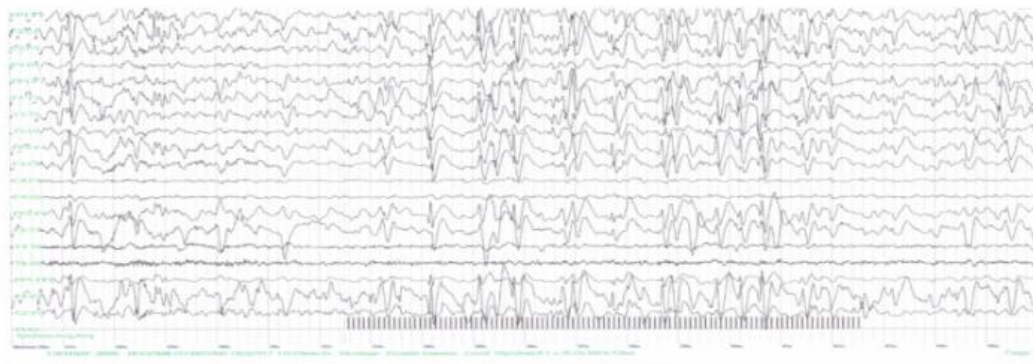
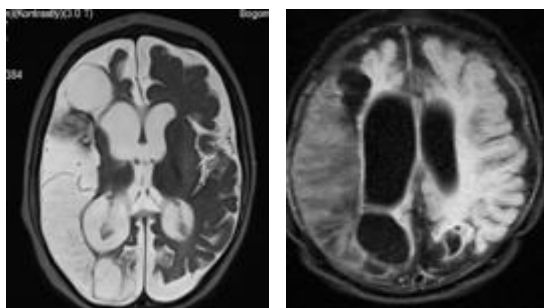
Фигура 3а. МРТ на мозък на дете с ДЦП - спастична квадрипареза, перивентрикулна левкомалация, мозъчна атрофия.



Фигура 3б. МРТ на мозък и ЕЕГ на дете с ДЦП - спастична квадрипареза, мултикистична енцефалопатия, синдром на West (асиметрични епилептични спазми и фокални пристъпи) [25].



Фигура 3в. МРТ на мозък на дете с ДЦП - квадрипареза при двустранни исхемии в басейна на средната мозъчна артерия и симптоматичен синдром на West.

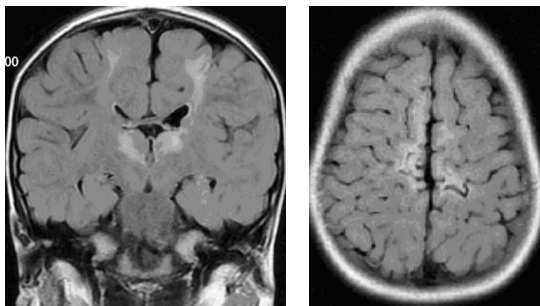


Фигура 3г. МРТ на мозък и ЕЕГ на дете с ДЦП - спастична квадрипареза след ХИЕ - трета степен и преход от с-м на West в с-м на Lennox-Gastaut.



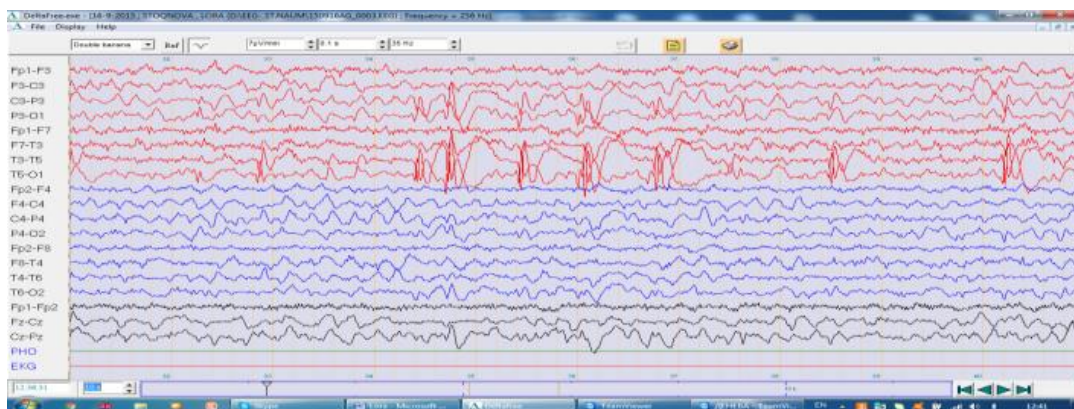
Фигура 3д. ЕЕГ при електричен епилептичен статус в сън (ESES).

2. ДЦП - спастична диплегия (долна спастична парапареза) при парасагитална или перивентрикулна левкомалация у недоносени деца (Фиг. 4)



Фигура 4. Парасагитална глиоза при ДЦП - спастична диплегия - МРТ.

3. Хемиплегична форма (хемипаретичен синдром) - 20-30%. Ранни симптоми са неупотреба и свиване в юмрук на ръката, хватателен рефлекс. Налице са централна хемипареза (спастично повишен тонус във флексорите на ръката и екстензорите на крака); Атетозни хиперкинези в паретичната ръка са възможни. Децата прохождат късно с походка „Вернике-Ман“. Установяват се още: хемихипестезия - 68%; моторна дизлалия и дизартрия - 25%; нарушени висши корови функции (праксис, гнозис, телесна ориентация), които затрудняват обучението; епилепсия - фокални и/или вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи с начало до 18 месеца - над 50% (Фиг. 5).



Фигура 5. ЕЕГ и КТ на глава при дете с ДЦП - левостранна централна хемипареза с асиметрична вътрешна хидроцефалия, калцификати и фокална епилепсия вследствие вродена токсоплазмоза.

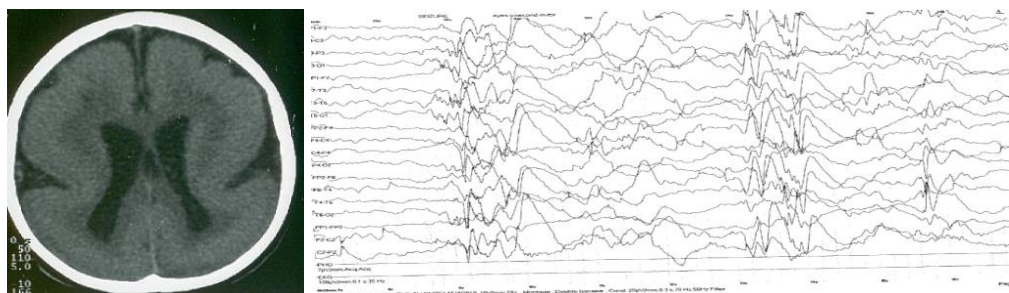
4. ДЦП - екстрапирамидна/ дизкинетична форма (10%-15%), обикновено след *icterus neonatorum gravis*. Характеризира се с квадрипареза, екстрапирамиден синдром с начална хипотония, последваща хипертония, дистонии около 1 г. възраст, атетозни и хореични хиперкинези, дизартрия. Децата прохождат късно (2,5 - 4 г.). Интелектът е в норма, но екстрапирамидните хиперкинези затрудняват училищните умения. Нарушена е артикулацията. В някои случаи има глухота.

Клинични прояви на ДЦП според етиологията

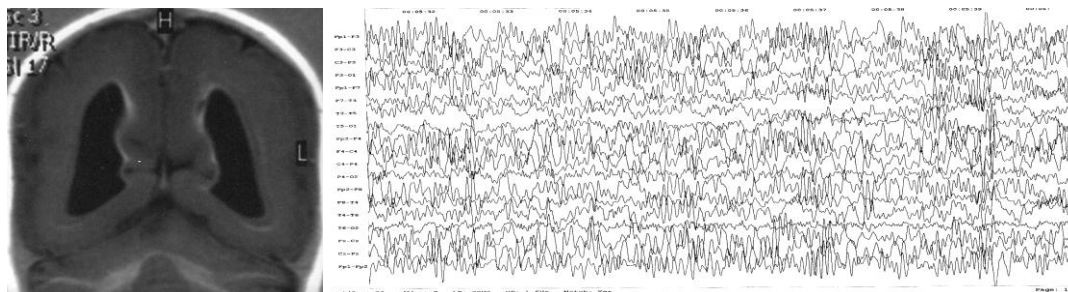
Пренатални причини за ДЦП се установени при 45 от 100 деца в наше проучване - вродени мозъчни малформации (лисенцефалия, полимикрогирия, шизенцефалия и хетеротопии) при 33 деца и пренатални исхемични инсулти при 12 деца (Таблица 3, Фиг. 6 а,б,в,г) [25]. При 55 случая ДЦП е резултат от *перинатални инсулти* вследствие хипоксично-исхемична енцефалопатия (ХИЕ) при 15 недоносени и при 40 доносени новородени деца (Таблица 4). При сравняване на групата с ДЦП в резултат на пренатални фактори (мозъчни малформации и пренатални инсулти) с тази с перинатална етиология (Фиг. 7) се установява по-висока честота на епилепсията (95% или 43 от 45 деца) и интелектуален дефицит (78% или 35 от 45) при пренаталните причини в сравнение с перинаталната етиология - епилепсия при 55% (при 30 от 55 деца) и на интелектуален дефицит при 41% (22 от 55 случая). С ранно начало на епилепсията са 78% от децата (57 от 73), като честотата на ранната епилепсия е по-висока в групата с пренатална патология (36/43 или 84%) с сравнение с групата с перинатална патология (21/30 или 70%). Със синдром на West са 22 деца (22%), като в двете честотата е сходна. ESES е характерен за групата с перинатална патология - при 47% (14 от 30-те деца с епилепсия). Тромбофилии са установени при 8 деца (8%). Епилепсия и интелектуален дефицит според вида на ДЦП установяваме по-често при квадрипарезите (по 77%), отколкото при хемипарезите (67% и 36%, съответно). Своевременното адекватно лечение на симптоматичните епилепсии при ДЦП има прогностично лечение за предпазване от когнитивен дефицит или регрес, и за адекватна по обем рехабилитация [14,29].

Таблица 3. Етиология и клинични прояви при деца с пренатални причини за ДЦП, епилепсия и интелектуален дефицит (n=45) [25]

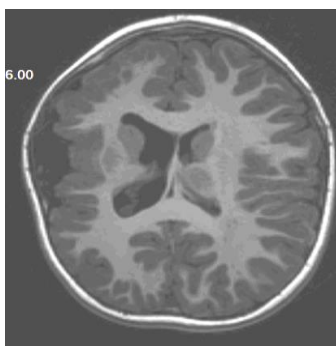
Етиология	Патология	Централна пареза	Епилепсия	Интелектуален дефицит
Лисенцефалия (n=15), 2 и с хетеротопия	Двустранна - 15, при 2 - и double cortex	15 (100%) <ul style="list-style-type: none"> • Квадрипареза - 12 • Долна парапареза - 3 	15 (100%) <ul style="list-style-type: none"> • West - 6 • Фокални/ВГТКП - 9 	15 (100%)
Полимикрогирия (n=10)	<ul style="list-style-type: none"> • Дифузна - 4 • Огнищна - 6 	10 (100%) <ul style="list-style-type: none"> • Квадрипареза - 4 • Хемипареза - 6 	8 (80%) <ul style="list-style-type: none"> • Фокални/ВГТКП - 6 • ГТКП, миоклонии - 2 	8 (80%)
Шизенцефалия (n=8), 2 и с хетеротопия	<ul style="list-style-type: none"> • Едностранна - 7 • Двустранна - 1 - при 2 - и нодуларна хетеротопия 	8 (100%) <ul style="list-style-type: none"> • Квадрипареза - 1 • Хемипареза - 7 	8 (100%) <ul style="list-style-type: none"> • West - 2 • Фокални/ВГТКП - 6 	6 (75%)
Пренатални инсулти (n=12) <ul style="list-style-type: none"> • Хипопластични СМА/ВСА (n=6) • Тромбофилии (n=3) 	12 - едностранни	12 (100%) <ul style="list-style-type: none"> • Хемипареза - 12 	12 (100%) <ul style="list-style-type: none"> • West - 2 • Фокални/ВГТКП - 10 	6 (50%)
Всичко		45 (100%)	43 (95%)	35 (78%)



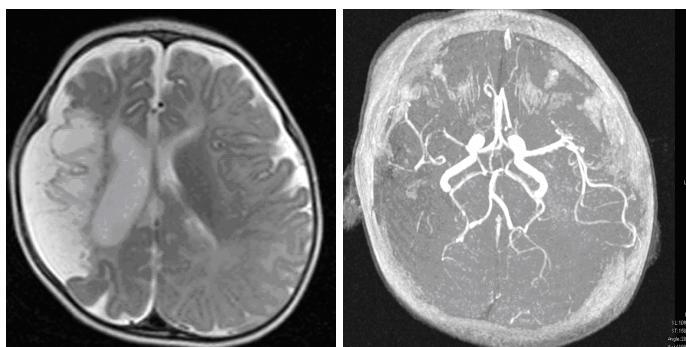
Фигура 8а. Момиче с ДЦП квадрипареза, умствена изостаналост и синдром на West: КТ на главен мозък с дифузна лисценцефалия с дебела мозъчна кора без гънки и примитивна силвиева бразда двустранно; ЕЕГ с епилептични спазми [25].



Фигура 6б. МРТ при двустранна лисенцефалия и перивентрикулна лентовидна хетеротопия при дете с ДЦП – квадрипареза, симптоматична епилепсия; ЕЕГ с генерализирана бърза активност с преден максимум [25].



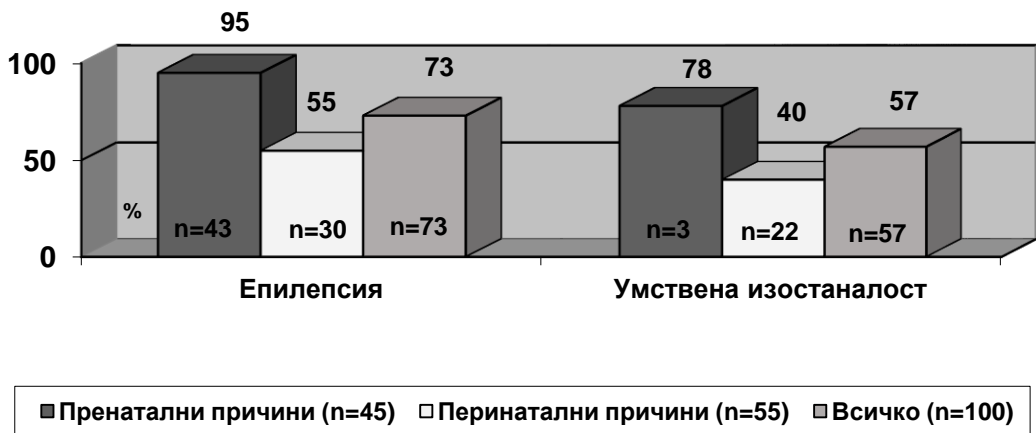
Фигура 6в. МРТ на главен мозък при дете с десностранна полимикрогирия, хемипаретична ДЦП и симптоматична фокална епилепсия [25].



Фигура 6г. МРТ и MR ангиография при ДЦП - хемипаретична форма при хипопластична средна мозъчна артерия и пренатален инсулт [25].

Таблица 4. Етиология и клинични прояви при деца с перинатални причини за ДЦП, епилепсия и интелектуален дефицит (n=55)

Етиология	Патология	Централна пареза	Епилепсия	Интелектуален дефицит
Недоносени (n=15): • ХИЕ (n=15)	<ul style="list-style-type: none"> • Перивентрикулна левкомаляция - 8 • Мултикистична енцефалопатия - 3 • Инсулт в средна мозъчна артерия едностранно - 2 • Вертебро-базиларен синдром - 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Квадрипареза - 13 • Хемипареза - 2 	7/15 (47%) • West- 6 • Фокални и ВГТКП-1	8 (55%)
Доносени (n=40) • ХИЕ (n=40) • Тромбофилии (n=5) • Хипогликемия (n=2)	<ul style="list-style-type: none"> • Инсулт в средна мозъчна артерия - • Едностранно - 25 • Двустранно - 15; • Мултикистична енцефалопатия - 11 	<ul style="list-style-type: none"> • Квадрипареза - 15 • Хемипареза - 25 	23/40 (58%), от които до 1 г. - 14 (73%) • West – 6 • Фокални и ВГТКП-17, от които ESES-14	14 (34%)
Всичко - 55		55 (100%)	30 (55%)	22 (40%)



Фигура 7. Честота на епилепсията и интелектуалния дефицит според етиологията при деца с ДЦП (n=100).

В заключение, при деца с ДЦП се установява наличие на висок относителен дял на епилепсии с ранно начало и терапевтична резистентност, особено при квадрипаретичните синдроми, съчетани и с умствена изостаналост поради вродени мозъчно корови малформации и пре-и перинатални инсулти при ХИЕ или мозъчни кръвоизливи. Своевременното адекватно лечение на симптоматичните епилепсии при ДЦП има прогностично лечение за предпазване от когнитивен дефицит или регрес, и за провеждането на адекватна по обем рехабилитация.

Диференциалната диагноза на ДЦП

Тя включва **прогресиращи паретични или дискоординационни синдроми с различна етиология**: наследствени и метаболитни енцефалопатии с бавна прогресия при: пируват дехидрогеназен дефицит; фенилкетонурия, хистидинемия; инфантилните форми на невролипидози и левкодистрофии; наследствена спастична параплегия; прогресиращи мозъчно-съдови заболявания като Моуа-моуа (Фиг. 11); някои бавнорастящи тумори (Фиг. 12); наследствени атаксии, вкл. синдром на Louis Varr с бавно прогресиращ церебеларен синдром; синдром на Rett – нормално ранно развитие и последващ регрес, аутистично поведение, стереотипни движения на ръцете; Енцефалопатии при HIV; невромускулни заболявания като спинална мускулна атрофия (СМА) I-II тип (Werdnig-Hoffman), вродени миопати, конгенитална мускулна дистрофия, наследствена сетивно-моторна невропатия - тип III (Dejerine-Sottas).

Пируват дехидрогеназен дефицит [31] е описан при 31 деца (роми) с конгенитална лактатна ацидоза – хомозиготи по R446* мутация в PDHX ген. На лице е лактатна ацидоза в първите дни след раждането; забавено ННР (15/20) и/или епилептични пристъпи (5/20 пациента); изоставащо физическо развитие; спастична квадрипареза, статична ДЦП-подобна клиника, фамилност.

Болести с натрупване в лизозомите. Невролипидозите са наследствени заболявания с натрупване на липиди в мозъчните неврони поради определен ензимен дефект, което довежда до загиването им. Разделят се на *сфинголипидози* (с натрупване на GM1 ганглиозиди, GM2 ганглиозиди и сфингомиелин), *цереброзидози*, *цериод* – *липофусцинози*, *мукополизахаридози*, *муколипидози* (*сиалидоза*) (Таблица 5). Протичането им е прогресиращо, с епилептични припадъци, миоклонии, слепота, ретинални промени, малкомозъчна атаксия, хореоатетоза, централна парализи, сензомоторни увреди и деменция. При *КТ* и *МРТ* се установява прогресираща обща мозъчна атрофия и вентрикулна дилатация] в ранните стадии е възможна и перивентрикулна демиелинизация [32].

Таблица 5. Болести с натрупване в лизозомите [32]

Болест	Предаване/ локус	Ензимен дефект	Натрупване в лизозомите
Болест на Tay-Sachs	AP/ 15q23-q24; 5q11.2-q13.2.3.	Хексозаминидаза А	G _{M2} ганглиозиди
Късна инфантилна и детска GM1 ганглиозидоза	Хромозома 3	β-галактозидаза	GM1 ганглиозиди (Гликофинголипиди)
Болест на Niemann-Pick A, B, C (NP-A, NP-B, NP-C)	AP/ 11p15.1(NP-A); 18q11 (NP-C 1), 14q24.3 (NP-C 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Сфингомиелинидаза при NP-A и NP-B • Транспортен на ендогенен холестерол при NP-C 	Сфингомиелин
Болест на Gaucher	Хромозома 1	Кисела β-глюкоцереброзидаза	Глюкоцереброзидази
Болест на Fabry	XP - X21.33-q22	α-галактозидаза А	Церамид-глюкоза-галакто-галактоза
Невронална цероид-липофусциноза (NCL 1,2,3, 5,6,7,8,9,10)	AP <ul style="list-style-type: none"> • CLN 1 - 1p32 • CLN 2 - 11p15.5 • CLN3 - 16p12.1 • CLN 5 - 13q21.1-q32 • CLN 6 - 15q21-q23 • CLN 7 - 4q28.1-q28.2 • CLN 8 - 8p23 • CLN 10 - 11p15.5 	<ul style="list-style-type: none"> • Палмитоил-протеинтиоестераза (NCL 1); • Трипептидил-пептидаза (NCL 2) 	Цероид и липофусцин
Мукополизахаридози (MPS)- 7 типа: болести на Hurler (1), Hunter (2), Sanfilippo (3), Morquio (4), Maroteaoux – Lamy (6), Sly (7)	AP (хромозома 4 - болест на Hurler, XP - Xq28 - болест на Hunter)	α-L-идуронидаза (болест на Hurler, болест на Hunter), хепаран –N сулфатаза (Sanfilippo), галактоза-6-сулфат-сулфатаза (Morquio) β-глюкоуронидаза (Sly)	Глюкозаминогликани
Муколипидози (Сиалидоза)	6 p21.3.; хромозома 10 и 20	α-невраминидаза / β-галактозидаза	Мукополизахариди, сфинголипиди и гликолипиди

Невроналните цероид липофусцинози (NCL) представляват генетично хетерогенна група невродегенеративни заболявания с характерни автофлуоресцентни натрупвания на пигментираните липиди *цероид* и *липофусцин* в лизозомите на невроните. Предават се AP с начало в детството и рядко АД при възрастните. (Таблица 6).

Таблица 6. Форми и варианти на инфантилните форми на невроналните цероид липофуцинози - гени /локуси и клинична характеристика при ранните и късни инфантилни форми [32]

Форми/ варианти на инфантилните форми на NCL		Ген	Локус	Протеин	Възраст при началото на заболяването	Клиника
1. NCL 1 (PPT1- свързана NCL, ранна инфантилна форма на Santavuori)		<i>PPT1</i>	1p32	Палмитоил-протеин тιοестераза 1 (PPT1)	6 месеца - 2 г.	Когнитивен/ моторен регрес, амблиопия→ амавроза, миоклонии и епилептични припадъци
2. Късна инфантилна NCL	NCL 2 (TPP1- свързана NCL, класическа късна инфантилна форма, болест на Jansky-Bielschowsky)	<i>TPP1</i>	11p15.5	Трипептидил-пептидаза (TPP1)	2-4 г.	Миоклонии и епилептични припадъци, моторен/когнитивен регрес, атаксия, екстрапирамиден синдром, амблиопия→ амавроза
	<i>CLN5</i> -свързана NCL, (финландски вариант на късната инфантилна форма)	<i>CLN5</i>	13q21.1-q32	CLN протени 5	4-7 г.	Моторен / когнитивен регрес, епилептични припадъци, амблиопия→ амавроза
	<i>CLN6</i> -свързана NCL (индийски вариант на късната инфантилна форма)	<i>CLN6</i>	15q21-q23	CLN протеин 6	1.6 - 8 г.	Амблиопия→ амавроза, епилептични припадъци, атаксия, когнитивен и моторен регрес
	<i>MFSD8</i> -свързана NCL (цигански вариант на късната инфантилна форма)	<i>MFSD8</i>	4q28.1-q28.2	Транспортерен протеин 8	3	Амблиопия→ амавроза, епилептични припадъци, миоклонус, когнитивен и моторен регрес
	<i>CLN8</i> -свързана NCL (турски вариант на късната инфантилна форма)	<i>CLN8</i>	8p23	CLN протеин 8	2- 7.5 г.	Епилептични припадъци, когнитивен регрес, понякога амблиопия
	Други варианти на късната инфантилна NCL	<i>CTSD</i>	11p15.5	Cathepsin D	3-7.5 г.	Когнитивен и моторен регрес, епилептични припадъци, амблиопия→ амавроза
		<i>PPT1</i>	1p32	<i>PPT1</i>	2-6 г.	

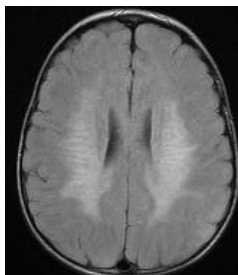


Фигура 8. Ранна инфантилна цероидлипофусциноза с дефицит на палмитоил-протеин-тиоестераза 1 и миоклонична епилепсия.

Левкодистрофии и левкоенцефалопатии. Левкодистрофиите са дегенеративни заболявания на бялото вещество на ЦНС (олигодендроцити и миелин), в някои случаи съчетани и с периферна демиелинизация. Причиняват се от генетично обусловена *дисмиелинизация - хипомиелинизация* (непълнен миелинов синтез) или *деструкция на миелина*: болест на Krabbe, метахроматична левкодистрофия (Фиг. 9), X- свързана адренолевкодистрофия, болест на Pelizaeus – Merzbacher, болестта на Alexander и болестта на Canavan. (Таблица 7) [32]

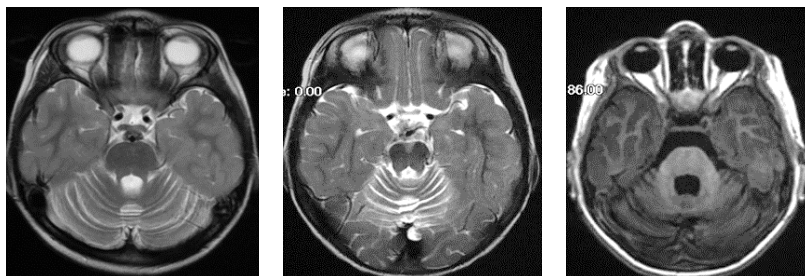
Таблица 7. Левкодистрофии - генни дефекти, ензимен дефицит, биохимични маркери, лабораторни изследвания и клинични особености [32]

Болест	Предаване, ген/ локус	Ензимен дефицит / биохимичен маркер	МРТ, ликвор, ЕМГ и клинични особености
Метахроматична левкодистрофия (Лизозомална сфинголипидоза)	<ul style="list-style-type: none"> • ARSA ген (22q13.31) • PSAP ген (10q21-22) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓Арилсулфатаза А • ↓ Просапозин 	<ul style="list-style-type: none"> • Обширна демиелинизация • ↑Ликворен протеин (0,7 - 4,5g/l). • ЕМГ - данни за демиелинизираща полиневропатия
Болест на Krabbe (Глобoidоклетъчна левкодистрофия)	AP GALC ген (14q31)	↓β –галактоцереброзидаза	<ul style="list-style-type: none"> • Обширна подкорова демиелинизация • ↑ Ликворен протеин (0,7 - 4,5g/l). • ЕМГ - данни за демиелинизираща полиневропатия
X-свързана адренолевкодистрофия (пероксизомна болест)	ABCD1 ген (Xq28)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ко-синтетаза на дълговерижни мастни киселини • ↑ дълговерижни мастни киселини (C22-30) 	<ul style="list-style-type: none"> • Обширна окципито-париетална демиелинизация • ↑ Ликворен протеин • ЕМГ - данни за демиелинизираща полиневропатия
Болест на Pelizaeus – Merzbacher	PLP1 и GJA12 (Xq21-q22)	Дефицитен синтез на PLP1	<ul style="list-style-type: none"> • Обширна демиелинизация • Ранен церебеларен и екстрапирамиден синдром
Болест на Alexander	GFAP (17q21)	GFAP, Розенталови фибри, ↑ Ликворен αβ-кристалин	<ul style="list-style-type: none"> • Обширна фронтална демиелинизация • ↑ Ликворен αβ- кристалин • Макроцефалия
Болест на Canavan	AP; ASPA (17 pter-p13)	<ul style="list-style-type: none"> • ↓N-аспартоацилаза • ↑ N-ацетиласпартат – кръв, урина, ликвор 	<ul style="list-style-type: none"> • Дифузна хипомиелинизация, оток, късна атрофия • Макроцефалия



Фигура 9. МРТ на дете с метакроматична левкодистрофия с прогресиращ квадрипаретичен и церебеларен синдром след 1 г. 8 месеца и снижена серумна арилсулфатаза (9.2 наномол/л при норма от 48 до 302 наномол/л).

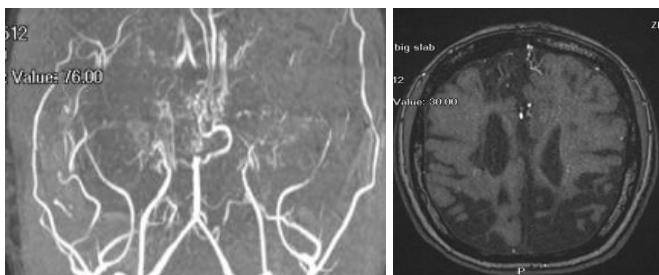
АД-Спиноцеребеларните атрофии (АД SCA) са 36 вида с бавно прогресиращ церебеларен синдром с или без съчетание с полиневропатия, квадрипареза и деменция. Характерно при КТ и МРТ е установяването на атрофия на малкия мозък и мозъчния ствол (Фиг.10) [33]



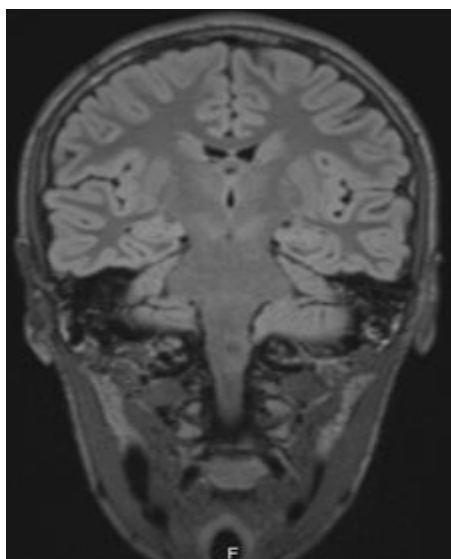
Фигура 10. МРТ с малкомозъчна и стволова атрофия при семейство с АД SCA 13 с много рядка мутация с.1268G>A, р.Arg423His в екзон 2 на KCNC3 гена и при тримата болни [34].

Атаксия-телеангиектазия (Синдром на Louis Barr) се дължи на генен дефект в 11q22-23, причиняващ дефект във възстановяването на ДНК. Характеризира се с церебеларна корава атрофия; бавно прогресираща малкомозъчна атаксия, хореоатетоза; телеангиектазии по конюнктиви и кожа; податливост на инфекции (IgA дефицит при 80%), лимфоретикуларни неоплазми и др. тумори; повишени α -фетопротеин и карциноембрионални антигени.

„Моуатоуа“ или спонтанни оклузии на артериите от Вилизиевия кръг т.е. на клоновете на вътрешната сънна артерия и проксималните части на средната мозъчна артерия или предната мозъчна артерия, базиларната артерия. Това е прогресиращо заболяване с образуване на абнормна колатерална мрежа като „цигарен дим“, протичащо с рецидивиращи мозъчни исхемии (транзиторни исхемични атаки, инфаркти) с хемипареза, хемидистония, афазия, кортикален миоклонус, мигреноподобно главоболие, епилептични припадъци [35].



Фигура 11. МР ангиография и МРТ при „тоуатоуа“ [34].



Фигура 12. Тумор в продълговатия мозък, диагностициран като „ДЦП“ при бавно прогресираща асиметрична спастична квадрипареза (10 г.) без изобразяващи изследвания.

В заключение: Патологията на детското развитие е свързана с: малформации на мозъчното развитие; вродени инфекции; пре- и перинатални инсулти; прогресиращи васкулопатии; генетични причини; травми; тумори; ранни енцефалити и менингити. Необходимо е комплексно изследване на децата със стационарен или прогресиращ неврологичен и/или когнитивен дефицит: **МРТ/КТ на главен мозък; генетични изследвания; изследвания за тромбофилни състояния; метаболитни изследвания.**

ЛИТЕРАТУРА:

1. Божинова, В. Смущения в развитието на нервната система. В: Неврология. П.р. И. Миланов, Медицина и физкултура, София, 2012, 645-660.
2. Божинова В. Вирусът Zika и вродените мозъчни малформации. Педиатрия 2016; 56 (4):13-18.
3. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012; 135(5):1348-1369.
4. Livingston, J. H., Stivaros, S., Warren, D. and Crow, Y. J. Intracranial calcification in childhood: a review of aetiologies and recognizable phenotypes. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014, 56, 612–626.
5. Toncheva D, V.Bojinova, Topalov N. Identification of a novel recessive reln mutation in Norman-Roberts syndrome, in press 2016
6. Shen, J., Gilmore, E.C., Marshall, C.A., et al. Mutations in PNKP cause microcephaly, seizures and defects in DNA repair. *Nat Genet*. 2010,42, 245–249.
7. Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011,52,158–174.
8. Колева, М., Божинова В., Денева Д., Александрова И., Н.Топалов Н. Хетеротопии – клинични изяви при деца с перивентрикулна и band хетеротопия. *Българска неврология* 2016; 17 (2): 145- 150.
9. Денева, Д., В. Божинова, Иванов И., Тончева Д. Генетично верифициран случай на Miller–Dieker синдром, класическа лисенцефалия (тип 1)- дизморфични, ЕЕГ и МРТ характеристики. *Българска неврология*, 2016; 17 (3): 141-144.
10. Стоянова В. Божинова В., Димова П., Александрова И. Лисенцефалия - патогенеза, клинични и ЕЕГ корелации, диагностика с представяне на случаи. *Педиатрия* 2014; 54(1):49-56.
11. Aragao, M. F .V., van der Linden, V., Brainer-Lima, A.M. et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016, 353 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1901> (Published 13 April 2016).
12. Александрова И., Божинова В., Димова П., Марков М. Полимикрогирия – клинична характеристика и диагностициране на случаи с едностранна, двустранна фронтопариетална и перисилвиева полимикрогирия. *Педиатрия* 2012; 52 (1): 41-46.
13. Божинова В., Денева Д., Томов В., Славкова Е., Миланов И. Туберозна склероза комплекс (TSC) - нови диагностични критерии и правила за проследяване и лечение. Честота и клинична характеристика при български пациенти с TSC. *Педиатрия*, 2015: 55 (1): 26-30.
14. Миланов, И., Божинова В, Паскалев Е. Консенсус за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с Туберозна склероза – комплекс в България. *Българска неврология* 2016; супл.
15. Божинова В., Димова П., Денева Д., Томов В, Миланова А., Миланов И. Факоматози-клинични изяви и диагностика в детската възраст. *Българска неврология* 2013;14 (2): 103-104.
16. Димова П., Сарайлиева Г., Божинова В. Epidermal naevus syndrome - рядка неврологична манифестация при две деца. *Педиатрия* 2009; 49 (4): 27-31.
17. Божинова В., Чавдаров Ив., Миланов И. Диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с церебрална парализа. Консенсус - преработен и допълнен. *Българска неврология*, 2014; 15(3, Допълнение 1): 256-267.
18. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical Prognostic Messages From a Systematic Review on Cerebral Palsy. *Pediatrics* 2012; 130 (5), 1285 -1312.
19. Knezević-Pogancev M. Cerebral palsy and epilepsy. *Med Pregl*. 2010;63(7-8):527-530.

20. Singhi P, Jagirdar S, Khandelwal N et al. Epilepsy in Children With Cerebral Palsy *J Child Neurol* 2003; 18: 174–179).
21. Stella, CL, How, HY, Sibai BM. Fetal thrombophilia, perinatal stroke, and novel ideas about CP. *OBG Manag.* 2008;20(10):26-34.
22. Guerrini, R., R. Carrozzo. Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. *Seizure*, 2001, 10, 532–547.
23. Wallace Sh. Epilepsy in cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* Volume 2001; 43 (10), 713-717.
24. Grandis ED, Mancardi M, Carelli V et al. Epileptic Encephalopathy With Continuous Spike and Wave During Sleep Associated to Periventricular Leukomalacia. *J Child Neurol* 2014;29(11):1479-1485.
25. Божинова В., Александрова И., Стоянова В. Детска церебрална парализа, епилепсия и интелектуален дефицит- етиология, диагностика и терапия. *Педиатрия* 2014; 54(2):35-4.
26. Chelly J, Khelfaoui M, Francis F et al. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur Journal of Human Genetics* (2006) 14, 701–713.
27. Kulak, W et al. Spastic Cerebral Palsy: Clinical Magnetic Resonance Imaging Correlation of 129 Children. *Journal of Child Neurology*, 2007; Vol. 22 (1), 8-14.
28. Zelnik N, Konopnicki M, O.Bennet-Back et al. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *Eur J Pediatr Neurol* 2010; 14(1): 67-72.
29. Божинова В. Епилептичните пристъпи в детската възраст- диагностика, диференциална диагноза и терапевтични подходи. *Педиатрия* 2010; 50 (Супл.1): 23-29.
30. Миланов И, Божинова В, Търнев И. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията, 2014 г. *Българска неврология* 2014; 15 (1, Suppl 1): 1- 66.
31. Ivanov IS, Azmanov DN, Ivanova MB, Chamova T, Pacheva IH, Panova MV, Song S, Morar B, Yordanova RV, Galabova FK, Sotkova IG, Linev AJ, Bitchev S, Shearwood AM, Kancheva D, Gabrikova D, Karcagi V, Guerguelcheva V, Geneva IE, Bozhinova V, Stoyanova VK, Kremensky I, Jordanova A, Savov A, Horvath R, Brown MA, Tournev I, Filipovska A, Kalaydjieva L. Founder p.Arg 446* mutation in the PDHX gene explains over half of cases with congenital lactic acidosis in Roma children. *Mol Genet Metab.*, 2014, 113(1-2),76-83.
32. Божинова, В. Невролипидози и левкодистрофии. В: *Неврология. П.р. И. Миланов, Медицина и физкултура, София, 2012, 683-606.*
33. Божинова, В. Церебеларни дегенеративни заболявания. В: *Неврология. П.р. И. Миланов, Медицина и физкултура, София, 2012, 700-718.*
34. Колева, М. Божинова В., Тодоров Т., Александрова И, Тодорова А., Йорданова А. Рядък ген при семейство със SCA 13 – представяне на клиничен случай. *Българска неврология* 2016; 17 (2):150-154.
35. Колева, М., Божинова В., Топалов Н. За болестта и синдрома „Моуатоуа“ *Българска неврология*, 2016; 17 (2): 150-160.

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКО И ИНТЕЛЕКТУАЛНО РАЗВИТИЕ ПРИ ДЕЦА С ШЪНТИРАНА ХИДРОЦЕФАЛИЯ - ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР И СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Маргарита Панова, Катерина Габерова, Иван Иванов

Увеличената преживяемост на децата с хидроцефалия вследствие масовото приложение на шънтиращи системи поставя на дневен ред нервно-психическото и интелектуално развитие на тези деца, които са определящи фактори за качеството на живот.

Литературен обзор

Хидроцефалия

Международната работна група по хидроцефалия (International Hydrocephalus Working Group) определя това състояние като **активно разширение** на вентрикулната система в резултат от неадекватно преминаване на цереброспинална течност (ЦСТ) от мястото на продукцията му в церебралния вентрикул до зоната на абсорбция в системната циркулация (1). Чрез тази дефиниция се подчертава **прогресивния характер** на процеса, което налага диференцирането му от непрогресиращите състояния като мозъчна атрофия. С. di Rocco и съвт. (2006) дефинират хидроцефалията като патологично състояние на **абнормно натрупване на ликвор** във вентрикулната система (в цялата или част от нея), водещо до **повишено интракраниално налягане (ИКН)**.

Ефект на повишеното ИКН върху нервно-психическо и интелектуално развитие при шънтирани пациенти

Повишеното интракраниално налягане причинява мозъчен оток, засягащ бялото и евентуално сивото мозъчно вещество (3). Хидроцефалията причинява **комплексно разстройство** на мозъка със значителни нарушения в неговата структура, физиология, биохимия и ултраструктура. Най-силно се засяга перивентрикулярното бяло мозъчно вещество, особено при малките деца (4). Наблюдава се и изтъняване на corpus callosum, capsula interna и мозъчната кора, което има последици върху когнитивните и двигателни функции (4). Засягането на церебралните съдове води до редуция на мозъчната перфузия. Описаните промени имат отношение към тежестта на последствията от хидроцефалията.

Според В. Linquist и съвт. (2011) повишеното ИКН, независимо от етиологията на хидроцефалията, повишава риска от развитие на когнитивни нарушения.

Фактори, влияещи върху нервно-психическо и интелектуално развитие при шънтирани пациенти

Върху невро-психическото и интелектуално развитие при пациенти с хидроцефалия влияят фактори като **възрастта на изява, етиологията и продължителността** на заболяването, **изходните размери на вентрикулите**. При децата мозъкът продължава да е в процес на развитие (съзряване), а хидроцефалията води до нарушаването на този процес. Повишеното ИКН засяга миелинизацията, която е изключително важна за мозъчната функция (6).

Според К.Еrickson и съавт. (2001) децата с хидроцефалия имат дефицит в някои невро-психологически домейни, който зависи от етиологията и тежестта на хидроцефалията и размера на вентрикулите. Увеличените вентрикулни размери и повишената компресия на задните кортикални области корелират с наличието на когнитивните нарушения (7). J.M. Perlman (1998) доказва, че екстензивно нарушеното бяло мозъчно вещество корелира с по-лошо нервно-психическо развитие (НПР), а В.RESH и съавт. (1996) обсъждат ролята на предтерминното раждане при хидроцефалия. Освен при увреждане на перивентрикуларното бяло мозъчно вещество, сигнификантно по-неблагоприятен изход се наблюдава при шънтирани деца след интравентрикуларен кръвоизлив (ИВК) 4-тастепен и при деца с **чести ревизии на шънтовата анастомоза**, особено по повод на **шънт инфекции**. Родените с **екстремно ниско тегло** (400-1000 грама) с ИВК и шънтова анастомоза, имат сигнификантно по-лошо НПР в сравнение с деца със същата степен недоносеност, но без шънт и ИВК (10). Според В.Linquist и съавт. (2005) родените преди термин деца с хидроцефалия имат по-нисък коефициент на интелигентност (средно 68%) в сравнение с шънтираните родени около термин (IQ -76"). При родените значително преди термин деца с екстремно ниско тегло и развили хидроцефалия има сигнификантен риск за неблагоприятно неврокогнитивно развитие поради високия риск от развитие на постхеморагична хидроцефалия (12,13,14,15).

Е.Норре-Hirsh и съавт. (1998) установяват връзка между **инициалните вентрикулни размери** (не и резидуалните), **епилепсията, етиологията на хидроцефалията** и коефициентът на интелигентност (IQ) на шънтираните пациенти. С.В. Lumenta и U. Scotarczak (1995) свързват добрия изход с **ранната шънтова имплантация** и не намират корелация между броя на шънтовете ревизии и психологичните резултати. С.L. Као и съавт. (2002) не намират връзка между IQ на проследяваните пациенти и броя ревизии на шънтиращата система и възраст на имплантиране на клапата.

В редица проучвания се посочва наличието на връзка между **етиологията на хидроцефалията** и когнитивни нарушения. В литературата се цитират данни, определящи IQ при хидроцефалия с менингомиелоцеле (ММЦ) като по-добро – 60% от децата с ММЦ имат IQ 90% и само 11% са с тежко нарушение в интелектуалното развитие (16). В проучване на Е.К.Рerson (2005) върху 114 пациента (70 с инфантилна хидроцефалия и 44 с хидроцефалия с ММЦ) обу-

чителни проблеми се наблюдават при 47% от пациентите с инфантилна хидроцефалия и само при 16% от тези с ММЦ. По-висок IQ при деца с ММЦ в сравнение с другите субгрупи с хидроцефалия посочват и други автори (18). В изследване на В.Linquist и съавт. (2005) върху деца с инфантилна хидроцефалия се установява, че 40% имат IQ под 70%, като от тях 29% са с ММЦ и 42% без ММЦ. Противно на това децата с неонатална постинфекциозна хидроцефалия имат тежко изоставане в ННР в 57% от случаите и само в 17% – IQ около 90%. От децата с постхеморагичната хидроцефалия IQ над 90% имат само 36% от пациентите (16). С.L. Као и съавт. (2001) акцентуират също върху връзката на постинфекциозната хидроцефалия с ментална ретардация. Интелектуалното развитие се засяга в случаи на шънтирана хидроцефалията, като общото IQ е между 70-85% или на по-ниско ниво (19,11).

Нервно-психическо и интелектуално развитие на шънтирани пациенти

С.В. Lumenta и U.Scotarczak (1995) проследяват 115 преживели пациента, шънтирани между 1964-1984 година. От тях 62,8% са с нормално IQ, 29,8% са с лека ретардация, а 7,4% от пациентите са с тежка ментална ретардация. Е.Торczewska-Lach и съавт. (2005) установяват, че 46% от 46 шънтирани пациенти през периода 1982-2000 г. са с IQ под 70%, а с IQ под 50 са 20%. Приблизително същите са резултатите на други автори, които съобщават резултатите от десетгодишно наблюдение на шънтирани деца - IQ над 90% в 32% от изследваните пациенти, IQ 70-90% - в 28%, IQ 50-70% в 19%, а под 50% - в 21% от изследваните деца (16).

В.Linquist и съавт. (2005) съобщават, че децата с шънтирана хидроцефалия, въпреки нормалния или субнормален IQ, често имат сигнификантни трудности **в екзекутивните функции и обучението**. J.M.Fletcher и съавт. (1992) потвърждават факта, че независимо от наличността на IQ над 70%, децата с шънтирна хидроцефалия имат трудности в обучението, **нарушения в паметта** и екзекутивните функции - планиране, организация и използване на стратегии. Авторите посочват необходимостта от изследване на когнитивните функции при деца с хидроцефалия в предучилищна възраст, за да се осигури адекватна подкрепа и обучение (11).

Вербалният интелект често е по-добре развит от невербалния при деца с шънтирана хидроцефалия (21,17,22). Напредналата лексика обаче не винаги кореспондира с разбиране на значението на думата или контекста. Поради тази причина тези деца имат **трудности при водене на разговор** (23,21,24). Характерна е бърливостта и водене на повърхностен разговор, наречени „**симптом на коктейлното парти**“ (25).

Рано появилата се хидроцефалия е често асоциирана и с **поведенчески проблеми** (21,26,27,17), които се откриват се в около 40% от децата с хидроцефалия (27). Е. Норре-Hirsh и съавт. (1998) приемат поведенческите отклонения за решаващ фактор за по-лоша училищна и социална интеграция.

Малко са изследванията фокусирани върху **вниманието** при деца с хидроцефалия. Установява се, че те имат дефицит в селективното и фокусирано внимание (4), а децата с ММЦ се разсейват по-лесно в сравнение с децата от контролната група (28,29).

Някои деца с хидроцефалия имат проблеми със **зрителната перцепция, конструкция и ориентация, както и във възможността за различаване на лица** (30). От тук следват проблеми с екзекутивните функции като планиране, организация и използване на стратегии (4).

Степента на интелектуално развитие определя **типа училищно образование** - 58,7% от пациентите на E.Topczewska-Lach и съавт. (2005) посещават стандартно училище, а един от пациентите е дори студент. Подобни резултати се съобщават и в други проучвания - 60% на посещаващи стандартно училище, 31% изискват специални обучителни грижи, а 9% са необучаеми. За разлика от тях 80% от децата с ММЦ посещават стандартно училище (16).

Проучване на нервно-психическото и интелектуално развитие при пациенти с щънтирана хидроцефалия

Материал и методи:

Проучването е проведено в клиниката по педиатрия към УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, гр. Пловдив при 70 преживели деца с нетуморна хидроцефалия на възраст 1,3 - 21,3 г. (36 от мъжки и 34 от женски пол) най-рано 1 година след щънтиране. Проучването е срезово интердисциплинарно, с участие на детски невролог, психолог, офталмолог, УНГ специалист, физиотерапевт и обхваща 10-годишен период (01.01.2005 – 31.12.2014 г.)

Използвани са следните **методи**:

1. **Клинични**: анамнеза и клиничен преглед (антропометрични показатели, соматичен и неврологичен статус).

2. **Функционално-диагностични**:

2.1. **Изследване на нервно-психическото развитие** от детски психолог. Децата до 3-годишна възраст и тези с тежко изоставане в ННР са изследвани по скалата за коефициент на развитие (КОР) на Манова-Томова, а тези над 3-годишна възраст - чрез определяне на IQ (Binet-Termann).

2.2. **ЕЕГ изследване** е проведено при деца с анамнеза за гърчове.

2.3. Оценка на моторната функция по GMFCS (Palisano et al. 1997) е направена след преглед от физиотерапевт.

2.4. **Оценката на качеството на живот** е направена чрез два въпросника в зависимост от **възрастта** на пациентите, попълвани от родителите. За деца над 5-годишна възраст е използван „Въпросник за качество на живот при деца с щънтирана хидроцефалия“ (Hydrocephalus Outcome Questionnaire - HOQ)

(31). Той включва 51 въпроса за физическо, когнитивно и социално-емоционално здраве. За децата под 5-годишна възраст е попълван „Въпросник за качество на живот за деца с хронични заболявания“ (PedsQL).

2.5. **Изследването на поведенчески отклонения** е осъществено чрез попълване на „Въпросник за силни страни и трудности“ (Strengths and Difficulties Questionnaire-SDQ) за пациенти на възраст 2 - 17 години.

2.6. **Преценка на функционалния статус** е направена чрез използване на Functional status scale (FSS) (American Academy of Pediatrics, 1999).

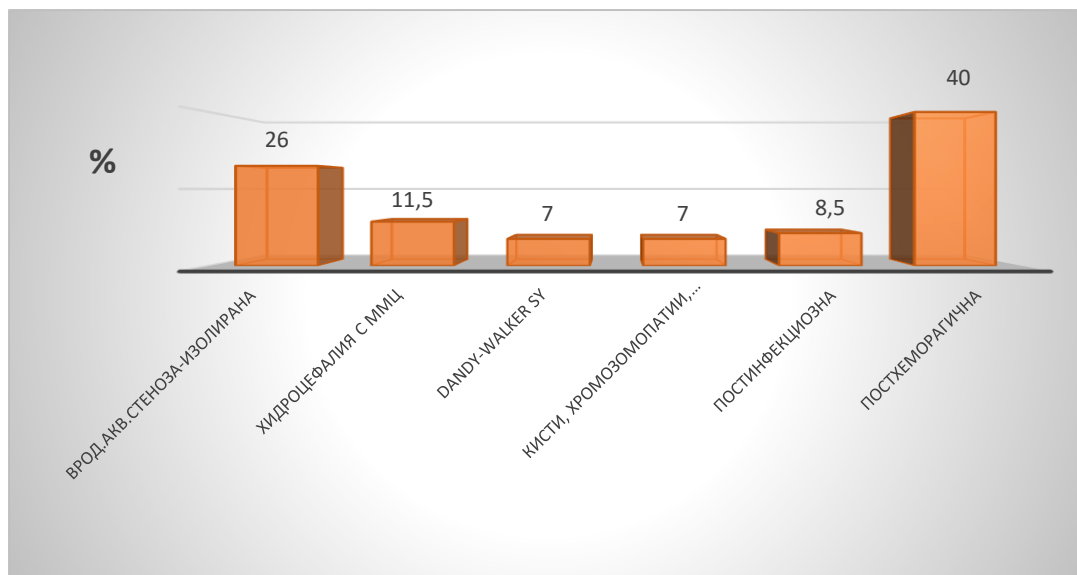
Използвани са следните **класификационни схеми**:

- Етиологична класификация на хидроцефалията: постхеморагична, постинфекциозна (вродени и придобити инфекции), вродена акведуктна стеноза, хидроцефалия с ММЦ, с-м на Dandy-Walker, хромозомопатии, вродени кисти, краниофациални малформации.
- Класификация на хидроцефалията **по време на поява**: вродена и придобита.

Резултати и обсъждане

Етиология на шънтираната хидроцефалия

В изследваната група пациенти **хеморагиите на ЦНС** (n=28, 40%) са **най-честа причина** за имплантиране на вентрикулни шънтове, следвани от вродената акведуктна стеноза (n =18, 26%) и хидроцефалия с ММЦ (n=8, 11,5%). Останалите причини са значително по-редки (фиг. 1).

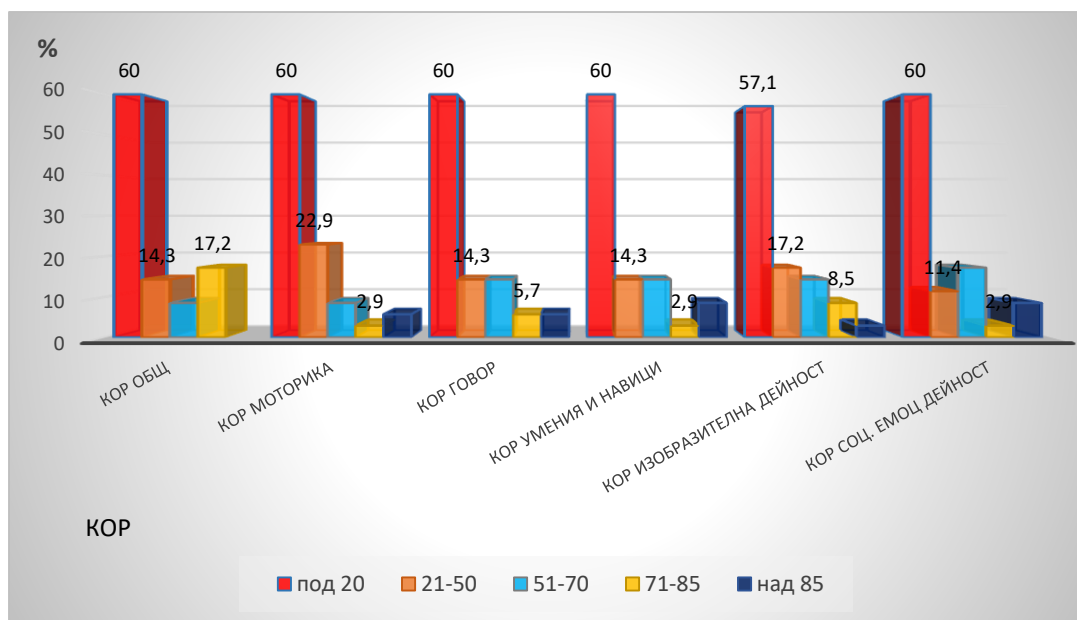


Фигура 1. Причини за имплантиране на вентрикулни шънтове (n=70).

Вродените състояния (вродена акведуктна стеноза, хидроцефалия с ММЦ, с-м на Dandy Walker, вродени инфекции, кисти, хромозомопатии, кра-ниофациална аномалия) като цяло са по-честа причина ($n=39$, 55,7%) за поставяне на шънтираща система в сравнение с **придобитите** (постхеморагична, постменингитна хидроцефалия) ($n= 31$, 44,3%).

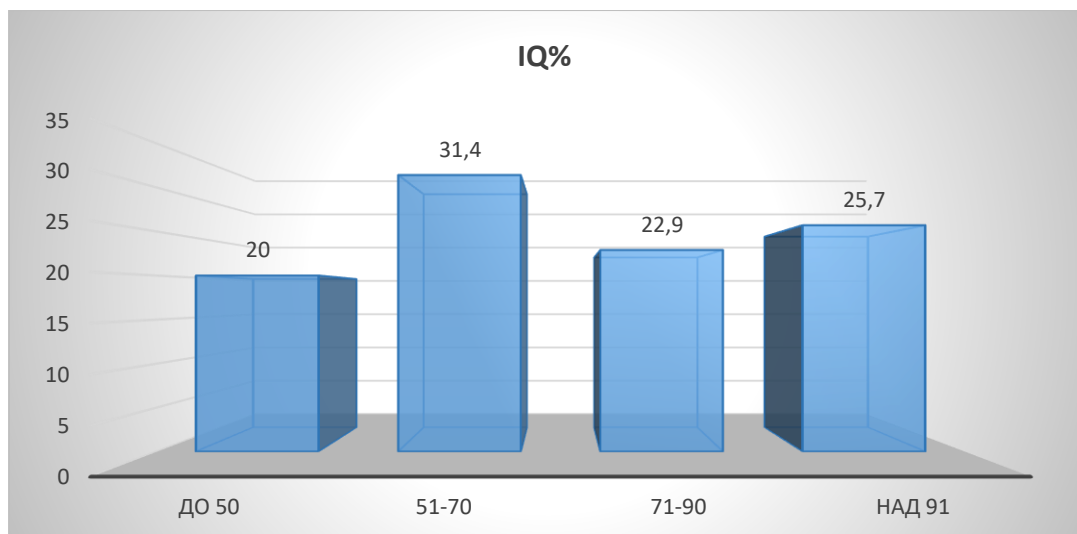
Нервно-психическо и интелектуално развитие

Изследване по Манова-Томова е приложено върху 35 деца – при всички деца до 3-годишна възраст и при тези на по-голяма възраст, но с тежко изоста-ване в НПР поради което е невъзможно изследването за интелигентност по Vinet-Terman. Над половината от децата имат КОР – общ под 20%. Няма деца с КОР – общ над 85%. Резултатите за КОР по отделните области (моторика, говор, изобразителна дейност, умения и навици и социално-емоционална дей-ност) са сходни с тези от КОР общ (фиг. 2)



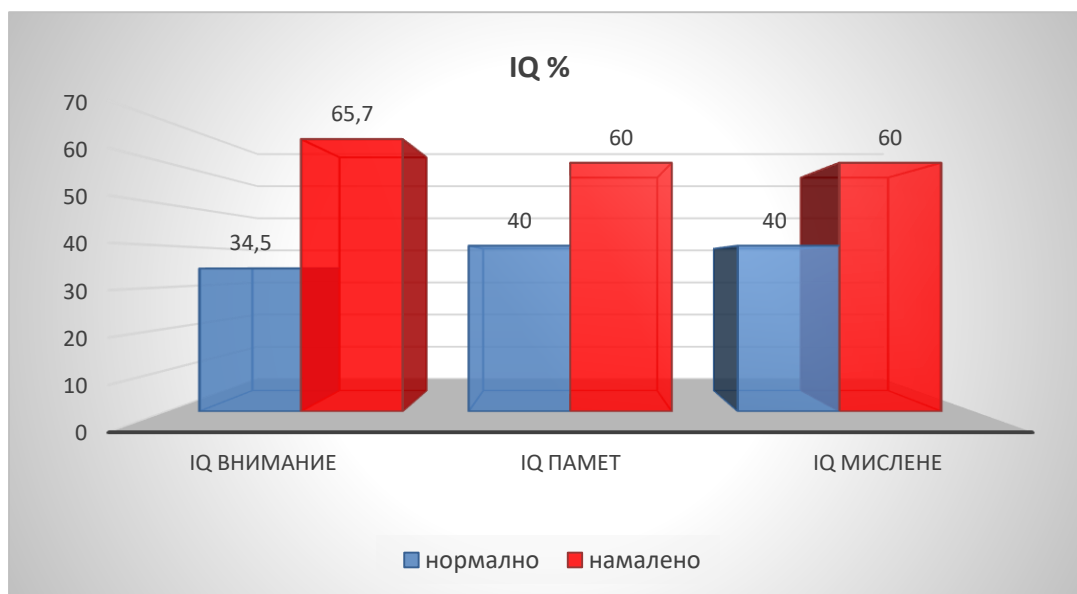
Фигура 2. Разпределение на децата според резултати от КОР по Манова – Томова - общ и по области ($n=35$).

При 35 деца над възраст над 3 години е изследван IQ по методиката на Vinet – Terman. С нормален IQ са почти половината от децата (48,6%) (фиг. 3).



Фигура 3. Коефициент на интелигентност при децата, изследвани с Binet Terman (n=35).

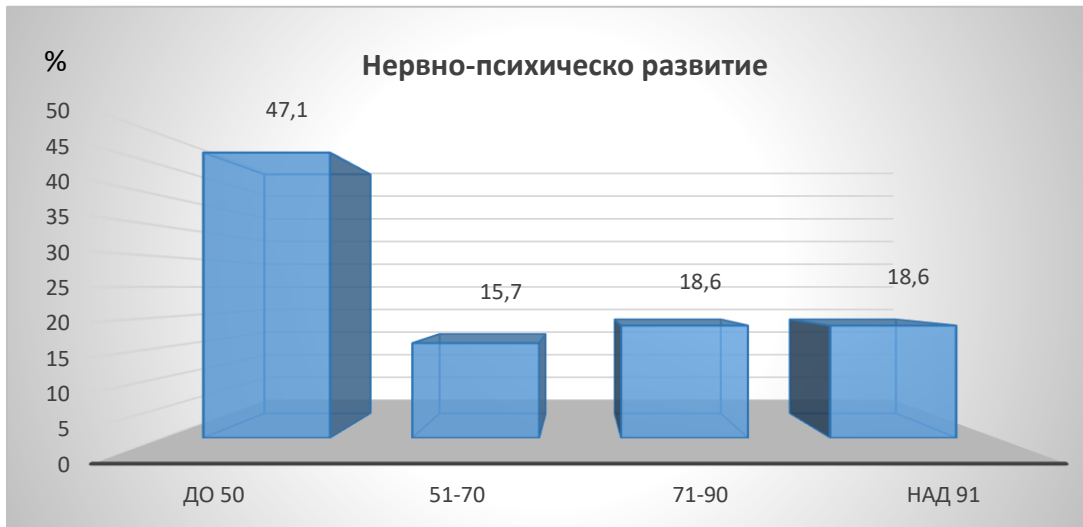
На фиг. 4 е представено разпределението на IQ по области. Нормално внимание се открива само при една трета от изследваните, а нормално мислене и памет – при 40%.



Фигура 4. Разпределение на пациентите по отделните елементи на коефициента на интелигентност (n=35).

Обединените резултати от изследване на развитието (нервно-психическо или интелектуално) чрез Манова Томова и Binet –Terman са представени на

фигура 5. Нормално нервно-психическо или интелектуално развитие имат 37,2% от изследваните деца (Фиг. 5).



Фигура 5. Разпределение на пациенти по обединени резултати от КОР по Манова Томова и IQ по Binet – Terman (n=70).

От 27 деца в училищна възраст стандартно училище посещават 44,5% (n=12); двама пациенти са вече студенти (по фармация или компютърни технологии). Училище с ресурсно подпомагане посещават 29,6% (n=8), а 25,9% (n=7) не посещават училище.

Нашите данни за честота на изоставащи в нервно-психическо и интелектуално развитие (62,8 %) са сходни с тези на Е.Норре-Hirshe и съвт. (1998) и по-високи от тези в проучванията на редица автори (11,17,20,32), при които относителният дял на пациенти с IQ под 70% варира от 29,8 до 46%. Децата, изследвани с метода на Binnet-Terman в настоящото проучване имат по-добро развитие в сравнение с оценените по Манова-Томова. Това до голяма степен се дължи на включването в тази група на деца над 3-годишна възраст с тежко изоставане в развитието. Неблагоприятните резултати по отношение нервно-психическото и интелектуално развитие при шънтирани деца с хидроцефалия, налагат анализ на факторите, от които то се влияе при тези пациенти. Това е предпоставка за подобряване на резултатите и доближаването им до тези съобщавани западноевропейските проучвания.

Фактори, влияещи върху нервно-психическото и интелектуално развитие при шънтирана хидроцефалия

Чрез използването на многофакторен регресионен анализ установихме, че най-важните фактори, асоциирани с по-неблагоприятно нервно-психическо и интелектуално развитие (като обобщен резултат от изследване на КОР и IQ) са наличието на ДЦП и/или на епилепсия ($p < 0,001$; $F = 12,702$).

Установява се и статистически значима зависимост ($p < 0,05$) между наличието на ДЦП и всяка една от оценките: нервно-психическо и интелектуално развитие като обобщен резултат, КОР - общ и по области, IQ - общо и IQ - внимание. Аналогична зависимост се открива и по отношение наличието на епилепсия и следните оценки: нервно-психическо и интелектуално развитие - обобщен резултат, IQ - общо, IQ - внимание и, КОР - общ и епилепсия.

Тези резултати са в съответствие с проучванията на други автори (11,13). Връзката между ДЦП и/или епилепсия от една страна, и нервно-психическо и интелектуално развитие от друга, може да се потърси в предполагаемите енцефалокластични лезии, свързани с етиология на хидроцефалията и последващи шънтови усложнения.

Изследвайки влиянието на другите фактори върху нервно-психическото и интелектуално развитие се установи статистически значима зависимост между **ниско тегло при раждане** и нервно-психическо и интелектуално развитие - обобщен резултат или КОР - говор, умения и навици, емоционално социална дейност и изобразителна дейност. Резултатите са в съгласие с тези на Е.К. Person и съавт. (2002). **Постхеморагичната** етиология на хидроцефалията се оказва свързана с ниски оценки за КОР-общ и по всички домейни. **Придобитата** хидроцефалия корелира с по-лошо нервно-психическо и интелектуално развитие в сравнение с вродената. Тези резултати потвърждават установената от други автори по-неблагоприятна прогноза на постхеморагичната хидроцефалия (11,19). Нашите резултати и по отношение на по-неблагоприятното нервно-психическо и интелектуално развитие при придобита хидроцефалия в сравнение с вродената са сходни и с установеното други автори (7). Нашите пациенти с хидроцефалия с **ММЦ**, изследвани чрез КОР Манова Томова, имат по-тежко нарушение в моторното развитие, което е аналогично на резултатите на С.Л.Као и съавт. (2001).

Не бе доказана връзка между нервно-психическото и интелектуално развитие като цяло и по области, от една страна, и **усложнения** на шънтиращата система или броя на шънтовете **ревизии**, от друга. Единствено при изследване на паметта и вниманието се доказва, че всички децата с нормално внимание и памет имат от 0 до 2 шънтови ревизии, докато сред другите има деца с повече ревизии.

Други зависимости

При пациентите с намален IQ-общ и IQ-памет установихме по-висока честота на **поведенчески** промени. Това е в съгласие с описаното и от други автори, че шънтирана хидроцефалия се асоциира с поведенчески проблеми, изоставащо нервно-психическо и интелектуално развитие (17, 27).

Нашите резултати показват, че децата с шънтирана хидроцефалия и ниско IQ имат лошо **качество на живот** - когнитивно здраве, което е логично, но не е описано в достъпната литература. Тази асоциация потвърждава надеждността на НОQ като инструмент за изследване.

Не открихме в достъпната литература и установените от нас статистически зависимости между по-лоши резултати за нервно-психическо и интелектуално развитие - обобщен резултат, КОР - общ и по домейни, и IQ-общо и по домейни, от една страна, и по-нисък **функционален статус**, оценен чрез FSS, от друга. Тези данни подкрепят надеждността на FSS като тестов инструмент при шънтирана хидроцефалия.

Изводи

1. Около **една трета (37%)** от децата с шънтирана хидроцефалия имат **нормално нервно-психическо или интелектуално развитие**, а близо половината (**47%**) имат умерено или по-тежко изоставане в развитието. Изоставането в нервно-психическото и интелектуално развитие е в приблизително еднаква степен в отделните области.

2. НПП на децата до **3-годишна** възраст зависи от **етиологията на хидроцефалията**. Децата с **постхеморагична хидроцефалия** имат тежки нарушения във **всички домейни на НПП**.

3. Децата с хидроцефалия и **ММЦ** имат ниски показатели за **КОР моторика**.

4. Децата с шънтирана хидроцефалия и **нормална памет и внимание** имат **по-малко ревизии** на шънтиращата система.

5. Децата с шънтирана хидроцефалия и **ниско IQ общо и IQ внимание** имат по-често **коморбидност с епилепсия**.

6. Децата с шънтирана хидроцефалия и нарушено НПП имат **нисък функционален статус и качество на живот**.

Заклучение

Показателите на НПП и интелектуално развитие показват голяма вариабилност и зависимост от модифицируеми чрез медицински дейности фактори. Тези резултати са основа за преосмисляне на поведението ни относно превенция и навременна диагностика на хидроцефалията, оптимизиране на лечението ѝ и познаване на острите усложнения на шънтовата система. Проследяването на НПП на шънтирани деца е важно, за да се осигури адекватна подкрепа, обучение и добро качеството на живот на тези пациенти.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Rekate HL. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008;5:2.
2. Di Rocco C, Massimi L, Tamburrini G. Shunts vs endoscopic third ventriculostomy in infants: are there different types and/or rates of complications? A review. *Childs Nerv Syst.* 2006 Dec; 22(12):1573-89.
3. Persson EK, Anderson S, Wiklund LM, Uvebrant P. Hydrocephalus in children born in 1999–2002: epidemiology, outcome and ophthalmological findings. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:1111–1118.
4. Fletcher JM, Bohan TP, Brandt ME, Brookshire BL, Beaver SR, Francis DJ, Davidson KC, Thompson NM, Miner ME. Cerebral white matter and cognition in hydrocephalic children. *Arch Neurol* 1992;49:818-24.
5. Lindquist B, Persson EK, Fernell E, Uvebrant P. Very long-term follow-up of cognitive function in adults treated in infancy for hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:597–601.
6. Flechsig P. Developmental (myelogenetic) localisation of the cerebral cortex in the human subject. *Lancet* 1901;2:1027-1029.
7. Erickson K, Baron IS, Fantie BD. Neuropsychological functioning in early hydrocephalus: review from a developmental perspective. *Child Neuropsychol.* 2001 Dec;7(4):199-229.
8. Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Hum Dev.* 1998 Dec;53(2):99-120. Review.
9. Resch B, Gedermann A, Maurer U, Ritschl E, Muller W. Neurodevelopmental outcome of hydrocephalus following intra-/periventricular hemorrhage in preterm infants: short- and long-term results. *Childs Nerv Syst* 1996;12:27-33.
10. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R; NICHD Research Network. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics.* 2008 May;121(5):e1167-77.
11. Lindquist B, Carlsson G, Persson EK, Uvebrant P. Learning disabilities in a populationbased group of children with hydrocephalus. *Acta Paediatr* 2005;94:878-83.
12. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996–1997. *Pediatrics.* 2005;116(6):1391–1400.
13. Persson EK, Hagberg G, Uvebrant P. Hydrocephalus prevalence and outcome in a population-based cohort of children born in 1989-1998. *Acta Paediatr* 2005;94:726-32.
14. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics.* 2000;105(6):1216–1226.
15. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics.* 2005;115(4):997–1003
16. Hoppe-Hirsch E, Laroussinie F, Brunet L, Sainte-Rose C, Renier D, Cinalli G, Zerah M, Pierre-Kahn A. Late outcome of the surgical treatment of hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1998;14:97-9.
17. Lumenta CB, Skotarczak U. Long-term follow-up in 233 patients with congenital hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1995;11:173-5.
18. Kao CL, Yang TF, Wong TT, Cheng LY, Huang SY, Chen HS, Kao CL, Chan RC. The outcome of shunted hydrocephalic children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2001;64:47-53.
19. Heinsbergen I, Rotteveel J, Roeleveld N, Grotenhuis A. Outcome in shunted hydrocephalic children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6(2):99-107
20. Topczewska-Lach E, Lenkiewicz T, Olański W, Zaborska A. Quality of life and psychomotor development after surgical treatment of hydrocephalus. *Eur J Pediatr Surg.* 2005 Feb;15(1):2-
21. Dennis M, Fitz CR, Netley CT, Sugar J, Harwood-Nash DC, Hendrick EB, Hoffman HJ, Humphreys RP. The intelligence of hydrocephalic children. *Arch Neurol* 1981;38:607-15.

22. Riva D, Milani N, Giorgi C, Pantaleoni C, Zorzi C, Devoti M. Intelligence outcome in children with shunted hydrocephalus of different etiology. *Childs Nerv Syst* 1994;10:70-3.
23. Brookshire BL, Fletcher JM, Bohan TP, Landry SH, Davidson KC, Francis DJ. Verbal and non-verbal skill discrepancies in children with hydrocephalus: a five-year longitudinal follow-up. *J Pediatr Psychol* 1995;20:785-800.
24. Taylor AR, Milliken JR, Davison PP. Long-term follow-up of hydrocephalic infants treated by operation. *Br Med J* 1960;2:1356-9.
25. Tew B, Laurence KM. The clinical and psychological characteristics of children with the “cocktail party” syndrome. *Z Kinderchir* 1979;28:4.
26. Fernell E, Gillberg C, von Wendt L. Autistic symptoms in children with infantile hydrocephalus. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:451-7.
27. Lindquist B, Carlsson G, Persson EK, Uvebrant P. Behavioural problems and autism in children with hydrocephalus: a population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:214-9.
28. Tew B, Laurence KM, Richards A. Inattention among children with hydrocephalus and spina bifida. *Z Kinderchir* 1980;31:381-6.
29. Vachha B, Adams RC. Memory and selective learning in children with spina bifida-myelomeningocele and shunted hydrocephalus: a preliminary study. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2005 Nov 17;2:10
30. Houliston MJ, Taguri AH, Dutton GN, Hajivassilou C, Young DG. Evidence of cognitive visual problems in children with hydrocephalus: a structured clinical history-taking strategy. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:298-306.
31. Kulkarni AV, Drake JM, Rabin D, Dirks PB, Humphreys RP, Rutka JT. Measuring the health status of children with hydrocephalus by using a new outcome measure. *J Neurosurg.* 2004;101(Suppl 2):141-146.
32. Vinchon M, Rekate H, Kulkarni AV. Pediatric hydrocephalus outcomes: a review. *Fluids Barriers CNS.* 2012 Aug 27;9(1):18

НЕВРОЛОГИЧНИ И КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДЕЦА С БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Петя Маркова

Неврологични прояви при хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)

Засягането на нервната система остава една от основните причини за заболяемост и смъртност при пациентите с ХБЗ. Усложненията се наблюдават, както в централната, така и периферната нервна система. Възникването им е свързано с разнообразни патофизиологични механизми, които водят и до многолика клинична изява: **анемията** обуславя умора, депресия, нарушения на съня, увредени когнитивни функции; **диселектролитемия** – хипокалциемични и хипонатриемични гърчове; **ацидоза** – нарушен растеж и развитие, летаргия, гърчове, кома; **артериална хипертония** – хипертензивна енцефалопатия; **уремия** - промени в поведението, нарушено съзнание, гърчове. Неврологичните прояви при ХБЗ могат да се обособят в две групи – на централната нервна система и периферната нервна система (табл. 1).

Таблица 1. Неврологични усложнения при хронични бъбречни заболявания.

Централната нервна система	Периферната нервна система
Енцефалопатия	Мононевропатия
Деменция	Полиневропатия
Цереброваскуларно заболяване	Миопатия
Осмотична миелинолиза	
Синдром на неспокойните крака	
Интракраниална хипертония	

Нарушения на централната нервна система при хронични бъбречни заболявания

Уремична енцефалопатия (УЕ). Отнася се за органична мозъчна увреда, развиваща се при пациенти с остра или хронична бъбречна недостатъчност, най-често при спадане или поддържане на изчислена скорост на гломерулната филтрация (иСГФ) под 15 мл/мин/м² (1). Тежестта на клиничната изява и прогресията зависят от степента на отпадане на бъбречната функция т.е. симптомите са по-изразени при остра бъбречна увреда (ОБУ). Двата пола се засягат еднакво.

Патофизиологията на УЕ е комплексна: 1. Редица вещества с токсичен ефект като някои протеини, аминокиселини, урея, креатинин, гуанидинови компоненти, пикочна киселина, хипурова киселина, карнитин, хормони, сулфати, фосфати и други вещества, натрупващи се в условията на бъбречна недостатъчност допринасят за възникването ѝ (1). Нивата на някои от гуанидиновите компонентни са много високи, особено на гуанидинсукциниловата киселина, метилгуанидина, които е доказано че са невротоксични. 2. Вторичен хиперпаратиреоидизъм – механизмите, чрез които паратхормонът води до нарушение на мозъчната функция са ненапълно изяснени. Счита се, че значение има повишаване на нивото на вътреклетъчен калций. 3. Дисбаланс на мозъчните невротрансмитерни аминокиселини - активация на възбудните рецептори (N-methyl-D-aspartate) и инхибиране на инхибиторните рецептори (GABA). Това може да провокира появата на миоклонуси и гърчове. 4. Нарушаване на мозъчния метаболизъм. При ХБЗ е установено, че нивата на креатининфосфата, АТФ и глюкозата се повишават, докато тези на АМФ, АДФ и лактата спадат. В условията на уремия, мозъкът използва по-малко АТФ и поради това се продуцира по-малко АДФ и АМФ, което води до цялостно спадане на активността на церебралния метаболизъм (2). 5. Възникване на демиелинизационни промени (1). Това се свързва с инхибирането на транскетолазата (тиамин зависим ензим от пентозофосфатния цикъл), който е важен за поддържането на миелина.

Клинична картина. Ранните симптоми най-често са анорексия, гадене в комбинация с повече или по-малко изразена невропсихиатрична симптоматика - намалена способност за концентрация, неспокойствие, нервност, сънливост, симптома на неспокойните крака.

При напреднала УЕ се наблюдава повръщане и задълбочаване на невропсихиатричната симптоматика - избухливост, дезориентация, промени в поведението до ексцентричност. Могат да се открият белези на засягане на краниалните нерви - нистагъм, папиларен оток, хиперрефлексия, клонуси. В крайната фаза пациентите изпадат в ступор и пълна кома.

Биохимични показатели се характеризират с високостепенна уремия, ацидоза и различно по степен нарушение на електролитния баланс (хиперкалиемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хиперфосфатемия, хипермагнезиемия) в съчетание с дехидратация или хиперхидратация.

Електроенцефалографските записи показват обикновено дезорганизирана мозъчна активност, изразяващ се в забавяне до загуба на алфа вълните, интермитентна поява на тета и делта вълни на фона на бавновълнова основна активност.

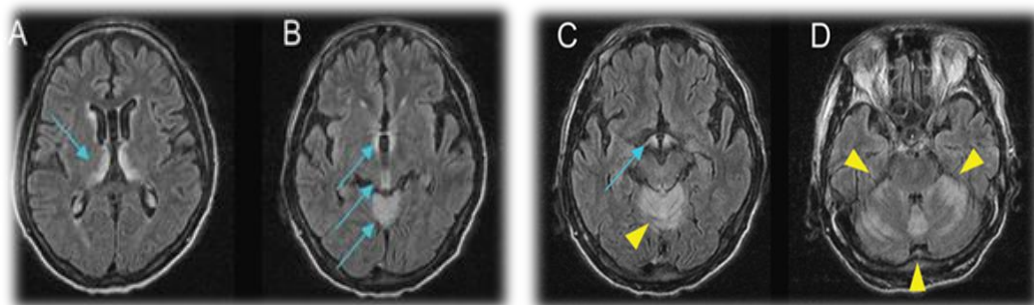
Евентуално **образно изследване на мозъка** (МРТ и КТ) при пациенти с УЕ се прави главно с цел да се изключат други причини за неврологичната симптоматика - заемащ пространство процес, съдов инцидент, субдурален хематом. Типичната МРТ находка при УЕ е увеличен сигнален интензитет на мозъчната кора и базалните ганглии, докато от КТ образът е неспецифичен.

Лумбална пункция се прави само при определени показания – при липса на овладяване на неврологичната симптоматика в контекста на адекватно диализно лечение или при съмнение за невроинфекция.

Лечение. Базовото лечение е бъбречнозаместителната терапия - хемодиализа или перитонеална диализа. Нерядко при деца с ХБЗ първоначалната клинична изява е УЕ. Затова при новопоявила се неврологична симптоматика, включително и коматозно състояние, в диференциалната диагноза като възможна причина трябва да се има предвид и бъбречната недостатъчност.

Енцефалопатия свързана с лечението на ХБЗ (Диализна енцефалопатия). Приема се, че основната патофизиологична причина за поява на диализната енцефалопатия (известна още като диализна деменция при пациенти с дълготрайна бъбречнозаместителна терапия) са използваните в миналото диализни разтвори, съдържащи алуминий, както и алуминий-съдържащи фосфатни уловители за лечение на хиперфосфатемията. Състоянието се характеризира с микроцитна анемия и остеомаляция на фона на изразена неврологична симптоматика - психоза, дизартрия, дизфазия, миоклонуси, гърчове. Отнася се за бързопрогресиращо усложнение, което обикновено в рамките на 6 месеца води до смърт. След въведеното ограничаване в приложението на алуминий-съдържащи диализни разтвори, както и краткосрочната (не повече от месец) употреба на алуминий-съдържащи фосфатни уловители, случаите на диализната енцефалопатия, съобщавани в литературата, значително намаляват. Съвременното лечение включва десфероксам, който повлиява основния патофизиологичен механизъм (3).

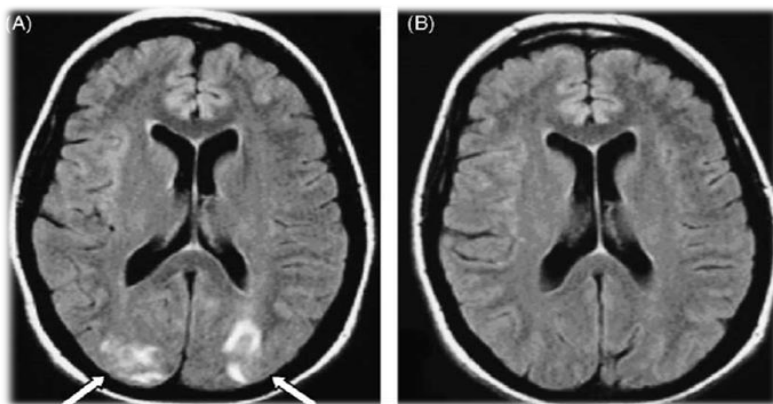
Енцефалопатията *тип Wernicke*. Наблюдава се също при пациенти на диализно лечение. Отнася се за състояние в резултат на дефицит на витамин В1. Представя се клинично с характерна триада от симптоми - церебеларна атаксия, офталмоплегия, енцефалопатия. Типична находка в МРТ са симетрични лезии в мезенцефалона, перивентрикуларно, в таламуса и вермиса (фиг. 1 и 2). Лечението се състои в бързо преодоляване на тиаминовия дефицит (4).



Фигура 1. Класически МРТ образ на енцефалопатия на Wernicke, показващ повишен интензитет на сигнала в медиалния таламус (А), перивентрикуларното сиво мозъчно вещество (В), мамиларните телца (С) и церебеларния вермис (D) (4).

Енцефалопатия на отхвърляне (*Rejection encephalopathy*). Наблюдава се в първите 3 месеца, по-рядко до 2 години след бъбречна трансплантация при пациенти със системни признаци за отхвърляне на алографта. Протича с главоболие и гърчове. Лечението изисква овладяване на острата реакция на отхвърляне чрез адекватна имunosупресивна терапия.

Хипертензивна енцефалопатия. Терминът „Хипертензивна енцефалопатия“ за първи път е използван в 1928 година при описание на съчетанието от енцефалопатична симптоматика в контекста на малигна артериална хипертония. Свързва се с появата на увредена цереброваскуларна авторегулация, ендотелна увреда и повишена плазмена концентрация на натрийуретичен пептид, водещи до вазогенен едем, най-силно изразен в задната част на мозъка. Клиничната изява е силно главоболие, предимно в челната област, в съчетание с нарушение на зрението и съзнанието, гадене, повръщане, гърчове и огнищна неврологична симптоматика. При МРТ типичната находка е т.н. PRES (синдром на задна обратима енцефалопатия) (5) (фиг. 2).



Фигура 2. Синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES) – едем на бялото мозъчно вещество в парието-окципиталната област (A), който изчезва на контролното изследване (B) (www.slideshare.net/NeurologyKota/presentation1-54015852).

Енцефалопатия поради лекарствена токсичност. Тя е резултат от натрупване на токсично въздействащи продукти, свързани с метаболизирането на използваните медикаменти, които се елиминират чрез бъбречна екскреция - изониазид, метронидазол, псевдоефедрин, вигабатрин, цефазолин, ацикловир. При имunosупресант-индуцирана енцефалопатия това са калцийневринови инхибитори, като циклоспорин и такролимус.

Клиничната изява е тремор, главоболие, малкомозъчна или екстрапирамидна симптоматика.

За овладяване на проблема се налага спиране на приема на съответния медикамент. Превенцията на този тип енцефалопатия в условията на бъбречна недостатъчност изисква прецизно дозиране на използваните медикаменти, съобразено с креатининовия клирънс на пациента.

Засягане на периферната нервна система

Полиневропатия. Наблюдава се в около 60% от пациентите с ХБЗ. Засяга моторните, сензорните, автономни и краниални нерви. Касае се за симетрична дистална сензомоторна полиневропатия, причинена от уремичните токсини. Тежестта на клиничната картина корелира строго със степента на бъбречната недостатъчност. Може да се изяви във всяка една възраст, като малко по-често засяга мъжкия пол. Обикновено първият симптом е парестезия или повишена чувствителност за болка. Появява се слабост на долните крайници, мускулна атрофия, мускулни крампи и симптома на неспокойните крака. Тези симптоми могат да са налице при уремични пациенти и без невропатия. Пациентите съобщават за мравучкане, усещане за боцкане и сърбеж на крайниците, които частично се облекчават при движение на крайника. С прогресиране на невропатията се засягат и горните крайници. При 45-59% от уремичните пациенти се наблюдава и автономна дисфункция – световъртеж или замаяност, които се свързват с орто-статична хипотония. Рядко се наблюдава клинична картина на синдром на Guillain-Barre, но веднъж появила се бързо прогресира и за няколко дни или седмици настъпва дихателна недостатъчност.

При електрофизиологично изследване се установяват данни за аксонална загуба и вторична демиелинизация.

При повечето пациенти уремичната невропатия се стабилизира и дори подобрява в резултат на системна хронична диализа (6).

Мононевропатия. Тя най-често е форма на компресивна невропатия. Може да засегне медиалния нерв в областта на китката, улнарния или перонеалния нерв. Патогенезата е свързана с отлагане на амилоид в съединителната тъкан и сухожилията около и в карпалния тунел. Множествена дистална мононевропатия може да се наблюдава и като резултат от исхемична увреда, настъпила при създаване на артерио-венозна фистула на крайника, необходима за провеждане на хемодиализа (Табл. 2).

Таблица 2. Схематично представяне на най-честите мононевропатии при пациенти с ХБЗ и тяхното лечение

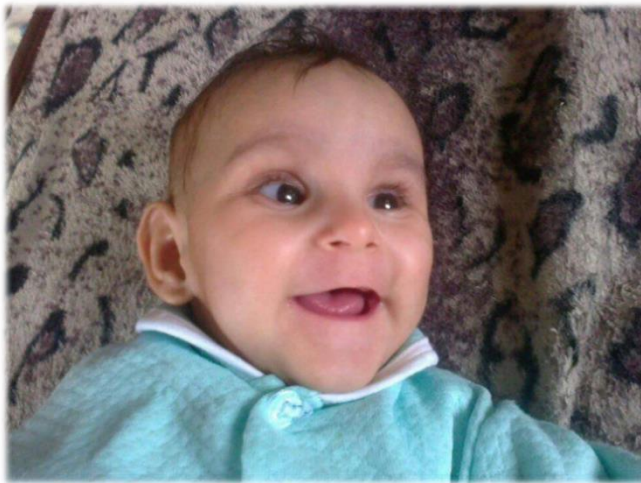
Мононевропатия	Патофизиология	Лечебни или превантивни мерки
Улнарен нерв	<ul style="list-style-type: none"> Исхемия Заклещване в канала на Гион поради уремичен калцификат 	<ul style="list-style-type: none"> Противовъзпалителни средства Трициклични антидепресанти Антиконвулсанти Хирургична декомпресия
Медианен нерв	<ul style="list-style-type: none"> Исхемия Заклещване в карпалния канал поради свързана с диализата амилоидоза Уремична калциноза Артериовенозна фистула 	<ul style="list-style-type: none"> Кортикостероиди локално Оптимална диализна техника Хирургична декомпресия Бъбречна трансплантация
Феморален нерв	<ul style="list-style-type: none"> Исхемия Периоперативна компресия 	<ul style="list-style-type: none"> В повечето случаи спонтанно възстановяване

Миопатия при ХБЗ. Наблюдава се при спад на гломерулната филтрация (eGFR) под 25 мл/мин /м² и прогресира паралелно с отпадането на бъбречната функция. Патогенезата се свързва с уремията, инсулинова резистентност, карнитиновия дефицит и малнутрицията.

Характеризира се с проксимална мускулна слабост на крайниците, хипотрофия, намалена издръжливост на физически натоварвания. Електромиографията и мускулните ензими са нормални. Доказва се чрез мускулна биопсия, при което се установява атрофия на мускулни влакна предимно тип II.

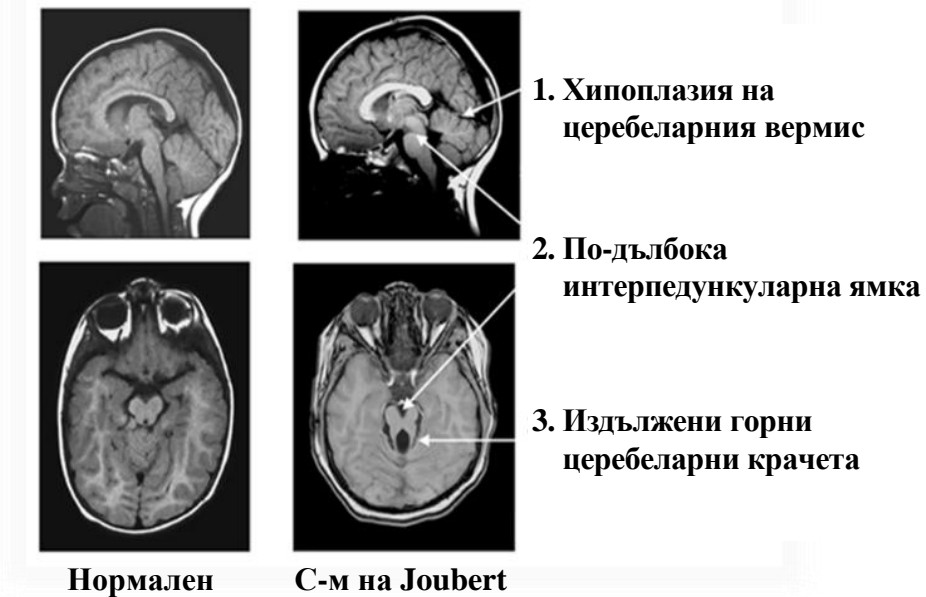
Синдроми с увреждане на ЦНС в рамките на бъбречна болест

Окуло-церебро-ренален синдром (Lowe syndrome). Характеризира се с мускулна хипотония, хипо- до арефлексия, очни аномалии (двустранна катаракта) и бъбречно засягане под формата на синдрома на Фанкони (нискомолекулярна протеинурия от раждането, с последващо развитие на генерализирана проксимална тубулна увреда) (7) (Фиг. 3).



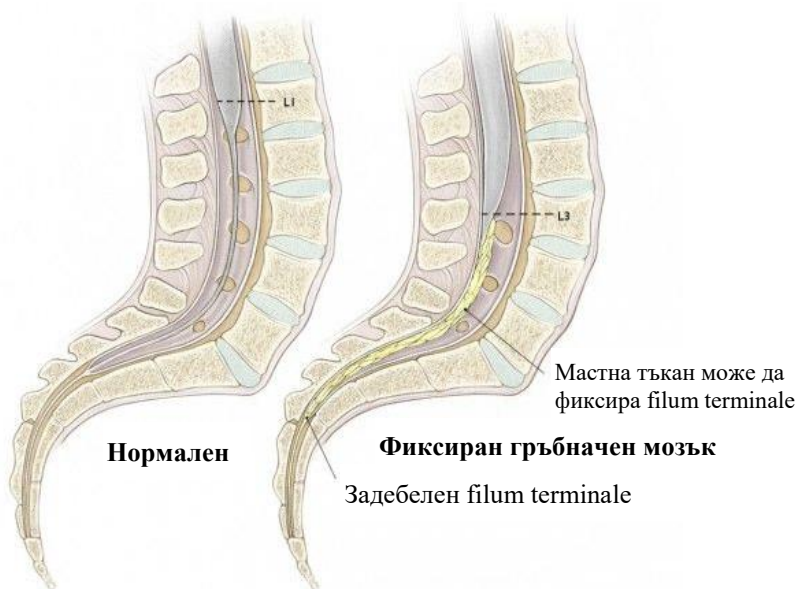
Фигура 3. Фациес на кърмаче със синдром на Lowe (публикува се с разрешение).

Синдром на Жубер (Joubert syndrome). Представя се клинично с мускулна хипотония, церебеларна атаксия, ментална ретардация, респираторен дистрес в неонаталния период (редуване на тахипнея с брадипнея). Бъбречните прояви са нефронофтиза. При МРТ е налице типичен образ под формата на т.н. „моларен зъб“ (фиг. 4) (8).



Фигура 4. МРТ образ на „моларен зъб“
(<http://depts.washington.edu/joubert/joubertsyndrome.php>)

Синдром на фиксирания гръбначен мозък (Tethered cord syndrome). Той е резултат на фиксиране на каудалната част на гръбначния стълб под нивото на L2, ограничаваща неговото движение (фиг. 5) (9). Може да бъде първичен при спинален дисрафизъм и вторичен в резултат на травма след оперативна интервенция.



Фигура 5. Синдром на фиксирания гръбначен мозък (Tethered cord syndrome) - (www.pinterest.co.uk/pin/174021973080808418)

Клиничната изява е спинална болка, засилваща се при движение. Нерядко има ортопедични проблеми свързани с деформация на ходилото или крака и разлика в краката. Съчетава се с прогресираща сколиоза.

Неврологичната симптоматика се изразява в мускулна атрофия и загуба на рефлeksi, влошаване на сетивността и поява на трофични язви. Нерядко е на лице и невrogenен пикочен мехур.

Развитие на деца с хронично бъбречно заболяване

Когнитивно развитие

В началото на 80-те години на 20-ти век, във връзка с изучаване на когнитивното развитие при деца с ХБЗ, са провеждани образни изследвания на ЦНС – КАТ и МРТ. В 12-23% от случаите се открива мозъчна атрофия и перивентрикуларни инфаркти в бялото мозъчно вещество (10).

Установява се, че върху когнитивното развитие оказват влияние следните фактори:

- **Възрастта на изява на ХБЗ.** При начална изява в предучилищна възраст е на лице по-тежко изоставане в НПР, което персистира дори след бъбречна трансплантация. При начало в училищна възраст се наблюдава прогресивно изоставане - IQ под долната граница на нормата. След бъбречна трансплантация може да има подобрение.
- **Вида на лечение.** При деца с дълготрайна бъбречно-заместителна терапия (диализа), се наблюдава по-голямо изоставане в НПР в сравнение с децата, при които е осъществена бъбречна трансплантация.
- **Ко-морбидни състояния** като анемия, артериална хипертония, засягане на ЦНС в рамките на определен синдром, както и използваните за лечение на ХБЗ медикаменти.
- **Обкръжението**, в което израстват децата, и по-конкретно образованието на родителите и способността им да мотивират своето болно дете имат определено влияние върху развитието на когнитивния капацитет.

При деца с ХБЗ са провеждани и съответни функционални тестове за оценка на специфичните нервно-когнитивни функции. При изследването например на експресивната и рецептивна реч не се откриват категорични данни за нарушение след изключване на случаите с нарушения в слуха, което се установява при 18% от децата с ХБЗ. Установява се обаче намалена способност във визуално-пространствените възприятия, което е фундаментална когнитивна функция. Влошена краткотрайната визуална вербална памет, както и способността за възприемане на нова информация. Това в съчетание и с нерядко наблюдавания дефицит на внимание обяснява по-ниската успеваемост в училище при децата с ХБЗ (10).

Качество на живот при пациенти с ХБЗ

С развитието на медицината днес е обичайно да се срещат възрастни с ХБЗ от детска възраст. Това налага все по-голямо внимание да се обръща на качеството им на живот. Освен физическото и психическото състояние то включва и възможностите за образование, професионална реализация, социална интеграция и функциониране (11).

Психическо и поведенческо приспособяване

Децата с ХБЗ, както и техните родители развиват психологични отклонения от по-лек тип (тревожност, липса на независимост, отказ от съзряване). Няма данни обаче за по-висока честота на психиатрични заболявания като депресия или зависимости от алкохол и наркотични средства.

Обучение и професионална реализация

Около 15% от децата с ХБЗ са на индивидуален режим на обучение. Според проучване на Morton et al. (1994 г.) 31% от децата с ХБЗ са безработни в зряла възраст. Ehrich et al. (1992 г.) установяват, че 61% живеят с член от семейството, като немалка част не създадат семейство.

Заклучение

Проследяването на децата с ХБЗ и техните родители трябва да се осъществява от мултидисциплинарен екип - детски нефролог, невролог, кардиолог, диетолог, психолог и социален работник. Децата, получаващи социална подкрепа, имат по-малко психосоциални отклонения. Доброто познаването на нарушенията в НПР при децата с ХБЗ е съществена предпоставка за осигуряване на адекватна подкрепа и постигане на възможно най-пълноценна социална интеграция.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Lohr JW. Uremic Encephalopathy. In: Medscape. Last updated on: May 02, 2017. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/239191-overview>.
2. Bucurescu G. Neurological Manifestations of Uremic Encephalopathy. In: Medscape. Last updated on: May 17, 2016. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1135651-overview>.
3. Andrade LG, Garcia FD, Silva VS, Gabriel DP, Rodrigues AG Jr, Nascimento GV, Caramori JT, Martin LC, Barretti P, Balbi AL. Dialysis encephalopathy secondary to aluminum toxicity, diagnosed by bone biopsy. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Nov;20(11):2581-2.
4. Salen PS. Wernicke Encephalopathy. In: Medscape. Last updated on: Nov 03, 2016. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/794583-overview>.
5. Susanto I. Hypertensive Encephalopathy. In: Medscape. Last updated on: Sep 08, 2017 Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/166129-overview>.
6. Pan Y. Uremic Neuropathy. In: Medscape. Last updated on: Dec 28, 2015. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1175425-overview>.
7. Bokenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *J Pediatr Nephrol*. 2016;31:2201-12.
8. Omran H, Ermisch- Omran B. Nephronophthisis and medullary cystic kidney disease. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 2008 8;143-52.
9. McGirt MJ, Mehta V, Garces-Ambrossi G, Gottfried O, Solakoglu C, Gokaslan ZL, Samdani A, Jallo GI. Pediatric tethered cord syndrome: response of scoliosis to untethering procedures. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr*. 2009;4(3):270-4.
10. Gipson DS, Duquette PJ, Icard PF, Hooper SR., The central nervous system in childhood chronic kidney disease. *J Ped Nephrol*. 2007;22:1703-10.
11. Gerson AC, Harrison C, Furth SL. Psychological and Ethical issues in children with Chronic Kidney Disease. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 2008;52:811-6.
12. Morton MJS, Reynolds JM, Garralda ME, Postlethwaite RJ, Goh D. Psychiatric adjustment in end-stage renal disease: A follow up study of former paediatric patients, *J Psychosom Res* 1994;38:296-303.
13. Ehrlich JHH, Rizzoni G, Broyer M, Brunner FP, Brynner H, Fassbinder W, et al: Rehabilitation of young adults during renal replacement therapy in Europe. 2. Schooling, employment, and social insituation. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7:579-86.

РОЛЯТА НА ЕЛЕКТРОМИОГРАФИЯТА, СЛУХОВИТЕ И ЗРИТЕЛНИТЕ ПРЕДИЗВИКАНИ ПОТЕНЦИАЛИ ПРИ ИЗЯСНЯВАНЕ ЕТИОЛОГИЯТА НА ИЗОСТАВАНЕТО В НЕВРО-ПСИХИЧЕСКОТО РАЗВИТИЕ В РАННА ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Иван Литвиненко

Изоставането в невро-психическото развитие (ННР) в ранна детска възраст е съществен проблем. То се оценява с различни скали, като в България от години се е утвърдила в практиката адаптираната за нашата популация методика на Манова-Томова. Основните показатели в нея са групирани в четири направления: 1. Двигателна сфера; 2. Сетивни функции; 3. Говорно развитие; 4. Емоционално-социална сфера. Електромиографията (ЕМГ), слуховите стволови предизвикани потенциали (ССПП) и зрителните предизвикани потенциали (ЗПП) могат да са от полза при изясняване причините за изоставането в ННР като цяло и в частност на първите 3 показателя.

Електромиография (ЕМГ)

Основни данни за ЕМГ

ЕМГ е основен метод при изясняване заболявания от групата на невро-мускулните, които в клиничната си изява в ранна детска възраст имат като възможен първи симптом изоставане в показателите за двигателно развитие, но е важно кога да търсим резултати от едно такова изследване. Един от първите специалисти в областта на ЕМГ и предизвиканите потенциали у нас проф. Ст. Байкушев пише: „В наше време неврологът трябва да познава добре индикациите и възможностите на клиничната електромиография и електро-неврография, за да може правилно да насочи болните за изследване. Това ще спести излишни изследвания на болните и безпредметно натоварване на лабораториите.“

ЕМГ е електрофизиологичен метод за изследване на невро-мускулната система и двигателната дейност на мускулите чрез регистриране на биоелектричните потенциали от тях. В основата на електромионеврографията (ЕМНГ) стои приложението на електрическа стимулация на ствола на периферните нерви с последваща регистрация и анализ на потенциалите отведени от инервираните от тях мускули или от самия нервен ствол (1).

Отвеждането на потенциали от мускулите с иглов електрод има 3 фази - първо се регистрира активността при покой – релаксация на съответния мускул; след това се оценява характеристиката на отделни двигателни единици

при леко съкращение на мускула; трето се преценява характера на отведената електрична активност при максимално за пациента мускулно съкращение.

ЕМГ е функционално изследване с най-голяма информативна стойност при заболявания засягащи елементи от *периферната двигателна дъга*. Тя включва *телата* на периферните двигателни неврони, разположени в предните рога на гръбначния мозък, техните *аксони*, включени в състава на периферните нерви, и миелиновата им обвивка, отговорна за скоростта на предаване на импулсите, *синапсът* като място за предаване информацията от нерва на мускула и *мускула* като ефекторен орган. Един мотоневрон с групата мускулни влакна, които инервира, се означава във физиологията като двигателна единица (ДЕ). Една ДЕ може да включва от 5 до 2000 мускулни влакна, в зависимост от типа на мускулите. Тези от тях които осъществяват бързи и точни движения притежават ДЕ с малък брой мускулни влакна. Другите, които осъществяват бавни движения и поддържат позата имат ДЕ с по-голям брой мускулни влакна. Броят на ДЕ в отделите мускули също е вариабилен – от 100 до 2000 и повече. Съкращаването на мускулните влакна в една ДЕ става почти едновременно и се регистрира като отделен акционен потенциал (АП) на ДЕ. Той е резултат от сумиране на АП на мускулните влакна, изграждащи двигателната единица. В рамките на един мускул обаче различните ДЕ се съкращават асинхронно, което осигурява плавност на съкращението на мускула като цяло.

За получаване на добри резултати от ЕМГ изследването е необходимо правилно отвеждане, добро усилване и регистрация на потенциалите от мускулното възбуждение.

Полученият резултат дава основания за заключение, което трябва да ползва клинициста за поставяне на правилната диагноза. Резултатът от ЕМГ само определя типа на увреда – миогенна или неврогенна. При неврогенната уточнява видът ѝ – демиелинизация или аксонна дегенерация. Дава данни за миастенна реакция – патологична уморяемост при репетитивна стимулация. Изследването може още да уточни разпространението на увредата и нейната тежест. От ЕМГ изследването не трябва да се очаква диагноза, тъй като тя зависи преди всичко от клиничната картина. Различни заболявания със своя специфична клинична находка, протичане, етиология и прогноза могат да имат напълно идентична ЕМГ находка. Така например при изследване на крайник засегнат от полиомиелит и такъв с увреда в рамките на спинална мускулна увреда ЕМГ изследването ще покаже еднообразни промени – белези на засягане на периферния двигателен неврон на спинално ниво. Особеностите в клинична картина са тези, които дадат основание на клинициста да постави правилната диагноза. От друга страна ЕМГ изследването и в двата случая ще помогне за категоричното отхвърляне на други диференциално-диагностични възможности като първично мускулно заболяване, демиелинизационна увреда на периферния нерв или миастения. В повечето случаи ЕМГ изследването в съчетание с клиничната находка и нивото на мускулни ензими в кръвта са достатъчни за изясняване на диагнозата и правят ненужна далеч по-инвазивната биопсия на мускул или нерв.

Кардинални симптоми насочващи към невро-мускулно заболяване:

От *анамнезата*: 1. Фамилна обремененост; 2. Забавено двигателно развитие; 3. Двигателен дефицит; 4. Патологична уморяемост.

От *обективното състояние* с особена важност са следните елементи:

- Намален обем сила и скорост на активните движения;
- Наличие на флукутация в оплакванията в зависимост от умората;
- Налична мускулна хипотония и атрофия;
- Снизени до липсващи сухожилни и надкостни рефлексии;
- Разпределението на слабостта - предимно проксимално или дистално;
- Наличие на симптоми от страна на други органи и системи.

Важен е подборът и последователността на *изследванията*, доказващи и диференциращи различните невро-мускулни заболявания. Първото и най-елементарно изследване е нивото на специфичния мускулен ензим *креатинфосфокиназа*. Той е нормален или неспецифично повишен при перифернонервните заболявания. Стойностите му са значимо повишени при първично мускулно заболяване. При групата на вродените миопатии завишаването е до десетократно, докато при мускулните дистрофии е над десет пъти над нормата. В рамките на кръвните изследвания при съмнение за миастенен синдром е от полза изследване на *антитела* към постсинаптични рецептори за ацетилхолин и MUSK антитела. Те са налични при придобитата миастения, която е от аутоимунен тип, а отсъстват при вариантите на вродена миастения. Следваща и най-важна стъпка е *ЕМГ* изследването с неговите две основни части – електромиография (ЕМНГ) (измерване скорости на провеждане) и иглова ЕМГ. Това изследване, в голяма част от случаите в съчетание с клинична картина, е в състояние да формира точната диагноза и да спести следващата стъпка в диагностичния процес – *биопсията* на мускул или на периферен нерв. За нозологичните единици с уточнена генетична причина последна стъпка е осъществяване на *ДНК анализ*, което е важно както за доказване на диагнозата, така и за пренатална диагноза в семейството при евентуална следваща бременност.

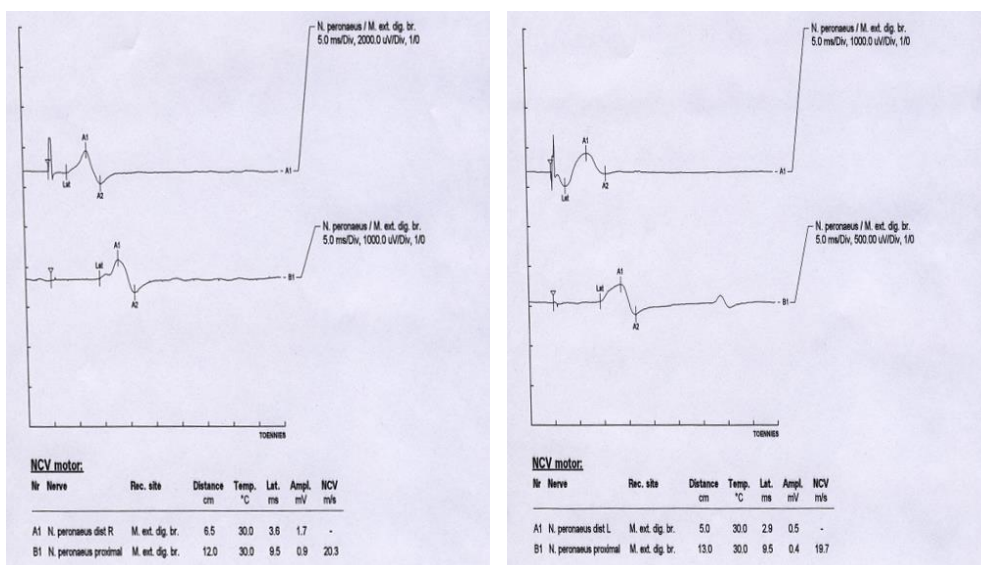
Възможности на ЕМНГ за етиологичното изясняване на изоставането в ННР

Мястото и значението на ЕНГ за изясняване на изоставането главно в двигателното развитие. С нея лесно се уточняват наследствени двигателно-сетивни полиневропатии (НДСП) от всички типове и Фридрайхова атаксия. Изследването поставя диагнозата и до голяма степен диференцира вида на невропатията, а тук клиничното и генетично многообразие е голямо и класификацията непрекъснато се обогатява с нови нозологични единици. Принос в тази група невромускулни заболявания има и нашата страна (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

ЕМНГ има място и значение и за изясняване на изоставане, което е комплексно, засягащо всички сфери, често съчетано с регрес. Тук се отнасят някои левкодистрофии: глобоидоклетъчна (болест на Крабе), метакрома-тична и адренолевкодистрофия. При тези случаи изследването може да

потвърди, но не и да отхвърли диагнозата. При наличие на процес на сегментна демиелинизация на периферни нерви в рамките на заболяването се открива намалена скорост на провеждане и удължено дистално латентно време и това може да постави диагнозата при съчетание с ключовия симптом регрес в ННР. Тъй като процесът на демиелинизация на периферните нерви не се открива при всеки случай, отсъствието на промени в ЕНГ не отхвърля диагнозата.

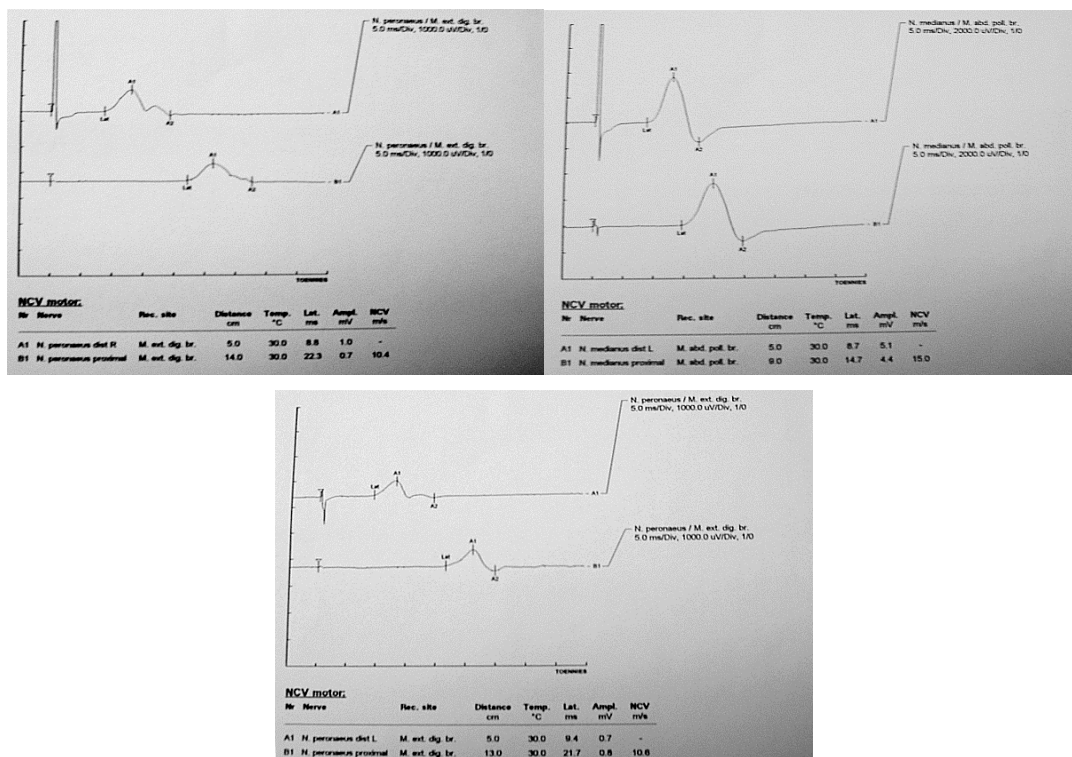
Клиничен случай № 1: Момче на 2 г. и 8 м., без фамилна обремененост за неврологични заболявания. Проходило е на 1 г. 6 м., като походката е смутена по тип степажна. Рефлексите са силно отслабени до липсващи. Оформена е периферен тип пареза с предимно дистално засягане. Креатинфосфокиназата е леко над горна граница на нормата - 258UI/l. ЕМНГ (фиг. 1) показва тежко изразен процес на сегментна демиелинизация на изследваните периферни нерви – находка, съответстваща на критериите за III тип НДСП – болест на Dejerine – Sottas. Това е рядка НДСП с автозомно рецесивно унаследяване или спорадична. Характерна е ранната изява със забавено двигателно развитие (късно прохождение), тежкото протичане с водещ процес на изразена сегментна демиелинизация на периферни нерви и ранна инвалидизация (10).



Фигура 1. Електромиография (ЕМНГ) при случай № 1.

За значението на клиничните данни при интерпретация на резултатите от ЕМНГ при деца с изоставане в ННР е показателен **случай № 2**. При аналогична находка, но различни клинични прояви се доказва съвсем различна диагноза. Касае се за момиче на 3 години с необременена фамилна анамнеза за неврологични заболявания. Първоначалния преглед и изследвания в клиниката на 1 година и 10 месеца във връзка с изоставане главно в двигателната сфера (липса на самостоятелно ходене, при водене за ръце – степаж, мускулна хипотония по-изразена дистално и за долни крайници, арефлексия) са дали основание за

диагнозата НДСП III тип. ЕМНГ (фиг. 2) установява силно намалени скорости на провеждане: по н.перонеус декстра – 10,4 м/сек, ДЛВ - 8,8 мс; по н.перонеус синистра – 10,6 м/сек, ДЛВ - 9,4 мс; по н.медианус синистра – 15,0 м/сек, ДЛВ - 8,7 мс; по н.суралис – не се отвежда СНП. Заключението е тежко изразен процес на сегментна демиелинизация на изследваните периферни нерви. Това е находка, съответстваща на критериите за болест на Dejerine – Sottas.



Фигура 2. Електронеурография (ЕМНГ) при случай № 2.

Пет месеца по-късно обаче се регистрира за първи път регрес в развитието - както в двигателното, така и в общото. Установяват се и промени в обективната находка – повишен мускулен тонус на шийните екстензори с тенденция за опистотонус и пирамидна симптоматика. Поради съмнение за левкодистрофия се изпраща кръв за изследване на лизозомни ензими и се доказва дефицит на арилсулфатаза А. Диагнозата е коригирана на метахроматична левкодистрофия.

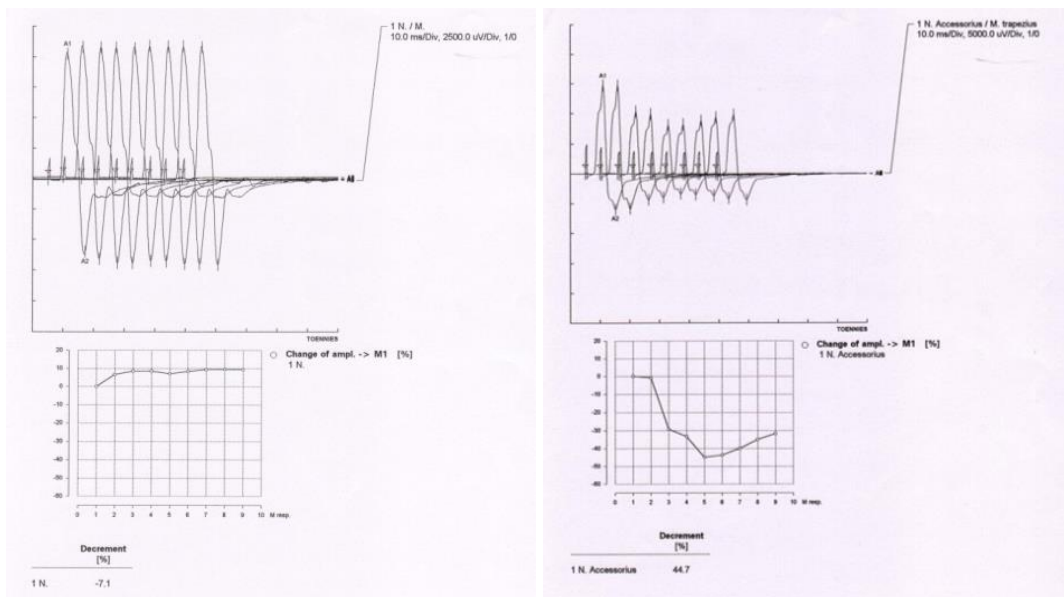
Възможности на ЕМНГ с репетитивна стимулация за изясняване на изоставането в ННР

Основното ѝ приложение е изясняване на изоставането главно в двигателното развитие при *вродени миастенни синдроми (ВМС)* (11). Те са генетично и фенотипно хетерогенна група от редки наследствени заболявания, засягащи

невро-мускулното предаване (12, 13, 14, 15). Изследването поставя диагнозата в съчетание с клиничната картина, но не я изключва при липса на декремент. Обобщените им клинични прояви включват: индуцирана мускулна слабост; ранна поява на болестта (от раждане или в първите години от живота); липсва отговор на имunosупресивно лечение; възможно подобрение от антихолинестеразните медикаменти.

ВМС имат различни прояви в различните възрастови периоди. В неонаталния период са налице: слабо сучене и плач, необясним респираторен дистрес синдром и дихателна недостатъчност, птоза, влошаване на симптомите при плач или двигателна активност. В ранна детска възраст са характерни: забавено двигателно развитие; почти не тичат, трудно се качват по стълби; имат уморяемост при усилие; налице е птоза; външна офталмоплегия; гръбначни изкривявания; намалена мускулна сила.

Диагнозата на ВМС се поставя на базата на клиничните признаци – патологична уморяемост. ЕМГ с репетитивна стимулация може да потвърди, но не и да изключи заболяването (фиг. 3). Друг ЕМГ метод на изследване е т. нар. "jitter" феномен върху единично мускулно влакно, който е по-информативен, но по-труден за изпълнение (16, 17). Изследването на антитела към постсинаптични рецептори за ацетилхолин и MUSK са от полза за изключване на придобитата (автоимунна) форма на миастения, при която те се позитивират при 85-90% от случаите.



Фигура 3. ЕМГ с репетитивна стимулация: в ляво - норма; в дясно - миастенна реакция с изразен декремент от 44,7%.

Възможности на игловата ЕМГ за етиологичното изясняване на изоставането в ННР

Мястото и значението ѝ са главно за изясняване на изоставане в *двигателното развитие* с верифициране на заболявания като *спинална мускулна атрофия (СМА)* и първични мускулни заболявания - *мускулни дистрофии и вродени миопатии*. Тук ЕМГ изследването поставя диагнозата в съчетание с клиничната картина, мускулните ензими, а при необходимост и възможност - биопсията и ДНК анализа.

Игловата ЕМГ може да установи два типа промени:

1. Данни за *неврогенна увреда* – денервация и реинервация

- спонтанна активност от фибрилации и положителни остри вълни
- реинервационни потенциали с увеличено времетраене и амплитуда
- бедно трасе – от отделни АП до междинен тип

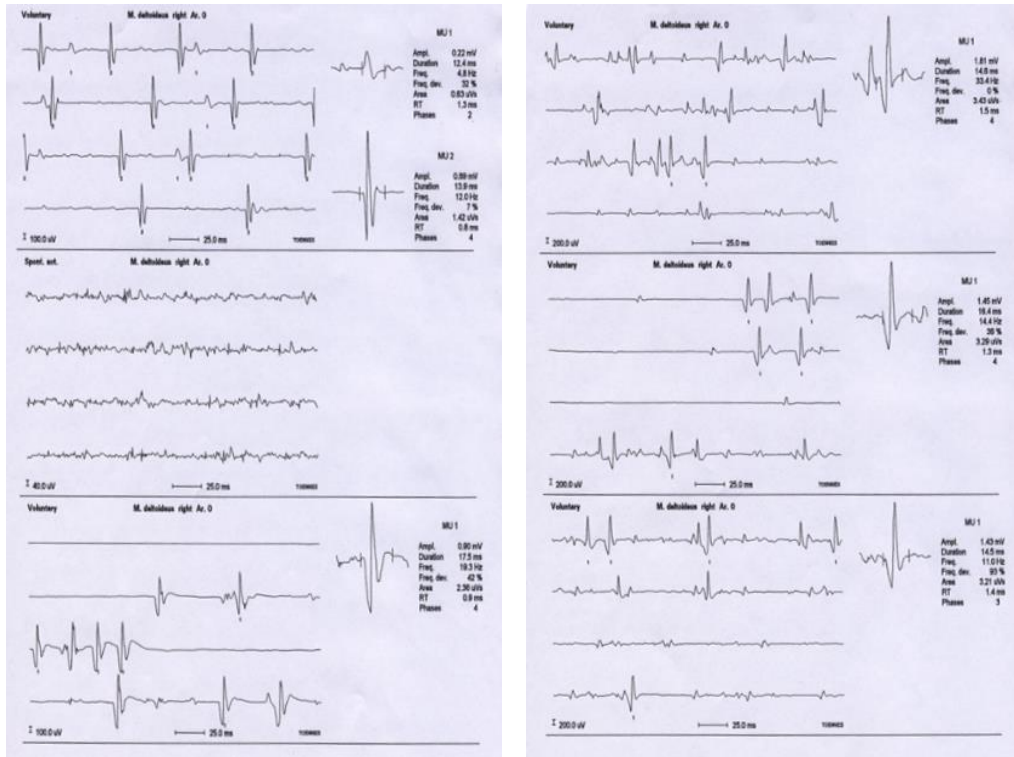
В този случай възможните заболявания са: 1. Спинална мускулна атрофия, 2. Невропатия с водеща аксонна дегенерация.

2. Данни за *миогенна увреда*

- преобладаващо ниски тесни полифазни потенциали
- патологично интерферентен тип трасе с ниска амплитуда
- понякога миотонична реакция

Възможни заболявания при миогенна увреда са: 1. Вродени миопатии; 2. Мускулни дистрофии; 3. Миотонична дистрофия; 4. Миотонии.

Следващите 2 случая (№ 3 и № 4) се представят с почти идентична клиника. Касае са за момчета на 2- и на 3-месечна възраст. И двете са с необременена фамилна и акушерска анамнеза и са със забавено двигателно развитие. Имат слаба спонтанна двигателна активност, не контролират добре главата, нямат опора на краката. Налице е генерализирана мускулна хипотония с хипо- до арефлексия. От изследванията се установява нормална креатинфосфокиназа. ЕМГ показва тежка неврогенна увреда - наличие на спонтанна активност от положителни остри вълни и фибрилации при покой (фиг. 4). Преобладават акционни потенциали с увеличено времетраене и амплитуда, някои с изразена полифазност – по характеристиките си определят като реинервационни. При относително максимално мускулно съкращение трасето е от отделни АП, на места до беден междинен тип. Поставена е диагноза спинална мускулна атрофия тип I (болест на Werdnig – Hoffman). Заболяването е автозомно рецесивно вследствие мутация в проксималната част на дългото рамо на пета хромозома 5q13. Възможна е пренатална диагноза. Генетичното изследване потвърди диагнозата при едното от децата, докато при другото не показва очаквания генетичен дефект. Това наложи ревизия на случая. Отчете се пропуск – при първото ЕМГ изследване не е осъществена ЕМНГ. При повторната ЕМГ се установиха белези на тежка демиелинизация със СП под 20 m/s, което даде основания за корекция и окончателна диагноза: НДСП тип III (болест на Dejerine – Sottas), при която обаче не е възможна ДНК диагноза.

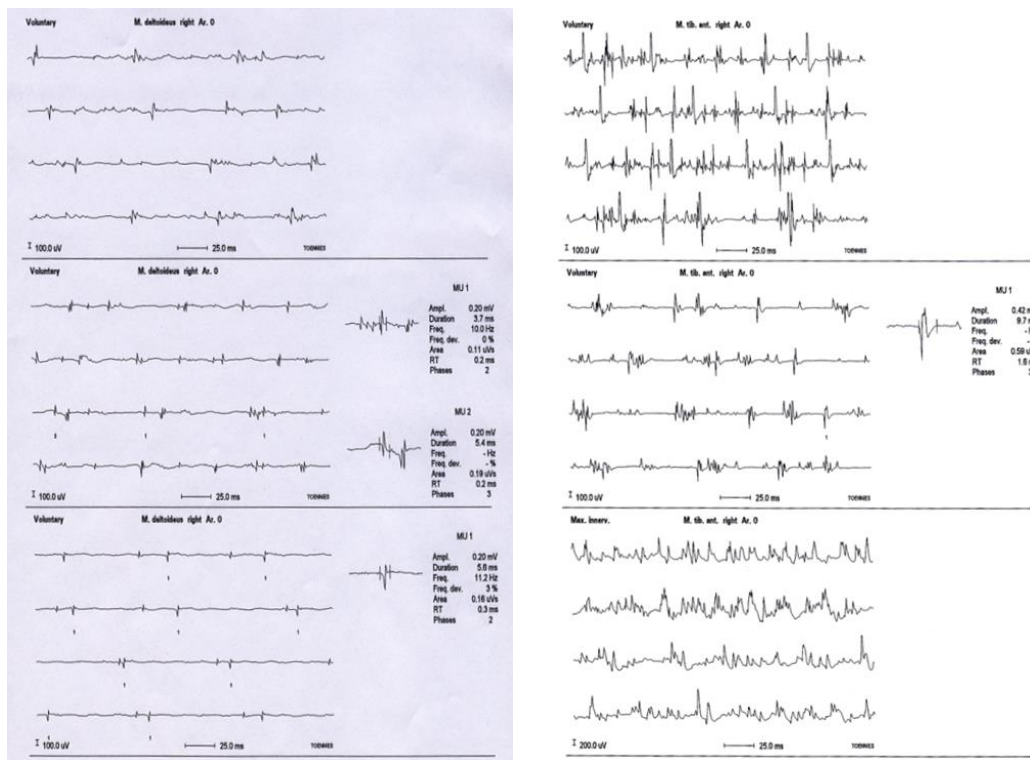


Фигура 4. ЕМГ при случай № 3 и № 4.

Спиналната мускулна атрофия (СМА) обединява група от невромускулни заболявания, които са резултат от патологичен процес, засягащ двигателните неврони в предните рога на гръбначния мозък. Задължителна находка са бележите на денервация в мускулите и загуба на двигателни неврони в предните рога на гръбначния мозък. Диагностиката на СМА се основава на електрофизиологичните изследвания. Те покриват електромиографските критерии за денервация (спонтанна активност, гигантски реинервационни потенциали, бедно трасе) и запазена или леко засегната нервна проводимост (нормални скорости и дистални латентни времена). През 1990 г. бе картиран *SMN1* гена, отговорен за по-честия вариант с автозомно-рецесивно унаследяване на болестта върху проксималната част на дългото рамо на пета хромозома 5q13. В наши проучвания върху български деца потвърдихме водещата роля на *SMN1* гена - 85% от пациентите са с делеции в екзони 7 и 8. Много по-рядка е делецията в екзони 5 и 6 на *NAIP* гена (18, 19, 20, 21, 22).

Съществуват болести, които отговарят на критериите за СМА, но не се свързват с делеция на *SMN1* гена на 5q13, а се обуславят от други гени и локуси. Макар и редки, познаването им е от изключителна важност (23, 24, 25, 26). При всеки конкретен случай с клиника на СМА и изключена СМА вследствие мутация в 5q13 е необходимо уточняване с оглед както на развитието на заболяването и прогнозата при пациента, така и за възможна пренатална диагноза при следваща бременност в семейството (23).

Случай № 5 е момче на 3 години и 2 месеца, фамилно необременено с неврологични заболявания, от нормална бременност и раждане, с правилно начално двигателно развитие, но късно прохождане – на 1 година и 9 месеца. Обективно: възможна е самостоятелна походка на широка основа - клатушкаща се, положителен симптом на Гауърс, лека мускулна хипотония и хипорефлексия. От изследванията: силно завишена креатинфосфокиназа – 23000 UI/l. ЕМГ показва изразен процес по тип на миогенна увреда - без наличие на спонтанна активност в покой (фиг. 5). Преобладават акционни потенциали с намалено времетраене и амплитуда, някои с изразена полифазност. При относително слаба мускулна контракция трасето е от патологично интерферентен тип при ниска амплитуда - под 1 милivolт.



Фигура 5. ЕМГ при случай № 5.

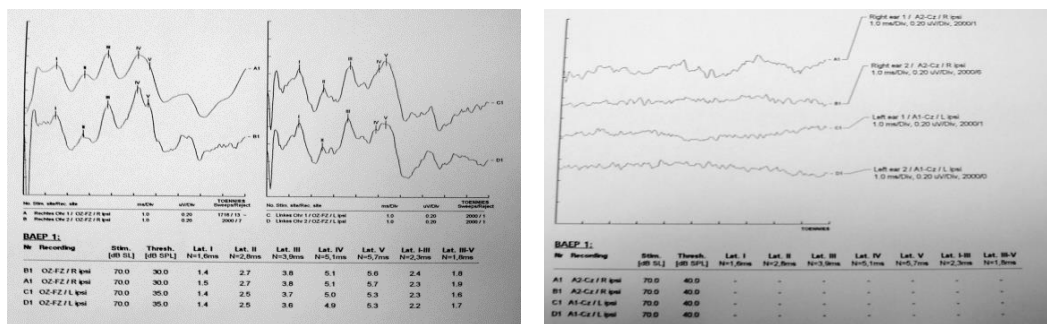
Това е типичен случай на *прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен*. Основанията за тази диагноза са: 1. Клинична изява преди 5-годишна възраст. 2. Първи симптом - закъсняло прохождане. 3. Водеща в клиничната картина е прогресираща симетрична мускулна слабост със засягане повече на проксималните мускулни групи отколкото на дисталните, първоначално на долните крайници. 4. Често има псевдохипертрофия на *m. triceps surae*. 5. Загуба на възможността за самостоятелно ходене преди 13-год. възраст. 6. Над десетократно

увеличение на креатинфосфокиназата. 7. ЕМГ – скъсено времетраене, ниска амплитуда и полифазност на потенциалите, фибрилации и позитивни вълни. Нормални скорости на провеждане по периферни нерви. Мускулна биопсия обикновено не се налага. Тя показва абнормни вариации в диаметъра на мускулните влакна (атрофични и хипертрофични), както и дифузно пръснати некротични и регенеративни влакна, а също и хиалинови влакна и нарастване на ендомизиалната съединителна и мастна тъкан. ДНК установява Дюшенов тип мутация в дистрофиновия ген. Има X-свързан начин на унаследяване. Наличен е дефицит на белтъка дистрофин (27).

Значение на слуховите стволови предизвикани потенциали (ССП) при изоставане в НПР

Значение на ССП при деца с водещо изоставане в говора

Възбудният потенциал се генерира в кохлеята, минава през кохлеарния нерв, през кохлеарното ядро, оливата, леменискус латералис, коликулус инфериор в средния мозък, нуклеус геникулатус медиалис и накрая достига до кората (28) (фиг. 6). Изследването е единственото, което обективизира слуховата функция и поставя категорично диагнозата глухота в кърмаческа и ранна детска възраст.



Фигура 6. ССП при запазен слух (вляво) и при двустранна глухота (вдясно).

Значение на ССП при деца с водещо изоставане във всички области, често съчетано с регрес и друга неврологична симптоматика

Тук се отнасят диагнози като: левкодистрофии (глобидоклетъчна – болест на Крабе, метахроматична, адренолевкодистрофия); демиелиниращи процеси - множествена склероза. Установяват се удължени латенции и интерпикови интервали, които са белег за демиелиниращ процес на мозъчния ствол.

Зрителните предизвикани потенциали (ЗПП) при изоставане в ННР

ЗПП за изясняване на изоставането главно в двигателното развитие вследствие зрителен дефицит

Забавя се усвояването на двигателни умения поради невъзможна зрително-двигателна координация. При липса на добро зрение детето не фиксира, не следи и няма как да посегне и хване играчка. Възпрепятствано е и придвижване в пространството поради липса на ориентация. Изследването поставя диагнозата слепота в ранна детска възраст.

ЗПП за изясняване на водещо изоставане във всички области, често съчетано с регрес и друга неврологична симптоматика

Среща се при левкодистрофии: глобоидоклетъчна (болест на Крабе), метахроматична и адренолевкодистрофия. Изследването може да потвърди заболяването на базата на доказана слепота или при удължени латенции, но не и да отхвърли заболяването.

Изводи:

- ЕМГ, ССПП и ЗПП имат място при дешифриране етиологията на изоставането в ННР;
- За някои заболявания резултатите от тези изследвания са строго специфични и доказателствени. За други болестни единици те потвърждават, но не могат да отхвърлят заболяването;
- ЕМГ следва да се назначава в случаите със съмнение за пареза от периферен тип или при водещо изоставане в двигателното развитие;
- ССПП е единственото изследване, което доказва глухота в ранната възраст;
- ЗПП е единственото изследване, което поставя диагноза слепота в ранна възраст.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Jordanova A, Karcagi V, Kremensky I, Litvinenko I, Uzunova M, Turnev I, Ishpekova B, Herzegfalvi A, Zacharova B, Simeonova I, Gergelcheva V, Kutzarova I, Konstantinova D, Ivanova T, Veleva M, Tomov S, Peteva M, Kalayjieva L. Spinal muscular atrophy in Gypsies from Bulgaria and Hungary. *Acta myologica*. 2001; 20: 226 – 230.
2. Търнев И, Гергелчева В, Божинова В, Белберова К, Ишпекова Б, Чакъров В, Петрова И, Иванова С, Литвиненко И, Йоданова А. Фенотипни прояви при наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане. Двигателни нарушения. 2005; 2: 32 – 38.
3. Търнев И, Ишпекова Б, Кинг Р, Гергелчева В, Петрова Ю, Шмаров А, Николова А, Савов А, Кацарова М, Божинова В, Литвиненко И, Цеков Х, Петкова И, Христова А, Попова Н, Анева Л, Ангеличева Д, Йорданова А, Кременски И, Томас ПК, Калайджиева Л. Клинико – генетично проучване на херeditарната моторна и сензорна невропатия тип Лом (ХМСНЛ; МIM 601455) в България. *Българска неврология*. 2005; 5(3): 148 – 151.
4. Guerguelcheva V, Tournev I, Bojinova V, Hantke J, Litvinenko I, Ishpekova B, Shmarov A, Petrova J, Jordanova A, Kalaydjieva L. Early clinical and electrophysiological features of the two most common forms of Charcot-Marie-Tooth disease in the roma (gypsies). *J Child Neurology*. 2006; 21(17) 20- 25.
5. Tournev I, Thomas PK, Gooding R, Angelicheva D, King R, Youl B, Guerguelcheva V, Ishpekova B, Blechsmidt K, Swoboda K, Petkov R, Molnar M, Kamenov Z, Siska E, Taneva N, Borisova P, Lupu C, Raycheva M, Trifonova N, Popova A, Corches A, Litvinenko I, Merlini L, Kutzarova M, Tzankov B, Popa G, Akkari P, Rosenthal A, Donzelli O, Kalayjieva L. Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy (CCFDN) syndrome - clinical, neuropathological and genetic investigation. *Acta myologica*. 2001;20: 210 – 219.
6. Vance JM. Hereditary motor and sensory neuropathies. *J Med Gen*. 1991; 28 (1): 1–5.
7. Гергелчева В, Литвиненко И, Чернинкова С, Божинова В, Михайлова В, Ишпекова Б, Ангелова Л, Иванов И, Димова П, Оскар А, Йорданова А, Емар Б, Енгел А, Лохмюлер Х, Калайджиева Л, Търнев И. Конгенитален миастенен синдром тип I A (фамилна инфантилна миастения) при българските роми. *Българска неврология*. 2007; 7(5): 242 – 245.
8. Търнев И, Гергелчева В, Литвиненко И, Божинова В, Ишпекова Б, Димова П, Иванов И, Чернинкова С, Емар Б, Енгел А, Лохмюлер Х, Калайджиева Л. Конгенитален миастенен синдром тип Ia – клинично фенотипизиране и генетична епидемиология. *Педиатрия*. 2005;45(3): 17 – 21.
9. Chamova T, Tournev I, Jordanova A, Guerguelcheva V, Genova J, Mihaylova V, Raycheva M, Todorov T, Bichev S, Gospodinova M, Litvinenko I, Bojinova V, Mitev V. Approaches in Diagnostic & Care of Duchene/Becker Muscular Dystrophy. Genotype – phenotype correlations in Duchene/Becker muscular dystrophy patients. LAP Lambert Academic Publishing 2012.
10. Musiek FE, Baran JA. *The Auditory system*. Boston, MA 2007: Pearson Education, Inc.
11. Търнев И, Варон Р, Ангеличева В, Гергелчева В, Гудинг Р, Йол Б, Ишпекова Б, Кинг Р, Райчева М, Каменов З, Чернинкова С, Томов А, Петков Р, Божинова В, Кацарова М, Шмаров А, Литвиненко И, Тинчева Р, Цеков Х, Борисов П, Бужов Б, Петрова Ю, Томас ПК, Калайджиева Л. Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия /ККЛДН/ синдром при цигани – чист дефект на РНК полимераза II – медираната транскрипция. *Българска неврология*. 2005; 5(3): 142 – 147.
12. Kamen G. *Electromyographic Kinesiology*. In Robertson DGE et al. (eds.). *Research Methods in Biomechanics*. Champaign, IL: Human Kinetics Publ., 2004.
13. Thomas FP, Guerguelcheva V, Gondim FA, Tournev I, Rao CV, Ishpekova B, Kinsella LJ, Pan Y, Geller TJ, Litvinenko I, De Jonghe P, Scherer SS, Jordanova A. Clinical, neurophysiological and morphological study of dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth type C neuropathy. *J Neurol*. 2016; 263(3):467-76.
14. Jordanova A, Thomas FP, Guerguelcheva V, Tournev I, Gondim FA, Ishpekova B, De Vriendt E, Jacobs A, Litvinenko I, Ivanova N, Buzhov B, De Jonghe P, Kremensky I, Timmerman V.

- Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth type C maps to chromosome 1p34-p35. *Am J Hum Genet.* 2003;73(6):1423-30.
15. Jordanova A, Kargaci V, Kremensky I, Litvinenko I, Uzunova M, Turnev I, Ishpekova B, Herzegfalvi A, Simeonova I, Kalaydjieva L. Spinal muscular atrophy among the Roma (Gypsies) in Bulgaria and Hungary. *Neuromuscul Disord.* 2002;12(4):378-85.
 16. Guillot N, Cuisset JM, Cuvellier JC, Hurtevent JF, Joriot S, Vallee L. Unusual clinical features in infantile Spinal Muscular Atrophies. *Brain Dev.* 2008;30(3):169-78.
 17. Peeters K, Litvinenko I, Asselbergh B, Almeida-Souza L, Chamova T, Geuens T, Ydens E, Zimoň M, Irobi J, De Vriendt E, De Winter V, Ooms T, Timmerman V, Tournev I, Jordanova A. Molecular defects in the motor adaptor BICD2 cause proximal spinal muscular atrophy with autosomal-dominant inheritance. *Am J Hum Genet.* 2013;92(6):955-64.
 18. Rossor AM, Oates EC, Salter HK, Liu Y, Murphy SM, Schule R, Gonzalez MA, Scoto M, Phadke R, Sewry CA, Houlden H, Jordanova A, Tournev I, Chamova T, Litvinenko I, Zuchner S, Herrmann DN, Blake J, Sowden JE, Acsadi G, Rodriguez ML, Menezes MP, Clarke NF, Andrew G; Shen, Xin-Ming; Selcen, Duygu; Sine, Steven M. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurology.* 2015; 14 (4): 420–434.
 19. Karcagi V, Tournev I, Schmidt C, Hercegflvi A, Guergeltcheva V, Litvinenko I, Song IH, Abicht A, Lochmuller H. Congenital myasthenic syndrome in South-Eastern European Roma (Gypsies). *Acta myologica.* 2001; 20: 231- 238.
 20. Selvan VA. Single-fiber EMG: A review. *Ann Indian Acad Neurol.* 2011; 14 (1): 64 –67.
 21. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? *JAMA.* 2005; 293 (15): 1906–14.
 22. Jordanova A, Stoyanova V, Uzunova M, Litvinenko I, Simeonova I, Kremensky I: Preclinical diagnosis of spinal muscular atrophy type III in a bulgarian pedigree with a recombination. *Balkan Journal of Clinical Laboratory.* 1995; 3: 8 -12.
 23. Ivanova N., Jordanova A, Kantardjieva A, Tournev I, Ishpekova B, Gergelcheva V, Daskalov M, Litvinenko I, Veleva S, Mitev V, Kremenski I. Molecular diagnostics of Bulgarian patients with CMT1 using polymorphic DNA markers. *Balkan Journal of Medical Genetics.* 2001; 4 (3 & 4): 41 – 47
 24. Литвиненко И. Миастения в детска възраст. *MEDINFO* 2011; 11(8): 67 – 71.
 25. Jordanova A, Stoyanova V, Uzunova M, Litvinenko I, Kremensky I. Deletion analysis of Bulgarian SMA families. *Hum Mutat.* 1998;12(1):33-8.
 26. Kremensky I, Jankova S, Bochukova E, Uzunova M, Litvinenko I, Jordanova A. Molecular study of spinal muscular atrophy patients with hybrid genes in Bulgaria. *J Inherit Metab Dis.* 1999; 22(3):322-6.
 27. Litvinenko I, Kirov AV, Georgieva R, Todorov T, Malinova Z, Mitev V, Todorova A. One novel and one recurrent mutation in IGHMBP2 gene, causing severe spinal muscular atrophy respiratory distress 1 with onset soon after birth. *J Child Neurol.* 2014;29(6):799-802.
 28. Rossor AM, Oates EC, Salter HK, Liu Y, Murphy SM, Schule R, Gonzalez MA, Scoto M, Phadke R, Sewry CA, Houlden H, Jordanova A, Tournev I, Chamova T, Litvinenko I, Zuchner S, Herrmann DN, Blake J, Sowden JE, Acsadi G, Rodriguez ML, Menezes MP, Clarke NF, Auer Grumbach M, Bullock SL, Muntoni F, Reilly MM, North KN. Phenotypic and molecular insights into spinal muscular atrophy due to mutations in BICD2. *Brain.* 2015;138(Pt 2):293-310.

СЪБИТИЙНО-СВЪРЗАНИ ПОТЕНЦИАЛИ И ЗНАЧЕНИЕТО ИМ ПРИ ИЗУЧАВАНЕ НА КОГНИТИВНИТЕ ПРОЦЕСИ

Ина Генева, Фани Гълъбова

Предизвиканите потенциали са характерен електричен отговор на нервната система към различни външни стимули и дават функционална оценка на изследваните мозъчни пътища. Терминът „event-related potential“ (събитийно-свързани потенциали, ССП) е описан в литературата от Herb Vaughan през 1969 г (1). **Събитийно-свързаните потенциали (ССП)** са стереотипен електрофизиологичен отговор на вътрешен или външен стимул и са дистантно отражение на активността на мозъчните структури, свързани с преработка на сензорната информация. Всеки измерен мозъчен отговор е пряк резултат от мисловен процес или възприятие (2).

ССП са едни от най-информативните и динамични методи за проследяване на обработката на информация в мозъка при здрави, неврологични и психиатрични заболявания. Те не зависят от културни и образователни различия и са безопасен неинвазивен метод за изучаване психофизиологичните корелати на психичните процеси. ССП отразяват последователно процесите на възприемане и обработката на сензорна информация, както и висшите корови функции, свързани с тази обработка, като внимание, памет, семантично разбиране и други видове когнитивна дейност (3).

ССП представляват много бърза промяна в електрическата активност на мозъка и се представят като вълни. Тези вълни обикновено са осреднена стойност на отговорите на многократно повтарящи се стимули (2). Основните параметри на вълните са латентното време (ЛВ), т.е. времето от стимула до вълната, и амплитудата. Вълните при ССП са позитивни (Р) и негативни (N) и с ЛВ от 50 до 600 – 1000 msec (3).

ССП могат да бъдат разделени на 2 категории:

1. Вълните, които се регистрират в рамките на първите 100 милисекунди след стимула се наричат **сетивни** или **екзогенни**, тъй като те зависят до голяма степен от физическите параметри на стимула. Използват се за обективизиране на нарушения в сетивните функции - зрение, слух и други.

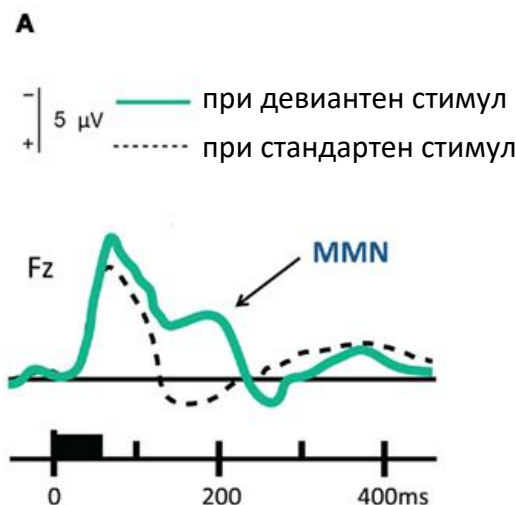
2. Вълните, които се регистрират по-късно, отразяват начина, по който субектът оценява стимула и се наричат **когнитивни** или **ендогенни**. Те са израз на обработката на информацията (4). Те са обект на настоящата статия.

Mismatch negativity (негативно несъответствие)

Mismatch negativity (MMN) е открита от P. Näätänen и колегите му през 1978 г. Тази вълна отразява реакцията на мозъка към неочаквана промяна в поредица от стимули. ССП се предизвикват, когато индивидът, изпълнявайки задача, включваща бърза и правилна реакция към даден стимул, получи нов стимул, който не отговаря на предишните. Новият, различният стимул предизвиква MMN (4).

Като цяло тази форма на вълната е специализирана в оценката на мнемоничната функция на субекта. Единият от стимулите е наречен „стандартен“, а другият – „отклоняващ“. Последният се появява по-рядко, както напр. в следната поредица от букви: *s s s s s d s s s d s s s*. Междустимулните интервали са относително кратки - от 500 msec до 1 сек. MMN се регистрират с латентност около 100-250 msec. Те се установяват в слуховата кора двустранно, но може да се разпространяват и в дясна фронтална мозъчна кора. Записват се с 5-10 активни електрода по системата 10-20 за ЕЕГ: Fz, Cz, C3, C4 и мастоидите (3,4).

MMN е независима от вниманието и може да се използва и за оценка на паметта на кърмачетата. MMN се прилагат и за определяне ефективността на програмите за рехабилитация при деца с дислексия. Чрез нея може да се оцени коровото слухово представителство и подобриенето на слуха след поставяне на кохлеарен имплант. MMN се проучва и при индивиди с аутизъм с цел изучаване на познавателните и екзекутивните функции (5).

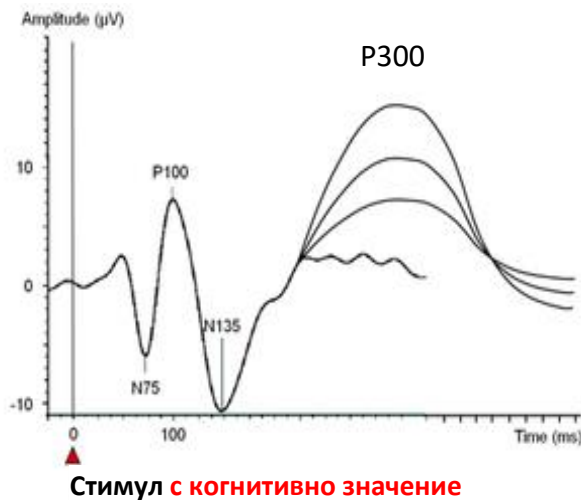


Фигура 1. Mismatch negativity (негативно несъответствие). Представени са отговорите на стандартен стимул и на девиантен стимул. Със стрелка е посочена вълната MMN.

(<https://www.google.bg/search?q=event+related+potentials+pictures>)

Вълна P300

Вълната P300 е положително отклонение, което се регистрира около 300 мсек след зрителни, слухови или соматосензорни стимули и отразява завършването когнитивния процес. Установено е, че P300 се генерира в хипокампа и асоциативните мозъчни дялове, както и в таламусните ядра и лимбичната система, които са важни структури за обучението и паметта. P300 отразява обработка на събитието в мозъка и е с по-голяма амплитуда, ако изследваният обръща внимание на определено събитие, наречено цел (6, 7, 8).



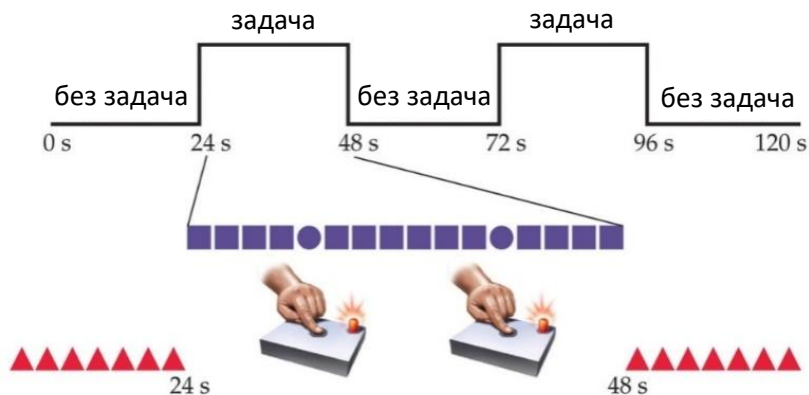
Фигура 2. Вълна P300.

P300 (или P3) се състои от 2 субкомпонента: P3a и P3b.

P3a има най-голяма амплитуда фронтално и е с латентно време между 220 до 280 мсек. Свързва се със сензорните механизми, които реагират на обичайните изменения на стимула – автоматичните когнитивни процеси и ориентацията. Отразява инхибирането на процесите на реагиране, които обикновено следват откриването на целевия стимул (8).

P3b е най-често изследваният компонент на P300. P3b има по-висока амплитуда центрально-париетално, латентно време между 280 и 600 мсек и се свързва с вниманието и активното възприятие на стимула. P3b отразява приключването на когнитивната обработка, предшестваща двигателната реакция (8).

P3b се предизвиква чрез слухови или визуални парадигми, базирани на засичането на редки целеви стимули измежду по-честите основни стимули. Двата вида стимули се различават по някоя сензорна характеристика като музикална тоналност, очертанията на геометричната форма и т.н. При установяване на рядкото целево стимулиране изследваният индивид трябва да отговори по някакъв начин – скрито, напр. брой наум, или явно, напр. натискане на бутон. При основния стимул не се изисква отговор (8).



Фигура 3. Схематично представяне създаването на активна дискриминация при изследване на P300. (<http://jslhr.pubs.asha.org/>)

Физиологични вариации на вълната P300

1. Пол – жените и мъжете нямат статистически значими разлики в параметрите на ERP (9).

2. Възраст – с увеличаването на възрастта амплитудата на вълната P300 намалява, а латентността се увеличава линейно поради забавянето на обработката на информацията и намаляването на краткосрочната памет (10).

3. Циркадни ритми – въпреки някои колебания в нивото на будност, не са намерени статистически надеждни резултати за циркадна вариация на амплитудата или латентността на P300 (11).

4. Прием на храна – амплитудата на P300 намалява след продължително гладуване и се увеличава при прием на храната. Латентността на P300 не се влияе от скоростта на прием на храна. Тя може да бъде свързана с общите промени в нивото на възбуда от консумацията на храна (12).

5. Сезонна вариация – зависи от размера на дневната светлина, която варира в зависимост от сезонната промяна. Сезоните с повече светлина могат да допринесат за повишена активност и обща възбуда (13).

6. Менструален цикъл – амплитудата на P300 е по-голяма по време на овулацията (14).

7. Физическа активност – може да допринесе положително за интелектуалното представяне (15).

8. Сънна депривация – амплитудата на P300 има тенденция да намалява и латентността ѝ да се увеличава в началото на съня и при умора (15).

9. Лекарства - кофеинът засяга амплитудата на P300 и в по-малка степен латентността в зависимост от нивото на умствена умора и възбуда (16). Никотинът влияе също върху амплитудата и латентността на P300 най-вероятно чрез нивото на електрокортикалната активност (17).

Приложение на P300

Известни са много проучвания на P300 при пациенти с епилепсия като резултатите са противоречиви. ССП при пациентите с парциална епилепсия показват значително по-продължителна латентност на P300 в сравнение с пациенти с идиопатична генерализирана епилепсия (18). Sunaga, напротив, описва значителна промяна в латентността на P300 при деца с идиопатична генерализирана епилепсия, но не и при темпорална епилепсия, като предполага, че това се дължи на дисфункция на мезенцефалната ретикуларна формация и таламуса (19). Shimon, Chayasirisobhon и Vosquillon не описват значима разлика в латентността на P300 при симптоматична парциална или идиопатична темпорална епилепсия (20,21,22). Установяват се разлики в латентността в зависимост от възрастта на изследваните пациенти и времеви интервал след епилептичния пристъп (23).

Изследвана е латентността на P300 в зависимост от антиепилептичната терапия (АЕТ). Според Triantafyllou пациенти на монотерапия имат по-къса латентност на P300 в сравнение с пациенти, приемащи комбинация от два или повече антиепилептични медикамента (24). Латентността на P300 е значително повишена при прием на фенобарбитал, и в по-малка степен - при терапия с валпроева киселина. При деца, получаващи карбамазепин и фенитоин не се наблюдава увеличаване на латентността на P300 (25,26). Ефектът на АЕТ върху когнитивната функция е дозозависим и тя се подобрява след прекратяването на АЕТ (26).

През последните десетилетия P300 се използва широко като неинвазивен метод за оценка на когницията и вниманието при децата. Най-удобният протокол за извличане на ССП са слуховите парадигми (27). Намалването на амплитудата на P300 насочва към дефицит в инхибиторния контрол и се установява при деца с дефицит на внимание и хиперактивност (ADHD), но не и при аутизъм или дислексия. От друга страна, латентността на P300 отразява времето за категоризация на стимулите. Увеличаването ѝ показва намаляване на скоростта на обработка на информацията, също срещана при деца с ADHD (27).

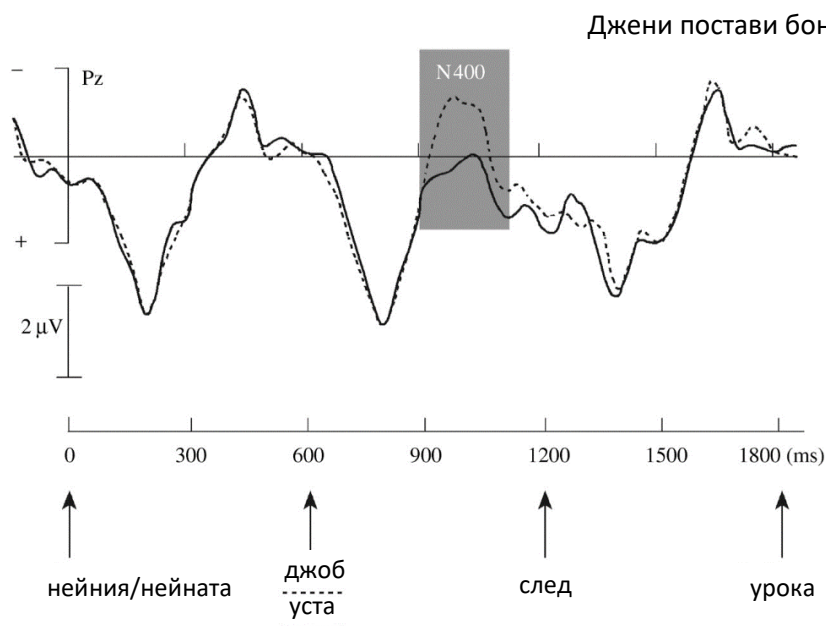
P300 се използва и в клинични проучвания за проследяване ефекта от проведената ноотропна терапия при деца с ADHD. След лечение се установява устойчиво намаляване на латентността на вълната P300 и нарастване на амплитуда, което съвпада с подобрене на когнитивните функции от психологичното изследване и субективната оценка на пациента (28).

Вълна N400

През 1980 г. S.A. Hillyard и M. Kutas провеждат експериментална постановка с цел предизвикване на P300 като заменят думата в края на изречения с неочаквана и семантично несвързана дума. Вместо да предизвикват голям позитивен пик, тези изменения в края на изречението предизвикват голяма негативна вълна - N400. Тази вълна представлява отрицателно отклонение на ССП вследствие на появата на контекстно неподходящи думи (фиг. 4). Например, в

края на фразата-стимул „Той взе кафе със захар и ...“ думата „куче“ предизвиква N400 с по-голяма амплитуда в сравнение с думата „мляко“ (29).

Смята се, че амплитудата на N400 отразява организацията на семантичната памет по време на обработка на двойки думи, цели изречения или дори подълга реч. Тя съответства на прекъсването на продължаващата преработка на изречението вследствие семантично неподходяща дума, както и преработката когато хората се стремят да извлекат смисъл от безсмислени изречения. Амплитудата на N400 е по-чувствителния показател по отношение на промяна в стимула, докато латентността остава относително стабилна (29).



Фигура 4. Вълна N400. Замяната на очакваната дума „уста“ с неочакваната „джоб“ предизвиква поява на високоамплитудна позитивна вълна, отбелязана с пунктир в квадрата N400. СПП при очаквания стимул „уста“ в изречението е отбелязан с плътна линия. (<http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/363/1493/1055>)

N400 може да бъде предизвикана и чрез невербални стимули - при семантична обработка на ежедневните дейности, представени чрез видеофилм. Например, наблюдаването на гладене на панталон с вилица, а не с ютия, предизвиква N400 в фронталните зони (30).

С помощта на N 400 е възможно изучаване на езикови нарушения, защото тя осигурява непрекъснат поток от информация по време на езиковата обработка. Целите на изследването на ССП в тази област са диагностична диференциация и идентификация на дефицитите в речевата обработка.

Тъй като семантичната обработка зависи от адекватното декодиране от сензорния вход, може да се предскаже, че при деца с езикови нарушения семантичните манипулации произвеждат по-малки или по-късни N400 вълни в

сравнение със здравите контроли. Това е валидно, независимо дали основният проблем е дефицит във визуална или слухова обработка, в ортографска или фонологична обработка, или в семантична обработка (30).

В практиката N400 все по-често се използва за оценка на ефективността на програмите за рехабилитация при деца с дислексия. При това нарушение се установява леко забавяне на латентното време при непроменена амплитуда (31).

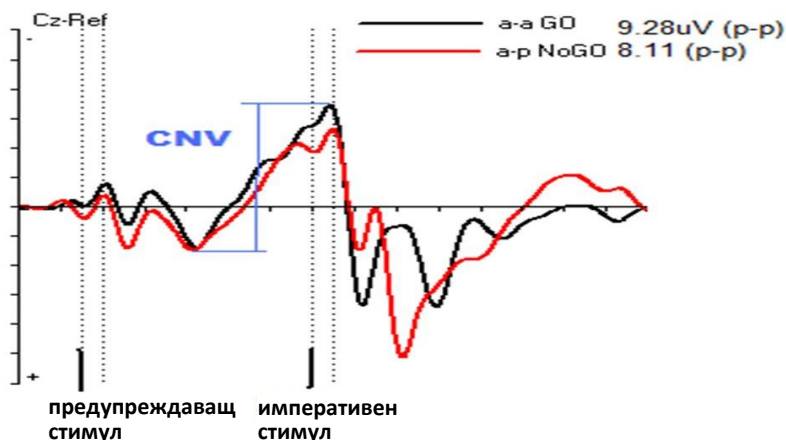
N400 се използва за прогнозиране на езикови нарушения при инсулт - установява се намалена амплитуда и удължена продължителност на N400 (32).

Зависима (бавна) негативна вариация (Contingent Negative Variation – CNV)

Зависимата, или още превеждана като бавна (3), негативна вариация (Contingent Negative Variation – CNV) е описана за първи път от W. Grey Walter през 1964 г. CNV е комплексен ендегенен потенциал, който отразява различни психически и познавателни дейности и процеси като усещане, внимание, очакване, стрес или дискриминация (6).

Представява бавно негативно отклонение в ЕЕГ активността по време на задачи за време на реакция, при които се използват два стимула: един предупреждаващ (S1) и един императивен стимул (S2), които се последват от умствен или двигателен отговор, ако S2 отговаря на предварително зададено условие (фиг. 5). Напр. предупреждаващият сигнал S1 е последван от светкавица, която е S2; лицето се инструктира да натисне бутона в отговора на S2. Латентността на потенциала е между 400 мс и 1000 мс (4).

CNV характеризира кортикалното ниво на активация. Ранната компонента на CNV вероятно отразява нивото на очакване и се модулира от норадренергичната система. Късната компонента е свързана с готовността за моторен отговор и е под допаминов контрол (3).



Фигура 5. Бавна негативна вълна.

(<https://www.google.bg/search?q=event+related+potentials+pictures>)

Bereitschaftspotential (Потенциал за готовност)

Той е мярка за активност в моторната кора. Заражда се в премоторната кора (4). За първи път тези потенциали са докладвани през 1964 г. от Hans Helmut Kornhuber and Lüder Deecke от университета във Фрайбург. ВР представлява бавна вълна, която предшества волевия двигателен акт (фиг. 6). Състои се от две части: ранна и късна. Ранната част отразява активността на вторичната моторна кора с максимална амплитуда на вертекса без значение в коя част от тялото ще се осъществява двигателен акт. Късната част се латерализира в противоположната хемисфера на страната на движението и се смята, че представляват активността на първичната моторна кора. Дефицитът на ВР е белег за аномален моторен подготвителен процес в мозъка (2,4).



Фигура 6. Bereitschaftspotential (потенциал за готовност).

<https://www.google.bg/search?q=event+related+potentials+pictures>

Вълна Р600

Този потенциал се изследва при изучаване на езиковата обработка. Счита се, че се предизвиква от изречения, които съдържат синтактично нарушение или имат непропорционална или сложна синтактична структура. Според някои Р600 отразява процесите на затруднена интерпретация на речта. Според други Р600, подобно на Р300, се предизвиква от неочаквани стимули, каквито са граматическите грешки (5).

Заклучение

ССП са модерен и обективен метод за изучаване на мозъчната активност при сложни сетивни стимули. Те се използват широко в когнитивната психология, но все още не са намерила широко приложение в клиничната практика (4). ССП са лесни за приложение и безопасни, поради което са удобни за изпълнение и в детска възраст с клинична и експериментална цел.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Luck S. An introduction to event-related potentials and their neural origins. In: Luck S (ed.). An introduction to event-related potentials technique. MIT Press, Cambridge, MA, 2005, p1-50.
2. Shibasaki H, Hallett M. What is the Bereitschaftspotential? *Clinical Neurophysiology* 2006; 117:2341–2356.
3. Колев П. Събитийно-свързани потенциали. Трета национална конференция по клинична електромиография и евокирани потенциали. 2015, стр. 41-45.
4. Landa L, KrpounZ, Kolarova M, Kasperek T. Event- related potentials and their applications. *Activitas Nervosa Superior*. 2014;56:17-23.
5. KaanE. Event-related potentials and language processing: A brief overview. *Language and Linguistics Compass*. 2007;1/6:571–591.
6. Sur S, Sinha V. Event-related potential: An overview. *Ind Psychiatry J*. 2009 Jan; 18(1): 70–73
7. Cui T, Wang PP, Liu S, Zhang X. P300 amplitude and latency in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Feb;26(2):177-190
8. Somani S, Shukla J. The P300 wave of event-related potential. *Research and reviews: Journal of Medical and Health Science*. 2014; 3(4):33-42.
9. Langrova J, Kremlacek J, Kuba M, Z Kubova, Szanyi J. Gender impact on Electrophysiological activity of the brain. *Physiol Res*. 2012;61(2):119- 127.
10. Bashore TR, Ridderinkhof KR. Older age, traumatic brain injury, and cognitive slowing: Some convergent and divergent findings. *Psycholog Bull*. 2002: 151-198.
11. Wesensten N, Badia P. Time of day and semantic category effects on late components of the visual ERP. *Biol Psychol*. 1992; 33: 173-193.
12. Baldeweg T, Ullsperger P, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J. Event-related brain potential correlates of self-reported hunger and satiety. *Psychophysiol*. 1993; 30: 23-29.
13. Deldin P, Duncan C, Miller G. Light, gender and P300. *Biol Psychol*. 1994; 39: 15-28.
14. Johnston VS, Wang X-T. The relationship between menstrual phase and the P3 component of ERPs. *Psychophysiol*. 1991; 28: 400-409.
15. Bashore TR, Goddard PH. Preservative and restorative effects of aerobic fitness on the age related slowing of mental speed. In: Cerella J, Rhybash J and Hoyer W (Eds.). *Adult information processing: Limits on loss*. New York, Academic Press, 1993; pp. 205-228
16. Lorist MM, Snel J, Kok A. Influence of on information processing stages in well rested and fatigued subjects. *Psychopharmacol*. 1994; 113: 411-421.
17. Pritchard WS. Electroencephalographic effects of cigarette smoking. *Psychopharmacol*. 1991; 104: 485-490.
18. Soysal A, Atakli D, Atay T, Altintas H, Baybas S. Auditory event-related potentials (P300) in partial and generalized epileptic patients. *Seizure*. 1999;8(2): 107-110.
19. Sunaga Y, Hikima A, Otsuka T, Nagashima K, Kuroume T. P300 event-related potentials in epileptic children. *Clin Electroencephalogr*. 1994;25(1): 13-17.
20. Shimono M, Ishizuka T, Haraguchi H, Shirahata A, Hayashida Y. Single-trial analysis of P3 in patients with generalized epilepsy. *Clin Electroencephalogr*. 1997; 28(4): 218-224.
21. Chayasirisobhon WV, Chayasirisobhon S, Tin SN, Leu N, Tehrani K, McGuckin JS. Scalp-recorded auditory P300 event-related potentials in new-onset untreated temporal lobe epilepsy. *Clin EEG Neurosci* .2007;38(3): 168-171.
22. Bocquillon P, Dujardin K, Betrouni N, Phalempin V, Houdayer E, Bourriez JL, Derambure P, Szurhaj W. Attention impairment in temporal lobe epilepsy: a neurophysiological approach via analysis of the P300 wave. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30(7): 2267-2277.
23. KagaY, KanemuH, IshiiS, KagaSh, AiharaM. Event-related potentialsfor cognitive assessment of patients with epilepsy. *Pediatr therapeut* .201; 3:161.
24. Triantafyllou NI, Zalonis I, Kokotis P, Anthracopoulos M, Siafacas A, Malliara S, Hamburger HL, Papageorgiou C. Cognition in epilepsy: a multichannel event related potential (P300) study. *Acta Neurol Scand*. 1992; 86(5): 462-465.

25. Panagopoulos GR, Thomaides T, Tagaris G, Karageorgiou CL. Auditory event related potentials in patients with epilepsy on sodium valproate monotherapy. *Acta Neurol Scand.* 1997; 96(1): 62-64.
26. Misra UK, Kalita J, Babu GN, Dwivedi KD. Clinical psychometry and P3 in patients on phenytoin monotherapy. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1997; 37(2): 123-127.
27. Tsai.M.,Hung K, Lu H. Auditory Event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics & Neonatology.* 2012; 53(2):118-24
28. В. Гнездицкий. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Эндогенные ВП. 2003;11:114-115.
29. Kutas M, Federmeier KD. Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annual review of psychology.* 2011;62: 621-647.
30. Sitnikova T, Kuperberg G, Holcomb PJ. Semantic integration in videos of real-world events: An electrophysiological investigation. *Psychophysiology.* 2003; 40(1), 160-164.
31. Karapetsas A, Zygouris N. Event related potentials (ERPs) in prognosis, diagnosis and rehabilitation of children with dyslexia. *Encephalos.* 2011, 48(3):118-127.
32. Duncan C, Barry R, Connolly J, Fischer C, Michie, Näätänen R, Polich J, Reinvang I, Petten C. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology.* 2009; 120:1883–1908.

МОЗЪЧНА ХЕМОДИНАМИКА И ДОПЛЕР-СОНОГРАФИЯ ПРИ КРИТИЧНИ СЪСТОЯНИЯ В РАННА ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

*Съдика Али, Илияна Пачева,
Маргарита Панова, Иван Иванов*

Въведение

Критично е всяко остро настъпило състояние, характеризиращо се с живото-тозаstrашаващо нарушение на дишането, циркулацията и съзнанието. Известно е, че критичните състояния в ранната детска възраст са асоциирани с повишена честота на нарушенията в нервно-психическото развитие (НПР). Съществуват образни методики, сред които и транскраниалната Доплер-сонография, за диференцирано изследване и мониториране на кръвотока на различни нива - сърце, магистрални и мозъчни съдове. Може за да се очаква, че динамичното приложение на тези методики в хода на критично състояние ще спомогне за ранното регистриране на нарушенията в мозъчния кръвоток и ще доведе до навременна терапевтична оптимизация с цел по-добър изход по отношение на неврологичния статус и НПР.

Особености на мозъчното кръвообращение във възрастов аспект

Кръвоснабдяването на мозъка се осъществява от 4 основни артерии - чифтните *aa. carotis int* и *aa. vertebrales*. Макар теглото на мозъка при възрастни да е едва 2% от общата телесна маса, той получава около 12% – 15% от минутния сърдечен обем.

Сивото мозъчно вещество е по-добре кръвоснабдено в сравнение с бялото - 75-80 мл/100г/мин за сивото, и 20 мл/100 г/мин за бялото вещество при възрастни. За сравнение мозъчната перфузия при доносно новородено е само 20 мл/100 г/мин, като тя намалява с нарастване степента на недосоносеност (напр. при 24 седмици гестационна възраст е 4 - 11.1 мл/100 г/мин).

Мозъчната тъкан използва около 20% от общата кислородна консумация на организма, т.е. мозъкът е орган с висок метаболизъм. Докато при възрастни кислородната консумация е 3-3.5 мл/100 г/мин, то при деца достига до 5 мл/100 г/мин.

Мозъчната перфузия зависи от вътречерепното налягане (ВЧН). При възрастни ВЧН е < 20 mm Hg; при големи деца - 10-15 mm Hg, кърмачета 5-10 mm Hg; новородени – е в субатмосферни стойности (1, 2, 3).

Фактори, участващи в регулацията на мозъчния кръвоток

Главните фактори, регулиращи мозъчния кръвоток, са мозъчно перфузионно налягане (МПН) и мозъчно-съдовата резистентност.

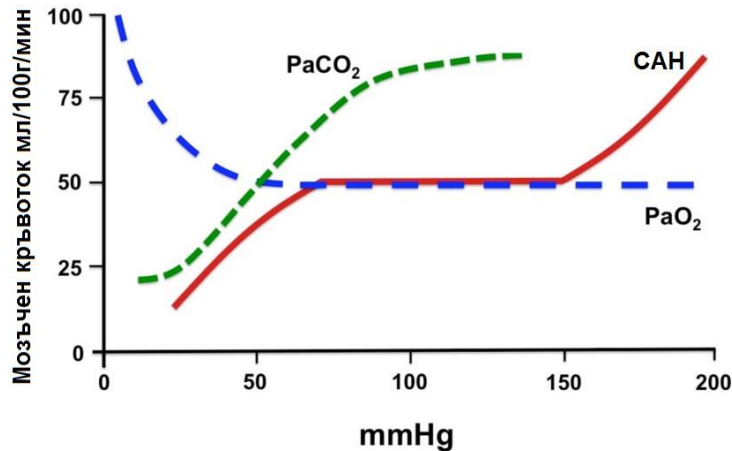
Мозъчното перфузионно налягане се определя от разликата между средното артериално налягане (САН) и вътречерепното налягане (ВЧН) - $МПН = САН - ВЧН$.

Всяка промяна в мозъчното перфузионно налягане и/или вътречерепното налягане може да промени мозъчния кръвоток. Например, нарастването на мозъчното перфузионно налягане води до нарастване на мозъчния кръвоток, а нарастването на вътречерепното налягане води до намаляване на мозъчния кръвоток и обратно (1, 3).

Другият фактор, участващ в контрола на мозъчния кръвоток, е мозъчно-съдовата резистентност, която от своя страна подлежи на авторегулация, метаболитна и невронална регулация.

Авторегулацията е вид хомеостазен механизъм, чрез който се осигурява постоянен мозъчен кръвоток, независимо от колебанията в мозъчното перфузионно налягане. При възрастни е установено, че стойностите на МПН и САН са много близки при условие, че $ВЧН < 10 \text{ mm Hg}$. Стойностите на МПН, при което авторегулацията функционира, са в диапазона 60-160 mm Hg. При нива извън посочените мозъчният кръвоток се променя линейно с промените в артериално налягане. Повишаването на артериалното налягане води до вазоконстрикция, а понижаването - до вазодилатация. Все още не е напълно изяснено нивото на авторегулация при новородени с оглед нестабилната хемодинамика в тази възраст (1). В ранно проучване с доносни агнета е установена интактна авторегулация, но при много тесен диапазон на средното артериално налягане (40-80 mm Hg) (4, 5). В друго проучване също е установена интактна авторегулация при новородени с тежка недоносеност на възраст 1,5-40 часа със средна г.в. 26 г.с., които са нормотензивни, със САН $37 \pm 2 \text{ mm Hg}$ (6).

Метаболитната регулация се осъществява основно от парциалното налягане на въглеродния диоксид ($раСО_2$) и парциалното налягане на кислород ($раО_2$). Хиперкарбията е мощен стимулатор и води до вазодилатация и повишаване на мозъчния кръвоток посредством преминаване на водородни йони през кръвно-мозъчната бариера. Хипокарбията води до вазоконстрикция и намаляване на мозъчния кръвоток. Последното намира място в терапевтичните режими за понижаване на интракраниалното налягане и мозъчния кръвоток чрез хипервентилационни режими при пациенти на апаратна вентилация. Метаболитната регулация посредством нивата на $раСО_2$ е вид *бърза регулация*. Други субстанции, които понижават рН на кръвта, са лактат, пируват и др. Промените в нивата на парциалното налягане на кислорода водят до *по-бавни* изменения в мозъчния кръвоток. Хипероксията няма значим ефект върху кръвотока, за разлика от тежката хипоксия, която увеличава двойно мозъчния кръвоток. Времето за промяна в кръвотока е относително по-дълго (Фиг. 1.) (1, 2).



Фигура 1. Промени в мозъчния кръвоток в зависимост от стойностите на средното артериално налягане (САН), парциалното налягане на въглеродния двуокис (PaCO₂) и кислорода (PaO₂) (1).

Все още не е напълно изяснена ролята на **невроналната регулация**. Известно е, че мозъчните съдове са с богата адренергична инервация, като гладкомускулните клетки в артериолите имат алфа- и бета-адренорецептори. Опити с животни, при които е извършена симпатикусова и парасимпатикусова денервация, установяват интактна авторегулация. Това дава основания да се приеме *минимално* влияние на вегетативната нервна система върху мозъчния кръвоток.

Методи за изследване на мозъчния кръвоток

Тези методи биват неинвазивни, инвазивни и други (Табл. 1).

Таблица 1. Методи за изследване на мозъчен кръвоток

Неинвазивни методи	Инвазивни методи	Други
<ul style="list-style-type: none"> • Транскраниална Доплер-ехография • Инфрочервена спектроскопия 	<ul style="list-style-type: none"> • Термална дифузионна флоуметрия • Лазер Доплер ехография 	<ul style="list-style-type: none"> • Ксенон - КТ • Перфузионна КТ • Перфузионна ЯМР • PET • SPECT

Транскраниална доплер-сонография

През 1982 Aaslid и кол. за първи път използват този метод за изследване на скоростта на кръвния ток в средна, предна и задна мозъчни артерии (7). Методът придобива клинично значение за оценка на риска от исхемия при възрастни при вазоспазъм след субарахноидна хеморагия. В детската възраст този метод има доказано клинично значение при определяне на високорискови пациенти със сърповидно-клетъчна анемия по отношение на първи церебрален инцидент (8).

В нашата страна през 1992 г. В. Божинова за първи път разглежда подробно проблемите на доплер-сонографското изследване като метод за неинвазивно определяне на мозъчния кръвоток в детската възраст (9). Тя предлага и приложението на актуализиран алгоритъм за диагностика при деца с мозъчно-съдова патология, включващ неинвазивни невроизобразяващи методики, в съчетание с изследвания за тромботични състояния, антифосфолипиден синдром, синдром на moyamoya и ехокардиография за установяване на кардиогенен тромбоемболизъм. (10).

Параметрите, които се измерват при изследването, са (по 11):

- V_{syst} - максимална скорост на кръвоток по време на систола;
- V_{ed} - скорост на кръвоток в края на диастола;
- V_{mean} - средна скорост на кръвотока между начало на систола и края на диастола;
- Индекс на резистентност (RI) = $\frac{\text{Пикова систолична скорост} - \text{Диастолична скорост}}{\text{Пикова систолична скорост}}$;
- Пулсативен индекс (PI) = $\frac{\text{Пикова систолична скорост} - \text{Диастолична скорост}}{\text{Средна скорост на кръвния ток}}$.

Предимства на транскраниалната доплер сонография са:

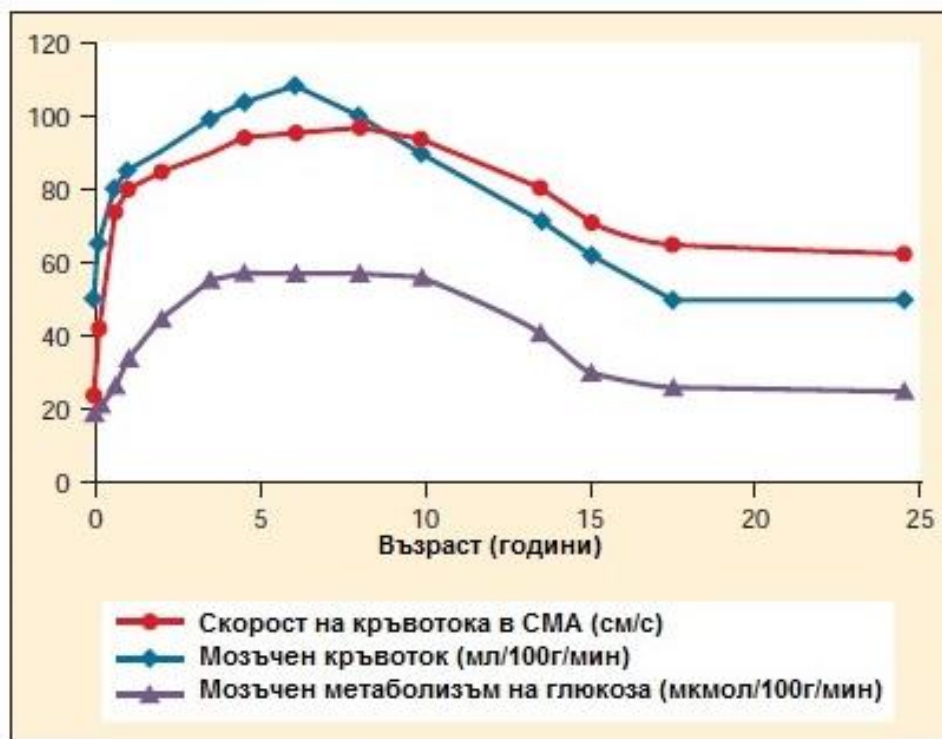
- Добър метод за проследяване на мозъчна циркулация при деца в критично състояние;
- Сравнително евтин, неинвазивен, мобилен метод, осигуряващ изследване до леглото на пациента;
- Информация както за морфология, така и за функционална характеристика на съдовата патология в реално време.

Недостатъците са предимно свързани с ролята на субективния фактор на изследващия и възможността за хипо- и хипердиагностика.

Скорост на мозъчния кръвоток в детската възраст

1. Скоростта на мозъчния кръвоток има изразена възрастова зависимост, която се определя възрастовата динамика на мозъчния метаболизъм. Те достигат максимални стойности към 5-годишна възраст и намаляват след 10-годишна възраст (Фиг. 2). Така например, средната скорост в средна мозъчна артерия (СМА) в неонатална възраст е около 24 см/сек, нараства до 97 см/сек

в периода 6-9 години, а след 10-годишна възраст постепенно доближава до тази при възрастни. По отношение базиларната артерия (БА) все още няма консенсусни стойности за средните скорости в неонатална възраст. В периода 6-9 години тя е около 58 см/сек, а след 10-годишна възраст е около 46 см/сек. (2) (Табл. 2).



Фигура 2. Възрастово-обусловени промени в средната скорост на кръвоток в средна мозъчна артерия (СМА) при двата пола, мозъчния кръвоток и мозъчния метаболизъм на глюкоза (по 2).

Изработването на референтни стойности за скорост на кръвотока в магистралните мозъчни съдове е важно за клиничната практика. Още през 1992 г. В. Божинова разработва такива норми за български деца от 3 до 15 години (9). В следващите години изследванията обхващат и по-малката възраст (Табл. 2.)

2. Момчетата след 4-годишна възраст имат малко по-висока скорост на кръвотока в СМА и БА, отколкото момчетата на същата възраст (12). Тези полови различия в скоростта на мозъчния кръвоток са вероятно свързани с различия в хематокрит, хормони, размери на кръвоносни съдове и церебрален метаболизъм. В достъпната литература към момента все още няма достатъчно данни за значими полови различия в авторегулацията (2).

Таблица 2. Нормални скорости на кръвоток в магистрални съдове (по LaRovere и O'Brien, 2015). Съкращения: МСА - средна мозъчна артерия; ICA - вътрешна каротидна артерия; АСА - предна мозъчна артерия; PCA - задна мозъчна артерия; ВА - базиларна артерия; (SD)

Параметри	МСА	ICA	АСА	РСА	ВА
Максимална скорост на кръвотока по време на систола, cm/s					
0–10 дни	46 (10)	47 (9)	35 (8)	NA	NA
11–90 дни	75 (15)	77 (19)	58 (15)	NA	NA
3–11.9 мес.	114 (20)	104 (12)	77 (15)	NA	NA
1–2.9 г.	124 (10)	118 (24)	81 (19)	69 (9)	71 (6)
3–5.9 г.	147 (17)	144 (19)	104 (22)	81 (16)	88 (9)
6–9.9 г.	143 (13)	140 (14)	100 (20)	75 (10)	85 (17)
10–18 г.	129 (17)	125 (18)	92 (19)	66 (10)	68 (11)
Средна скорост на кръвотока, cm/s					
0–10 дни	24 (7)	25 (6)	19 (6)	NA	NA
11–90 дни	42 (10)	43 (12)	33 (11)	NA	NA
3–11.9 мес.	74 (14)	67 (10)	50 (11)	NA	NA
1–2.9 г.	85 (10)	81 (8)	55 (13)	50 (12)	51 (6)
3–5.9 г.	94 (10)	93 (9)	71 (15)	48 (11)	58 (6)
6–9.9 г.	97 (9)	93 (9)	65 (13)	51 (9)	58 (9)
10–18 г.	81 (11)	79 (12)	56 (14)	45 (9)	46 (8)
Скорост на кръвотока в края на диастола, cm/s					
0–10 дни	12 (7)	12 (6)	10 (6)	NA	NA
11–90 дни	24 (8)	24 (8)	19 (9)	NA	NA
3–11.9 мес.	46 (9)	40 (8)	33 (7)	NA	NA
1–2.9 г.	65 (11)	58 (5)	40 (11)	35 (7)	35 (6)
3–5.9 г.	65 (9)	66 (8)	48 (9)	35 (9)	41 (5)
6–9.9 г.	72 (9)	68 (10)	51 (10)	38 (7)	44 (8)
10–18 г.	60 (8)	59 (9)	46 (11)	33 (7)	36 (7)

Клинична приложимост на Доплер-сонографията

Трансфонтанелната и транскраниалната доплер сонография може да бъде полезна при следните състояния:

- Перинатални мозъчни нарушения, асфиксия, мозъчен оток
- Мозъчни малформации, артерио-венозни малформации
- Инфекции на ЦНС

- Хидроцефалия
- Стенози и оклузии на големи мозъчни артерии
- Тромбози на венозни синуси
- Черепно-мозъчни травми
- Мозъчна смърт

Мозъчна хемодинамиката и Доплер-сонография при някои критични състояния

Травматична мозъчна увреда

Травматичната мозъчна увреда в детска възраст се свързва с висока смъртност. Различни фактори, като хиперемия, увеличен ВЧН, исхемия и вазоспазъм, водят до нарушения в мозъчната хемодинамика. При транскраниална доплер-сонография се препоръчва се изследване на средна мозъчна артерия с оглед лесното локализиране при транскраниален достъп, кръвоснабдяването на най-голяма част от хемисферите и надеждни резултати.

Мозъчната хиперемия е главна причина за мозъчен оток, водещ до повишено ВЧН и вторична хипоперфузия и исхемия с неблагоприятен изход. Хиперемията се извява няколко часа след травмата и продължава между 2 и 4 дни. Характерни са високите скорости на кръвоток през изследваните артерии и ниски RI и PI.

Повишеното ВЧН вследствие мозъчен оток се проявява с ниски скорости на кръвоток, особено за теледиастоличната скорост и висок PI. Динамичното проследяване с транскраниална Доплер-сонография спомага за ранно откриване на повишено ВЧН, което спомага за оптимизиране на терапията. Например, при установяване на ниски скорости на мозъчен кръвоток и своевременно приложение на вазопресори, които да подобрят мозъчната перфузия, би могло да предотврати вторична исхемична увреда. От друга страна, хипервентиляцията може допълнително да намали мозъчния кръвоток и да влоши състоянието на пациенти с подобна патология (8, 13).

Сепсис и септичен шок

Известно е, че при сепсис и септичен шок е налична мозъчна дисфункция. Данните за нарушенията в мозъчния кръвоток произлизат от малък брой клинични и експериментални проучвания. Различни фактори, действащи при септично състояние, влияят на мозъчната хемодинамика: колебания в артериалното налягане, хипогликемия/хипергликемия, различни медиатори на възпалението, нарушена кръвно-мозъчна бариера, катехоламини, свободни кислородни радикали, нарушения в микроциркулацията и други. Няколко групи автори изследват три основни показателя и техните промени при сепсис/септичен шок (Табл. 3).

Таблица 3. Промени в мозъчната хемодинамика при сепсис и септичен шок

Автори	Промяна в перфузионното налягане (CPP)	CO ₂ -реактивност	Авторегулация
Pfister et al., 2008	20%: <50 mm Hg		Нарушена – сепсис-асоцииран делириум
Bowton et al., 1989	↓ независимо от промени в RR		
Maekawa et al., 1991	Сигнификантно ↓		
Moller et al., 2002	↓ след и.в. ендотоксин		
Matta and Stow, 1996		Запазена	Запазена
Thees et al., 2007		Запазена	
Terborg et al., 2001		Намалена	
Smith et al., 1998			Нарушена при септичен шок

Въз основа на изследванията се приема, че авторегулацията е интактна при сепсис, но се нарушава при септичен шок (14).

В проучване на Basu S. и кол., 2012, са изследвани 55 новородени деца с анамнестични данни за хориоамнионит и ранен неонатален сепсис. Проведена е транскраниална Доплер-сонография през първите 24 часа след раждането, като са изследвани скорости на кръвоток в а. carotis int., а. cerebri media, а. vertebralis. Установени са сигнификантно намалени индекси на резистентност и пулсативен индекс, висока максимална скорост на кръвоток по изследваните артерии, увеличен мозъчен кръвоток. Регистрирана е позитивна корелация на скоростите на кръвоток с нивата на интерлевкин-6 (IL-6), паралелно изследван в кръв от пъпна връв (15).

В друго проучване на А. Ökten и кол., 2002, включващо 50 деца с бактериален менингит, на средна възраст 45 дни, транскраниалната Доплер-сонография на средна мозъчна артерия е използвана като предиктор за неврологични усложнения. Резултатите сочат, че ускореният мозъчен кръвоток в острата фаза на бактериален менингит, е свързан с по-добра късна прогноза, докато

нормалният или редуциран кръвоток е свързан с късни неврологични последици. Ежедневното двустранно сравнително мониториране, е от значение за ранното откриване на артериални стенози, описвани в острия период на бактериален менингит (16).

Периоперативно проследяване на мозъчен кръвоток при деца с вродени сърдечни малформации

Интраоперативното изследване установява преходна хипотензия в ЦНС от преразпределяне на съдовия ток по време на деклампиране на аортата при кърмачета, което показва, че децата в тази възраст изискват по-високо системно кръвно налягане с цел превенция на нарушенията в мозъчния кръвоток, за разлика от децата в по-голяма възраст и възрастните, които имат по-бърза и стабилна авторегулация по време на подобни оперативни интервенции (17).

Cheng и съавт. (2016) изследват кърмачета с оперативно коригирани ВСМ, включващи тетралогия на Фало, междукамерен дефект и атрио-вентрикуло-септален дефект. Въз основа на получените резултати от проведената транскраниална Доплер-сонография, извеждат рискови фактори за ранна и късна прогноза. Ниските скорости на мозъчен кръвоток се свързват с по-дълъг болничен престой и продължителна апаратна вентилация. За определяне на късна прогноза са проведени изследвания при 85 пациента на 1-годишна възраст, които включват измерване на обиколка на глава, на коефициентите на развитие PDI (psychomotor development index) и MDI (mental development index) и МРТ. Установяват, че високият индекс на резистентност 18 часа след операцията се асоциира с нисък MDI-скор, а ниските скорости на мозъчен кръвоток се асоциират с нисък PDI-скор (17).

Промени в мозъчния кръвоток вследствие приложение на медикаменти

Приложението на определени медикаменти при различни критични състояния в неонаталния период също води до промени в мозъчния кръвоток. Kondo et al., 2010, изследват влиянието на индометацин върху мозъчния кръвоток, прилаган при новородени с персистиращ артериален канал (ПАК). Установяват, че бавната апликация на медикамента (>120 минути) е равносилна по действие на бързата апликация и води до сигнификантно понижени стойности на мозъчния кръвоток (18). Cabanas et al, проследяват скоростите на кръвоток в а. cerebri anterior и а. carotis interna при недоносени след редовно приложение на дексаметазон 0,25 мг/кг/12 часа и регистрират значима редукция на скоростите на мозъчен кръвоток през изследваните съдове (19).

Доказване на мозъчна смърт при деца

Първата публикация за доказване на мозъчна смърт посредством транскраниална Доплер-сонография е през 1983 година (20). Използва се като надежден метод при големи деца и възрастни, докато в неонатална и кърмаческа

възраст резултатите често са фалшиво-позитивни, което се обуславя от анатомични особености: отворена голяма фонтанела, незатворени черепни кости, повишена еластичност. Тези условности правят този образен метод ненадежден за регистриране на мозъчна смърт в този възрастов период (8).

Заклучение

Понастоящем Доплер-сонографското изследване е утвърден метод за изучаване и диагностика на нарушенията на мозъчния кръвоток. Неинвазивността, сравнително ниската цена и лесната употреба на транскраниалната Доплер-сонография позволява своевременна оценка до леглото при критично болни деца, а серийното мониториране е незаменим помощник при вземане на важни терапевтични решения. Доплер-сонографското изследване може да служи за установяване на подлежащи патофизиологични зависимости и прогнозиране изхода от заболяването. Възможностите на методиката обуславят нарастващия интерес към нея в ежедневната клинична практика.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Hill L, Gwinnutt C. Cerebral blood flow and intracranial pressure. Update in Anaesthesia. 2007; p30–35.
2. Vavilala MS, Soriano SG. Anesthesia for neurosurgery. Clinical Management of Specialized Surgical Problems, In: Davis P, Cladis FP, Motoyama EK (Eds.). Smith's Anesthesia for Infants and Children, Elsevier Health Sciences, Philadelphia, USA, 2011, pp. 713-744.
3. Zauner A, Muizelaar JP. Brain metabolism and cerebral blood flow. In: Ed. Reilly P, Bullock R (Eds.). Head Injury. Chapman & Hall, London. 1997, pp. 89- 99.
4. Purves MJ, James IM. Observations on the control of cerebral blood flow in the sheep fetus and newborn lamb. Circ Res. 1969 Dec;25(6):651-67.
5. Papile LA, Rudolph AM, Heymann MA. Autoregulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb. Pediatr Res. 1985 Feb;19(2):159-61.
6. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. Pediatrics. 2004 Dec;114(6):1591-6.
7. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg. 1982 Dec;57(6):769-74.
8. LaRovere, K. L. Transcranial Doppler Sonography in pediatric neurocritical care. J Ultrasound Med 2015; 34:2121–2132.
9. Божинова В. Клинични и транскраниални доплерсонографски изследвания при мозъчно-съдова патология в детска възраст, Дисертация за ОНС "доктор". МУ-София, 1992.
10. Божинова В. Актуални проблеми на диагностиката на мозъчно-съдовите заболявания в детската възраст. Педиатрия 2008; 48, Супл 1, 14-18.
11. Kolarovszki B, Zibolen M. Transcranial Doppler ultrasonography in the management of neonatal hydrocephalus. InTech, DOI: 10.5772/32711. Available from: <https://www.intechopen.com/books/hydrocephalus/transcranial-doppler-ultrasonography-in-the-management-of-neonatal-hydrocephalus>.
12. Tontisirin N, Muangman SL, Suz P, Pihoker C, Fisk D, Moore A, Lam AM, Vavilala MS. Early childhood gender differences in anterior and posterior cerebral blood flow velocity and autoregulation. Pediatrics. 2007 Mar; 119(3):e610-5.
13. Melo JRT, Di Rocco F, Blanot S, Cuttaree H, Sainte-Rose C, Oliveira-Filho J, Zerah M, Meyer PG. Transcranial Doppler can predict intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injuries. Childs Nerv Syst. 2011; 27:979–984.
14. Burkhart CS, Siegemund M, Steiner LA. Cerebral perfusion in sepsis. Critical Care 2010, 14:215.
15. Basu S, Dewangan S, Barman S, Shukla RC, Kumar A. Cerebral blood flow velocity in early-onset neonatal sepsis and its clinical significance. Eur J Pediatr. 2012 Jun;171(6):901-9.
16. Ökten, A, Ahmetoğlu A, Dilber E, Dinc H, Kalyoncu M, Ciftçibaiş K, Yariş N. Cranial Doppler ultrasonography as a predictor of neurologic sequelae in infants with bacterial meningitis. Investigative Radiology. 2002;37 (2):86–90.
17. Cheng HH, Wypij D, Laussen PC, Bellinger DC, Stopp CD, Soul JS, Newburger JW, Kussman BD. Cerebral blood flow velocity and neurodevelopmental outcome in infants undergoing surgery for congenital heart disease. Ann Thorac Surg. 2014 Jul;98(1):125-32.
18. Kondo M., Kunikata T, Okazaki K, Yasuda S, Isobe K, Itoh S. Relation between infusion rate of indomethacin and cerebral blood flow velocity. Pediatr Int. 2010 Aug;52(4):616-21.
19. Cabañas F, Pellicer A, García-Alix A, Quero J, Stiris TA. Effect of dexamethasone therapy on cerebral and ocular blood flow velocity in premature infants studied by colour Doppler flow imaging. Eur J Pediatr. 1997 Jan;156(1):41-6.
20. McMenamin JB, Volpe JJ. Doppler ultrasonography in the determination of neonatal brain death. Ann Neurol. 1983 Sep;14(3):302-7.

ТЕСТ ЗА НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКО РАЗВИТИЕ НА ПЕТГОДИШНА ВЪЗРАСТ – ПЪЛЕН И СЪКРАТЕН ВАРИАНТ

Ралица Йорданова, Иван Иванов

Въведение

Нормалното нервно-психическо развитие (НПР) е сложен и последователен процес на усвояване на нови умения в различните сфери на развитието (двигателно, говорно, когнитивно и поведенческо). То се определя от взаимодействието на биологични и фактори на околната среда (1). Ранното и предучилищно НПР е ключов индикатор за последващата училищна успеваемост и реализация в обществото (2).

Оценката на НПР трябва да бъде всеобхватна и базирана на възрастово-зависими показатели. Тя може да се осъществи чрез наблюдение на детето, скринингови методики и специфични методики за различни нарушения в развитието. Въпреки че *наблюдението* на НПР е част от дейността на повечето лекари, субективните клинични впечатления на лекаря не са достатъчно ефективни при оценката на развитието. **Чрез диагностика, основана единствено на клиничната преценка, се откриват само 30% от децата с интелектуален дефицит, речеви нарушения или други проблеми в развитието (3).**

Скринингът за НПР представлява процес на проактивно тестване на цялата или селектирана популация от деца, чрез който да се открият тези с висок риск за клинично значими, но все още неподозирани отклонения или забавяне от нормалното развитие. (4). Използването на скрининговите методи подобрява точността на откриване на децата с нарушения, сравнено само с клиничното наблюдение (5). Скрининговите тестове са кратки (със средно по 20 показателя), бързи и с висока чувствителност, която осигурява малко фалшиво-отрицателни резултати. Разширяването на скрининговите тестове чрез прецизно целенасочено на добавяне нови показатели позволява изработването на тест за цялостна оценка на НПР. Така се създават двойки тестове - скринингови и цялостни (диагностични). Такива са, например, съкратеният и пълен вариант на Bruininks-Oseretski Test for Motor Proficiency – 2 (6), и на Battelle Developmental Inventory (7). Всички тези тестове обаче са скъпи и не са валидизирани за българската популация.

Ранното откриване на нарушенията в НПР позволява да се вземат както превантивни, така и терапевтични мерки чрез включване в различни програми за ранно терапевтично въздействие. Освен това дава възможност за осъщест-

вяване на епидемиологични проучвания и планиране на ресурсите на здравната, социална и образователна система. В развитите страни ранното откриване на тези нарушения е интегрирано в системите на здравеопазването им (8). Икономически анализи доказват значими икономически ползи от програмите за ранни терапевтични въздействия в дългосрочен план (9).

Тест за ННР на 5 г.в.

Оценката на развитието на петгодишна възраст е важно, тъй като на тази възраст ННР е достатъчно напреднало, така че да могат да се диагностицират редица по-леки нарушения в развитието (интелектуален дефицит, речеви и говорни нарушения, двигателни нарушения, поведенчески отклонения, обучителни трудности и нарушения в слуха и зрението). Същевременно остават две години до започване на училище, което дава възможност за включване на детето в различни програми за интервенция.

През 1987 г. Katarina Michelsson и Anneli Ylinen публикуват клиничната методика за изследване на ННР и неврологичен и сензорен статус на деца на петгодишна възраст в Детската болница на Хелзинкския университет (10). Макар и обявена за скринингова, методиката е доста обширна и включва изследване на 60 отделни показателя, разпределени в 12 области: груби и фини двигателни умения, координация и равновесие, неволеви движения, нарушения на централния двигателен неврон, артикулация, речево развитие, перцепция, внимание и поведение, зрителна острота и страбизъм. При изпълнението на всеки показател се присъжда определен брой точки в зависимост от това как е изпълнен той. Успешното изпълнение на всеки показател носи 0 точки, а задоволително или неуспешно изпълнение от 1 до 16 за различните показатели. Определянето на броя точки за всеки показател е вероятно експертно и унаследено от предишни тестове. Сборът на точките на всички елементи дава общата количествена оценка. Осъвременени варианти на тази методика за четири и шестгодишна възраст продължават да се използват във Финландия и днес (LENE test) с цел ранна диагностика на нарушения в ННР и определяне на риск от СОП (11).

Тестът на Michelsson-Ylinen има редица позитивни качества:

- Дава количествена оценка на ННР както общо, така и по области;
- Включва и елементи от обективен статус - изследване на неврологичен статус, зрение и слух;
- Има добра корелация с перинатални рискови фактори;
- Има добра предиктивна стойност по отношение на училищната успеваемост на деветгодишна възраст;

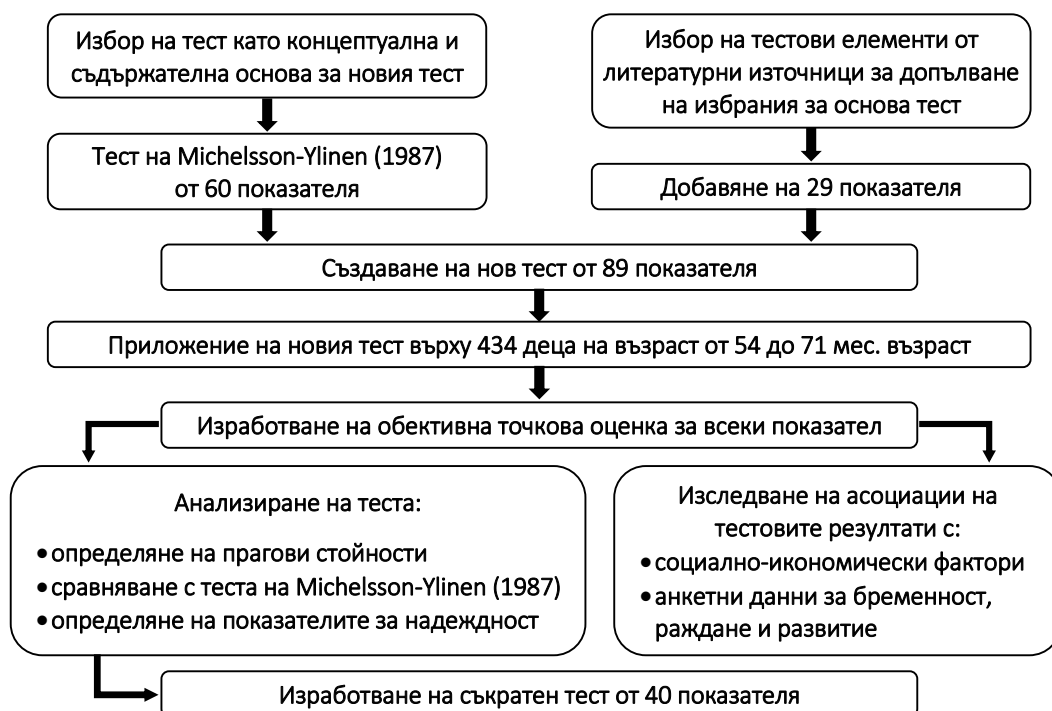
Същевременно методиката има и някои слабости:

- Слабо са представени показателите за речево и когнитивно развитие;
- Някои от показателите са трудни за интерпретация и нямат диагностична стойност (напр. тремор на езика);
- Системата на точкуване е неясна и вероятно субективно определена;

- Базиран е до голяма степен на концепцията за минимална неврологична дисфункция и по-слабо отразява съвременните концепции за когнитивно развитие и екзекутивни функции.
- Не е валидизиран за българската популация.

Нов тест за ННР на 5 г.в.

Описаните по-горе слабости на теста и необходимостта от валидизиране за българската популация бяха причините да създадем нов тест за петгодишни деца. Методиката за изработване на теста е представена на Фиг. 1. За целта се добавиха нови 29 показателя от различни литературни източници. Тези нови показатели осъвременяват теста и целят подобряване на баланса между отделните оценявани области на ННР в оригиналната Финландска методика. В резултат на това се получи нов тест от 89 показателя. След приложението на новия тест върху репрезентативна за България извадка от 434 деца на възраст от 54-71 месечна възраст изработихме обективна методика за количествена оценка на всеки един показател. Тази методика е базирана на процента деца, които успешно изпълняват всеки един показател. Така при успешно изпълнение на показателите от новия тест се присъждат 0 точки. При неуспешно или невъзможно изпълнение на всеки един от показателите се присъждат от 0 до 10 точки в зависимост от неговата трудност. Крайният резултат от тестът се получава от сбора точки на всички показатели.



Фигура 1. Методика на изработване на теста.

Методика на изследване и оценка на показателите в пълния вариант на новия тест

Груби двигателни умения

Походка. Походката се изследва при ходене по права линия и по време на цялото изследване. Нормалната походка се оценява с 0 т., при затруднения в походката (включващи накуцване, замятане на долен крайник, атаксия, диплегична походка, клатеща походка) се присъждат 5 т., а при невъзможна – 10 т.

Подскачане на един крак. За да се счита за изпълнена тази задача са необходими 5-7 подскока на място. Изследват се поотделно двата крака. Допуска се минимално отклонение (в диаметър от 50 см.) от началното място на започване на задачата. Точковата оценка по методиката е следната: стабилно – 0 т., нестабилно – при по-голямо отклонение от 50 см, при тромаво изпълнение, с по-дълги интервали между подскоците и при подпиране на другия крак за кратко – 3 т. за десен и 3 т. за ляв крак, невъзможно – 7 т. за десен и 6 т. за ляв крак.

Стоещ на един крак (добавен елемент) (12). При изследването на този показател, на детето се дават инструкции да застане на един крак, колкото може по-дълго време. Изследват се последователно десен и ляв крак, като няма значение последователността на изпълнението. Стабилен стоещ се оценява, когато детето успее да се задържи на един крак за 5 секунди и се присъждат 0 т. Нестабилен е стоещът, ако детето залита или в рамките на 5 секунди за кратко се опре на другия крак и се оценява с 4 т. за десен и 4 т. за ляв крак. Невъзможен е, ако не успее изобщо да се задържи на един крак и се оценява с 8 т. за десен и 8 т. за ляв крак. При неуспешен опит от първия път се допуска показателят да се изследва втори път и се оценява по-добрият резултат.

Фини двигателни умения

Равномерност и скорост на пляскане с ръце. Детето пляска по гърба на едната ръка с другата ръка възможно най-бързо. Отчитат се както скоростта, така и равномерността. Задачата е изпълнена при поне 12 пляскания за 5 сек. Изследват се поотделно двете ръце. Точковата оценката на регулярността на изпълнение на задачата е следната: равномерно - 0 т., неравномерно – 5 т. за дясна и лява ръка, невъзможно – 10 т. за дясна и лява ръка. Оценката за скоростта е следната: над 12 пляскания за 5 секунди – 0 т., под 12 пляскания за 5 секунди – 9 т. за дясна ръка и 8 т. за лява ръка.

Хващане на молив. За нормално се приема държане на молив с 3 пръста. В методиката на Michelsson-Ylinen (1987), прекалено силното стискане, както и необичайно високото държане на молива се оценяват като абнормни. Точковата оценка е: нормално хващане – 0 т., несръчно хващане – 5 т., стискане на молива – 9 т.

Изрязване на кръг (добавен елемент) (13). В нашето проучване сме използвали изрязване на кръг с обиколка 20 см. За оценка на точността се използва шаблон с граници от +/-2 мм. Ако изрязаната фигура се вмести в шаблона се

дава оценка „*равномерно изрязване*“ - 0 т.; ако фигурата излиза извън шаблона се дава оценка „*неравномерно изрязване*“ - 3 т., а при невъзможност за изпълнение на задачата се дава оценка „*невъзможно изрязване*“ - 6 т.

Координация и равновесие

Изследване на тандемна походка „пръсти-пета“. По методиката на Michelsson-Ylinen на детето се показва как да ходи по права линия като допира петата до върха на обувката на задстоящия крак. Необходимо е да направи 5-6 крачки. Една или две крачки в страни не се отчитат като нестабилност. Стабилната походка се оценява с 0 т., нестабилната – с 3 т., невъзможната тандемна походка – с 7 т.

Изследване на носопоказалечна проба. Този показател се изпълнява като на детето се дадат инструкции да постави двете си ръце в страни на 90 градуса от тялото и последователно да докосва върха на носа с върха на показалеца на лявата и дясната ръка поотделно. Допуска се демонстрация на пробата. Изследва се 2 до 3 пъти до получаване на най-добър резултат, който се оценява. Първият опит може да бъде с отворени очи, след което на детето се казва да повтори пробата със затворени очи. При изпълнението на този елемент се отчитат точността и евентуалното наличие на тремор и на други неволеви движения, които нямат диагностична стойност, но са индикация за вероятна малкомозъчна дисфункция (14). Точно изпълнената проба дава 0 т., неточната, с дисметрия или интенционен тремор - 5 т. за дясна и лява ръка, а невъзможното изпълнение- 10 т.

Диадохокинеза по Prechtl. Тестът се изпълнява най-напред отделно за всяка ръка, а после едновременно с двете. Детето се кара да си държи ръката отпусната в рамото, свита на 90 гр. в лакетната става, прибрана до тялото и с изпънати пръсти. Главата трябва да е центрирана. Обяснява му се да не си мърда рамото и да не го притиска към тялото. Дават му се инструкции да извършва само пронация и супинация в китката. Отчита се както равномерността на движенията супинация - пронация, така и всички възможни асоциирани движения в горните крайници. Равномерно изпълнение с всяка една от ръцете, както и с двете ръце едновременно се оценява на 0 т. При неравномерно изпълнение с дясна, лява или двете ръце се присъждат по 5 т. Невъзможното изпълнение с с дясна, лява или двете ръце носи 10 т. Отчитат се и асоциираните движения. При липса на асоциирани движения по време на изпълнение с всяка една от ръцете поотделно или с двете едновременно се присъждат по 0 т. Наличието на асоциирани движения в лявата ръка при диадохокинеза с дясната носи – 3 т., а с лявата – 2 т. При наличие на асоциирани движения в една ръка при диадохокинеза само с двете ръце носи 3 т. Наличието на асоциирани движения в двете ръце при диадохокинеза с една или с две ръце носи по 6 т. при диадохокинеза с дясна ръка, 4 т. при диадохокинеза с лява и 6 т. при диадохокинеза с двете ръце.

Тремор на езика. Детето се кара да си покаже езика навън и да го задържи неподвижен за около 20 сек. При липса на тремор или движение или при нали-

чие само на леко движение се присъждат 0 т. Наличието на добре изразен тремор или друго движение на езика се оценява с 10 т. (*Michelsson-Ylinen, 1987*).

Подхвърляне и хващане на тенисна топка (добавен елемент) (15). Показателят подхвърляне и хващане на топка с двете ръце е заимстван от ВОТ-2. В нашето изследване сме използвали тенисна топка. Задачата е детето да подхвърля и хваща топката пет последователни пъти. За успешно изпълнение на показателя се счита, ако успее да подхвърли и хване топката без да я изпусне поне 4 пъти и това носи 0 т. При неуспешно изпълнение се присъждат 5 т.

Изследване за неволеви движения

Неволеви движения в изправено положение с изпънати ръце. Детето стои със събрани крака, изпънати напред неподвижни ръце, като дланите сочат надолу при изпънати пръсти и затворени очи. Наблюдава се равновесието, асиметрията в позицията на ръцете и наличието на неволеви движения. Точковата оценка на този показател е следната: нормално – 0 т., наличие на хореоформени движения – 5 т., наличие на атетозни движения – 10 т.

Нарушения на централния двигателен неврон

При изправен стоеж с изпънати ръце. На детето се дават инструкции да застане изправено, със събрани стъпала, изпънати напред и неподвижни ръце, както при оценка за неволеви движения. Оценява се наличието на асиметрия поради намалена мускулна сила в една от двете ръце. При липса на асиметрия се присъждат 0 т., а при наличие на асиметрия – 10 т.

Наличие на лицева асиметрия. За да се установи възможна асиметрия на лицевата мускулатура детето се кара да извърши гримаси като затваряне на очи, показване на зъбите, надуване на бузи, набръчкване на чело и др. Липсата на лицева асиметрия се оценява с 0 т., а наличието на лицева асиметрия дава 10 т.

Изследване на сухожилно-надкостни рефлексии. Детето се съблича и рефлексите се изследват с неврологичен чук за деца. Изследват се бицепсов, коленен и ахилев рефлекс двустранно. Отчита се силата на отговора и евентуална асиметрия. Норморефлексията се оценява с 0 т. Хиперрефлексия, арефлексия или асиметрия при всеки от рефлексите поотделно за всяка страна се оценява с 9 т. за коленни и ахилови и 10 т. за бицепсови рефлексии.

Изследване на коремни рефлексии (добавени показатели) (16). Изследват се симетрично горен, среден и долен коремнен рефлекс. Изследването се извършва чрез напречно дразнене на кожата на корема на три нива – успоредно на ребрената дъга, на нивото на пъпа и успоредно на ингвиналната гънка. При нормални коремни рефлексии се присъждат 0 т. за всеки поотделно и 10 т. при наличие на абнормност.

Изследване на плантарен рефлекс (добавен елемент) (16). Рефлексът се изследва в ляво и в дясно чрез надлъжно дразнене по външната страна на ходилото от петата към пръстите. Нормалният плантарен рефлекс носи 0 т., абнормният отговор – 10 т.

Артикулация

Артикулация на съгласни. В оригиналната методика се изследва артикулацията на съгласните “s”, “l”, “k”, “sh”, “th”, “r”. След консултация с български логопед (г-жа Анна Караманлиева) за целите на проучването тези съгласни са заменени с „л“, „р“, „с“, „з“, „ц“, „ч“, „ш“. Изследва се произнасянето им самостоятелно, в началото и средата на думи (например „Сашо“, „Заек“, „Царевица“, „Коза“, „Чанта“, „Слънце“). Нормалното произнасяне на съгласните дава 0 т. Присъжда се по 9 т. при неправилно произношение на „л“ и 8 т. при неправилно произношение на „р“. Неправилното произношение на останалите съгласни носи по 9 т.

Артикулация на думи. Отчита се като абнормна при множество замени на съгласни, размяна на местата на срички и други нарушения, които правят думите трудно разбираеми. Изследва се при спонтанната реч и при повтаряне на тестовите изречения (виж по-долу). При правилното артикулиране на думи и изречения се присъждат по 0 т., а по 9 т. при неправилно артикулиране на единични думи или изречения.

Речево развитие и вербален интелект

Повтаряне на изречение. Най-напред детето трябва да повтори краткото тестово изречение „Две котки бягат по улицата“, за да е сигурно, че разбира задачата. След това се приканва да повтори изречение от 13 срички, съдържащо изследваните по-горе съгласни - „Сашо сложи златна царевица в чантата.“ Успешното повтаряне на това изречение се оценява с 0 т., а неуспешното или невъзможно – с 8 т.

Образуване на изречение. Оценява се при спонтанната реч по време на цялото изследване или при описание на картинка. Образуването на граматически правилни сложни изречения се оценява като успешно и носи 0 т. Изречения несъответни на възрастта (граматически неправилни) се оценяват като удовлетелни и носят 4 т., невъзможността за образуване на изречение се оценява като неуспешно изпълнение на показателя и носи – 8 т.

Речево разбиране. По време на цялото изследване се наблюдават реакциите и отговорите на детето при поставяне на различни задачи. При добро разбиране и правилно изпълнение на команди се оценява като успешно и се присъждат 0 т. Изпълнението на команди, несъответно на възрастта (при което са необходими допълнителни разяснения) се оценява като удовлетелно и носи 5 т., а при неизпълнение на команди показателят се оценява като неуспешно изпълнен и се присъждат 10 т.

Броене на десет предмета (добавен елемент) (17). Пред детето се поставят десет кубчета и му се дават инструкции да ги преброи. Допуска се да ги докосва с пръст. Показателят се счита за изпълнен успешно, ако преброи всички десет кубчета правилно. Ако не ги преброи правилно се оценява като неуспешно изпълнен и това носи 9 т. Ако първият опит е неуспешен, се допуска показателят да бъде изпълнен отново. Оценява се по-доброто изпълнение.

Назоваване на цветове (добавен елемент) (18). На детето се представят последователно 4 картонка с различен цвят (жълт, зелен, червен и син). За успешно се приема изпълнение, при което то назовава всичките четири цвята. Ако не назове и четирите цвята или назове само един, два или три цвята, показателят се счита за неуспешно изпълнен и се присъждат 9 т.

Назоваване на разлики между предмети (добавен елемент) (19). На детето се задава въпрос чрез разказване на следната задача „Представи си, че си на пазар и искаш да си купиш царевица, а вместо царевица ти продават банан. По какво ще разпознаеш царевицата от банана?“. Ако не отговори веднага се подпомага като се пита дали царевица и банан са едно и също нещо и ако не са – по какво може да ги различи. За успешно изпълнен показател се приема всеки логичен и правилен отговор, независимо по какъв признак е направена диференциацията. Например: „Царевицата е със зрънца, а бананът е гладък.“, „Царевицата е зелена, а бананът е жълт.“ Други по-малко популярни отговори, които обаче също диференцират двата предмета логично, също се приемат за правилни. Например: „Царевицата се дава на конете, а бананът е за хората.“, „Царевицата се яде в чашка, а бананът – не.“. Показателят се оценява като неуспешно изпълнен, ако детето не отговори или ако не даде логичен отговор и това носи 6 т.

Познаване на собствената възраст (добавен елемент от теста на Бине-Симон за 4 г.в.) (20). На детето се задава въпрос „На колко години си?“. Показателят се счита за успешно изпълнен, ако детето отговори правилно. Оценява се като неуспешно изпълнен, ако отговори грешно или изобщо не отговори на въпроса – 10 т.

Отговори на въпроси, показващи разбирането и логическото мислене (добавени елементи от теста на Бине-Симон) (20). На детето се задават въпросите „Какво трябва да направиш, когато ти се спи?“ и „Какво трябва да направиш, когато ти е студено?“. За успешно изпълнение на тези показатели се приема всеки логичен и правилен отговор (Пиръов, 1985). Липсата на отговор или нелогичен отговор се оценява като неуспешно изпълнение на показателя и се присъждат 10 т.

Повтаряне на числова редица от четири числа (добавен елемент от теста на Бине-Симон) (20). Казва се числова редица от 4 произволни числа (например 4, 7, 3, 9), която детето трябва да повтори. За успешно изпълнение се счита правилното повтаряне на последователността на всички 4 числа. Показателят се оценява като неуспешен при изпускане дори и на едно число и това носи 7 т.

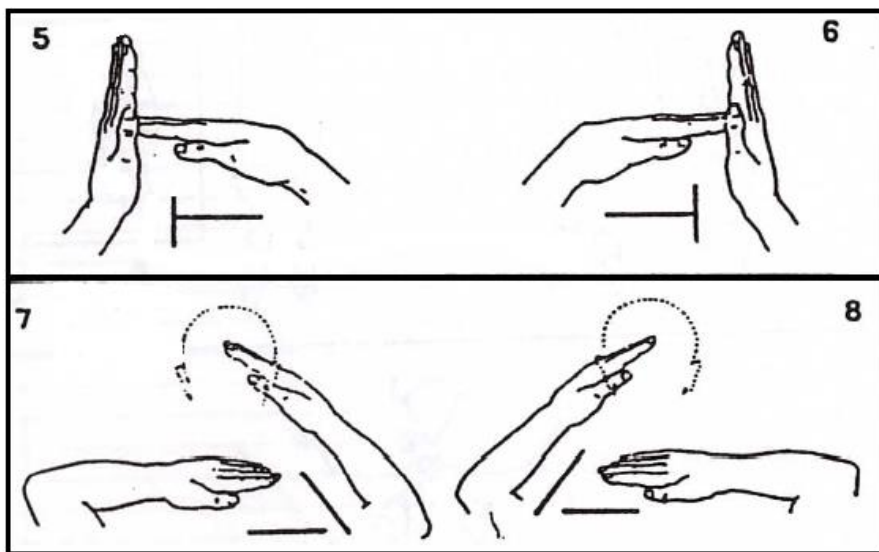
Изследване на ехолалия (добавен елемент) (21). По време на цялото изследване при провеждане на разговор с детето се оценява наличието или липсата на ехолалия. При наличие на ехолалия се дават 10 т.

Перцепция и невербален интелект

Рисуване. На детето се дава лист и черен молив и се подканва да нарисова кръг, квадрат и триъгълник. Ако не може да ги нарисова по команда, му се предоставят предварително подготвени модели. Ако и тогава не успее, му се

демонстрира как се рисуват, след което се оставя да ги нарисува само като се разрешава да гледа образците. Необходимо е ъглите на квадрата и триъгълника да са добре оформени, а не закръглени. При успешно изпълнение и за трите показателя се присъждат 0 т., а при неуспешно - за рисуване на кръг се дават 10 т., а на квадрат - 9 т. и триъгълник - по 8 т.

Имитиране на жестове. Показват се жестовете с горните крайници, съответни на фигурите 5-6 и 7-8 от методиката на Bergès-Lézine (1965) (22). При жест № 5 лявата ръка е вертикална, а дясната е се допира под прав ъгъл в средата на лявата длан. Жест № 6 е обратен на № 5. При жест № 7 лявата ръка е хоризонтална с палец на нивото на гърдите, а дясната е полуизправена спрямо лявата. Жест № 8 е обратен на № 7. Точната позиция на ръцете при изпълнението на жестовете е представено на **Фигура 2**. Оценява се дали детето може да имитира жестовете. Правилната имитация на всеки един от жестовете се оценява като успешна и дава 0 т. Невъзможната имитация на жест № 5 се оценява като неуспешна и се присъждат 10 т., а за останалите жестове по 9 т.



Фигура 2. Изследвани жестове № 5, 6, 7 и 8 по Bergès-Lézine.

Стереогнозия (добавен елемент) (23). В методиката за неврологично изследване на детето по R. Nass и D. Koch, стереогнозията се изследва като се използва комплект от пет различни двойки форми. Всяка от двойките форми се поставя една след друга в ръцете на детето, като то трябва да познае коя е формата в ръката му. За целите на нашето проучване изследването на стереогнозия е адаптирано и улеснено. Методиката, която сме използвали за нашето проучване, включва изследване на стереогнозия на топка, дървено кубче и връзка секретни ключове едновременно за двете ръце. Докато детето е със затворени очи в двете му ръце се поставят последователно топката, дървеното кубче и връзката секретни ключове, които то трябва да познае. Всеки предмет се изследва поотделно, а оценката е дихотомна: ако познае предмета показателят се

оценява като успешно изпълнен и носи 0 т., ако не го познае - като неуспешно изпълнен и това носи по 10 т. за всеки предмет.

Рисунка на човешка фигура (добавен елемент) (24). На детето се дават инструкции да нарисова човешка фигура („Нарисувай човек/момченце/момиченце“). По методиката за скринингова оценка на НПП ASQ за възрастта от 57-66 месечна възраст, рисунката на човешка фигура се оценява в тристепенна скала, като успешно изпълнен показател се счита, ако нарисуваната фигура има глава, тяло, крака и ръце. Ако фигурата има глава, тяло, ръце или крака, показателят се оценява като задоволително изпълнен. Като неуспешно изпълнение се счита рисунка с по-малко части. Аналогична методика на оценка сме използвали и в нашето проучване. Като успешно изпълнение се приема човешка фигура, която има отделна глава, тяло, ръце и крака и се присъждат 0 т. За задоволително изпълнение се приема човешка фигура с по-малко елементи и се присъждат 3 т. Като неуспешен резултат се отбелязва, ако детето не желае или не може да нарисова човешка фигура и оценката е от 6 т.

Конструкция на стълба от десет кубчета (добавен показател) (25). По методиката на института Gesell този показател се изследва като зад преграда се построява стълба от десет кубчета, показва се на детето, след което се оставя да я построи само. Ако не успее, тогава се построява пред него, отново се разрушава и се оставя да изпълни показателя повторно. В нашето проучване сме използвали сниман модел на стълба от десет кубчета, който детето наблюдава. Без да се премахва модела, детето трябва да построи стълбичка. Оценката на този показател е следната: успешно изпълнение при правилно построена стълбичка независимо дали в хоризонтално или вертикално положение. Ако детето има затруднения, може да му се помогне с преместването на 1 до 3 кубчета. Тогава показателят се оценява „с помощ“ и носи 3 т. Ако не може да я построи и при тези обстоятелства, показателят се оценява като „неуспешно“ изпълнен и това носи 6 т.

Нареждане на фигура от три молива (добавен показател от теста за интелигентност на Бине-Симон) (20). Пред детето се подреждат три молива във форма на триъгълник, след което се кара да повтори тази подредба. Ако детето успее да повтори представения модел, показателят се оценява като „успешно“ изпълнен. Ако не успее да го повтори – „неуспешно“ и се оценява с 10 т.

Внимание и поведение

Оценката на вниманието и поведението в методиката се базира на субективното впечатление на изследващия по време на цялото изследване.

Обем на вниманието. Оценява като нормално, когато детето изпълнява и следва инструкциите на изследващия по време на цялото изследване и носи 0 т.; при леко намален обем на внимание се присъждат 5 т. – ако детето понякога се разсейва от поставените задачи; малък обем на внимание носи 9 т. – когато детето трудно се концентрира върху поставените задачи.

Двигателно неспокойство („двигателно непостоянство“ според теста на Michelsson-Ylinen, 1987). Този показател отразява способността на детето да

се задържи на едно място за по-продължително време. При липса на двигателно неспокойство се дават 0 т., а при наличие - 10 т. (Michelsson-Ylinen, 1987).

Хиперактивност, мудност, срамежливост - наличие в лека степен хиперактивност носи 5 т., мудност – 4 т. и срамежливост - 4 т. Изразена степен хиперактивност носи съответно 9 т., мудност – 8 т., а срамежливост - 9 т. или 4 т.

Агресивност, предпазливост и нежелание - липсата им се оценява с 0 т. Наличието на някой от тези елементи носи по 10 т.

Тревожност, избягване на зрителен контакт и стереотипии (добавени елементи) - оценяват се като липсващи и се оценява с 0 т, леко изразени – с 5 т. или силно изразени – с 10 т. (Michelsson-Ylinen, 1987).

Зрителна острота

В нашето проучване сме използвали методичните указания по БДС 160-50 със стандартна за България таблица на Monoyer, предназначена за деца в предучилищна възраст. Оптитипите са във вид на черни фигури от ежедневието на бял фон (чаша, стол, ключ, часовник, цвете, звезда, пила, ключ, лисица, елха). Разстоянието на оптитипите до детето е 5 метра, а разстоянието от долния ръб на таблицата до земята е 120 см (26). Точковата оценка е следната: зрителна острота ≥ 0.8 – 0 точки; зрителна острота 0.6 и 0.5 за дясно око – 5 т., а за ляво – 6 т. При зрителна острота под 0.3 се присъждат по 9 т. за всяко око.

Страбизъм

Изследван е чрез роговичния светлинен рефлекс по Hirschberg. Извършва се като очите се осветяват с фенерче от 30 см. Оценява се положението на светлинния рефлекс в двете очи. При липса на страбизъм, светлинният рефлекс е симетричен, съвсем леко назално отклонен спрямо центъра на зеницата (27). Лек страбизъм се определя при отклонение на светлинния рефлекс извън средата на зеницата, но без да преминава ръба на зеницата. При по-голямо отклонение на светлинния рефлекс страбизъмът се оценява като изразен. Оценката по е 0 т. при липса на страбизъм, 5 т. при лек и 10 т. при изразен или опериран.

Слухов тест с шепот

Изследващият застава на 2 м. от детето, което е обърнало едното си ухо към изследващия, а другото закрива с ръка. Изследващият произнася шепнешком някоя от думите: „гълъб“, „шал“, „охлюв“, „нож“, „кош“, „шапка“, които са подбрани специално, за да съдържат ниски и високи звукови честоти. Детето повтаря прошепнатата дума. Изследват се двете уши поотделно. При изпълнението на задачата се присъждат 0 т., а при неизпълнението – 10 т.

Оценка на крайния резултат на пълния тест

Времето за изпълнение на теста е средно около 22 мин. След завършване на теста и оценка на всички показатели, точките се сумират. При резултат над 96 т. (X+1SD) резултатът е абнормен и е необходимо да се проведат допълнителни

специализирани диагностични методики за доказване на определена нозологична единица.

Съкратен вариант на теста

Въпреки всеобхватността на пълния вариант на теста, приложението му в ежедневната практика може да бъде затруднено поради липсата на време. Поради това след редица анализи, включващи отделяне на показателите от обективния статус, определяне на показателите с най-висока надеждност, отпадане на показателите ниска вариабилност и слаба клинична значимост, и факторен анализ беше създаден съкратен вариант на теста. Той включва изследване на следните 40 показателя (Табл. 1).

Таблица 1. Показатели в съкратения вариант на теста.

Двигателно развитие (n=9)	Артикуляция (n=7)	Речево развитие (n=10)	Невербален интелект (n=9)	Поведение (n=5)
<ul style="list-style-type: none"> - Тандемна походка „пръсти-пета“ - Подскачане с десен и ляв крак - Подхвърляне на тенисна топка - Пляскане с дясна и лява ръка - Диадохокинеза по Prechtl с дясна, лява и с двете ръце 	<ul style="list-style-type: none"> „л“ „р“ „с“ „з“ „ш“ „ч“ „думи“ 	<ul style="list-style-type: none"> - Разбиране речта - Броене до 10 - Назоваване на 4 цвята - Образуване на изречение - Повтаряне на изречение - Казва на колко е години е. - Казва какво трябва да направи, когато му е студено. - Казва какво трябва да направи, когато му се спи. - Повтаряне на редица от четири числа - Назоваване на разлики между предмети 	<ul style="list-style-type: none"> - Изрязване на кръг - Рисуване на кръг, квадрат и триъгълник - Нареджане на фигура от три молива - Рисунка на човешка фигура - Конструкция от 10 кубчета - Имитация на жест №5 и 6 по Bergès-Lésine 	<ul style="list-style-type: none"> - Избягване на зрителен контакт - Тревожност - Хипер-активност - Обем внимание - Срамежливост

Резултатите от тези 40 показателя се сумират. Общ резултат над 64 т. се счита за абнормен.

Смятаме, че в клинична обстановка някои допълнителни показатели с важно клинично значение трябва се изследват без да се точкуват – зрителна острота, страбизъм, плантарен рефлекс, носопоказалчена проба, слухов тест с шепот, ехолоалия, агресивно поведение. При абнормност на който и да е от тях е необходимо да се проведат допълнителни изследвания и консултации.

Заклучение

Предлагаме на специалистите, ангажирани с оценка на НПП (общо-практикуващи лекари, педиатри, невролози, психолози, педагози, логопеди и др.) два теста:

- съкратен и бърз тест от 40 показателя, който може да се използва за скрининг на нарушения в НПП
- пълен тест от 89 показателя, която дава оценка на НПП общо и по области

Оценката по тези тестове е валидна за българската популация от петгодишни деца. Те позволяват бърза и всеобхватна оценка на НПП, ранна диагноза на нарушенията му и възможност за своевременна терапевтична интервенция.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ertem I. Developmental difficulties in early childhood: prevention, early identification, assessment and intervention in low- and middle-income countries: a review: WHO; 2012.
2. Michelsson K, Lindahl E, Parre M, Helenius M. Nine-year Follow-up of Infants Weighing 1 500 g or Less at Birth. *Acta Pædiatrica*. 1984;73(6):835-41.
3. Glascoe FP. Early detection of developmental and behavioral problems. *Pediatr Rev*. 2000;21(8):272-9; quiz 80.
4. Rydz D, Shevell MI, Majnemer A, Oskoui M. Developmental screening. *J Child Neurol*. 2005;20(1):4-21.
5. Dulcan MK, Costello EJ, Costello AJ, Edelbrock C, Brent D, Janiszewski S. The pediatrician as gatekeeper to mental health care for children: do parents' concerns open the gate? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(3):453-8.
6. Deitz JC, Kartin D, Kopp K. Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). *Physical & occupational therapy in pediatrics*. 2007;27(4):87-102.
7. Berls AT, McEwen IR. Battelle developmental inventory. *Phys Ther*. 1999;79(8):776-83.
8. Glascoe FP, Trimm F. Brief approaches to developmental-behavioral promotion in primary care: updates on methods and technology. *Pediatrics*. 2014;133(5):884-97.
9. Gowani S, Yousafzai AK, Armstrong R, Bhutta ZA. Cost effectiveness of responsive stimulation and nutrition interventions on early child development outcomes in Pakistan. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1308:149-61.
10. Michelsson K, Ylinen A. A neurodevelopmental screening examination for five-year-old children. *Early Child Development and Care*. 1987;29(1):9-22.
11. Valtonen R, Ahonen T, Lyytinen P, Lyytinen H. Co-occurrence of developmental delays in a screening study of 4-year-old Finnish children. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(7):436-43.
12. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*. 1992;89(1):91-7.

13. Rodger S, Ziviani J, Watter P, Ozanne A, Woodyatt G, Springfield E. Motor and functional skills of children with developmental coordination disorder: a pilot investigation of measurement issues. *Hum Mov Sci.* 2003;22(4-5):461-78.
14. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences.* 2004;16(3):367-78.
15. Bruininks R. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency: Individual record form. Complete battery and short form. 1978.
16. Шотеков П. Рефлексна дейност. In: Миланов И, Янчева С, editors. *Неврология.* София: Медицина и физкултура; 2007. p. 10-25.
17. Ames LB, Gillespie C, Haines J, Ily FL. Language behaviour. *The Gesell Institute's Child from One to Six: Evaluating the Behaviour of the Preschool child* New York: Harper&Row; 1979.
18. Dosman CF, Andrews D, Goulden KJ. Evidence-based milestone ages as a framework for developmental surveillance. *Paediatrics & child health.* 2012;17(10):561-8.
19. Колчева Н. Адаптация на батерия за оценка на ранно детско развитие (Developmental Assessment of Young Children –DAYC). *Българско списание по психология.* 2007(3):148-57.
20. Пиръов Г. Психология и психодиагностика на интелигентността. София: Наука и изкуство; 1985.
21. Saad AG, Goldfeld M. Echolalia in the language development of autistic individuals: a bibliographical review. *Pro Fono.* 2009;21(3):255-60.
22. O'Hare A, Gorzkowska J, Elton R. Development of an instrument to measure manual praxis. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(9):597-607.
23. R.D. Nass, D.Koch. The neurologic examination of the young child. In: David RB, editor. *Pediatric neurology for the clinician.* Norwalk: Appleton&Lange; 1992. p. 65-89.
24. Squires J., Bricker D. Ages and Stages Questionnaires. A parent completed child monitoring system. 3rd ed. Baltimore: Paul Brookes; 2009.
25. Ames LB, Gillespie C, Haines J, Ily FL. Adaptive behaviour. *The Gesell Institute's Child from One to Six: Evaluating the Behaviour of the Preschool child.* New York: Harper & Row; 1979.
26. Иванов ИБ. Формено зрение. Зрителна острота. *Клинична физиология на окото.* София: Медицина и физкултура; 1983.
27. Weinstock VM, Weinstock DJ, Kraft SP. Screening for childhood strabismus by primary care physicians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien.* 1998;44:337-43.

Глава 2. АУТИЗЪМ

СТРУКТУРА И РАЗВИТИЕ НА СОЦИАЛНАТА КОГНИЦИЯ: ПОГЛЕД ПРЕЗ ПОСТИЖЕНИЯТА НА СЪВРЕМЕННИТЕ НЕВРОНАУКИ

Иван Иванов, Радка Масалджиева

Разбирането на много психични проблеми с начало в детска възраст налага по-задълбочено познаване на социалната когниция, нейното развитие и патология. Педиатрите, общо-практикуващите лекари и повечето други специалисти, работещи с деца, имат добро познание на основните области на развитие като моторно и речево, които са и по-лесни за изследване и разбиране. Техните знания за емоционално-социалното развитие са по-ограничени и предимно практически насочени. Предизвикателствата, които произтичат от разстройството от аутистичния спектър (РАС) и от редица други заболявания с нарушения в развитието, както и значителния прогрес в неврофизиологията и когнитивната невронаука налагат по-задълбочено познаване на теорията на социалната когниция и нейното развитие. Това е и основната цел на този теоретичен анализ.

„Когниция“ е широко понятие, с което традиционно се означават умствените дейности, свързани с получаването и използването на знания. Тя се определя още като процес на отразяване въздействията на средата, на учене, на припомняне, мислене, разбиране, както и активността, свързана с прилагане на тези процеси. Включва следните **познавателни процеси**: възприемане (перцепция); внимание; памет; решаване на проблеми; мислене; вземане на решение (1).

Социалната когниция се определя като способност за конструиране на представи за отношенията между себе си и другите, както и за използването на тези представи в социалното поведение (2).

Социалната когниция се изучава по-задълбочено едва през последните десетилетия. Огромен тласък за нейното разбиране дадоха резултатите от проучванията на невробиологията (2), както и неврофизиологичните изследвания като функционална магнитно-резонансна томография (фМРТ), предизвикани (евокиарни) потенциали, инфрачервена спектроскопия (NIRS) и др.

Социалната когниция е обект на научни изследвания на няколко области на психологията: психологията на развитието, диференциалната и социалната психология. В социалните невронауки и невропсихологията се изследва връзката между мозъчните структури и функции, от една страна, и когнитивните процеси, протичащи при социалното функциониране, от друга. В психологията на развитието се изучават етапите на социалното развитие и мозъчните структури и функции, на които тя се основава, аналогично на изучаването на зрително, слухово, двигателно и речево развитие (3).

Нива на социални феномени и фактори за развитие и компенсация

При всеки индивид могат да бъдат дефинирани 4 нива на социално функциониране, наречени по D.P. Kennedy и R. Adolphs (2012) **социални феномени**. Йерархическото подреждане от най-ниско до най-високо ниво на социалните феномени е следното:

1. социален мозък
2. социални процеси
3. социално поведение
4. социално функциониране.

Социалното поведение е поведението на индивида към другите хора. Това е базисно и лесно установимо ниво на социална активност, поради което от него започва подреждането на социалните феномени. Социалното поведение на човека е резултат на многопластово развитие в процеса на еволюцията. При животните дейностите, свързани с оцеляването и възпроизводството, като намиране на храна и партньор, самозащита, грижа за потомството и за останалите членове на групата, стават социално поведение, тъй като включват взаимодействие между представители на един и същи вид. Базисна за социалното поведение е комуникацията (5).

Социалните процеси включват всички осъзнати и несъзнателни когнитивни процеси, на които се основава социалното поведение. Някои от тези процеси са специфични за този вид когниция - напр. разпознаване на лица, мислене за мисълта на другия човек, реакция при повикване по име и др. Други процеси са неспецифични, но с изисквания за високо качество на мисловния продукт - абстрактно мислене, извеждане на заключения и съпоставяне (4). Участват и други процеси, които предхождат поведенческия отговор на социалните стимули - памет, внимание, мотивация, емоции. Така социалната когниция насочва неволево и волево поведение (2) .

„**Социален мозък**“ представлява тези мозъчни структури, които са морфологичен субстрат на социалните процеси. Включват се множество мозъчни области, предимно корови и често несъседни. Въпреки че увредата на някои от тези области може да доведе до относително специфични нарушения, нито един социален процес не може да бъде свързан само с една структура. Поради това се приема концепцията за мрежово функциониране на „социалния мозък“ (4).

Социално функциониране представлява дълготрайната способност на индивида да взаимодейства с останалите в определена социална среда. D.V. Bugental (2000) приема, че усвояването на алгоритмите на социалния живот може да бъде разделено в **5 области**. Те се усвояват в определена последователност, решават специфични задачи и се регулират от съответни хормони:

1. **Привързаност** - поддържане на сигурността; опиоиди, окситоцин.
2. **Реципрочност** - постигане на максимален резултат от съвместните усилия с връстници; серотонин.
3. **Йерархия** - оптимизиране на благосъстоянието и балансиран контрол при разлика в силите; тестостерон.

4. **Коалиране** - защитаване и придобиване на общи ресурси и територии; опиоиди, тестостерон.
5. **Чифтосване** - избор и защита на достъпа до ценен партньор; опиоиди, окситоцин, андрогени, естрогени (6).

Взаимодействието между нивата на социалните феномени е двупосочно:

1. В посока от мозъчна структура през когнитивни процеси към социално поведение и социално функциониране. Това е обичайният ежедневно наблюдаван път на функциониране на социална когниция.

2. От социалната среда, която генерира стимули, към тяхното възприемане и интерпретиране. Сложността на социалния живот влияе върху развитието на човешкия мозък и мозъчната пластичност (5, 7). Предизвикани от неблагоприятна външна среда нарушения в социалното функциониране могат да доведат до промени в останалите нива, дори в мозъчната структура, напр. намаляване на дендритите в хипокампа и префронталната кора при т.нар. токсичен стрес (8).

Правилното **развитие** на социалната когниция е резултат на взаимодействието на два основни фактора:

1. **Генетичният фактор** представлява нормалната структурна и функционална матурация на генетично програмираните области на „социалния мозък“. Специфични мозъчни области са предварително подготвени да поемат специфични бъдещи функции. Този процес обаче е постепенен и бавен и в началото съответните стимули водят до активиране по-обширни корови територии. Многократното реагиране на тези стимули постепенно локализира функцията в съответната тясно специализирана корова област. развитието не винаги е свързано с нарастване на обема или площта на съответните корови области. Установено е, че структурите в ментализиращата система нарастват по обем до 10-годишна възраст, а след това намаляват до средата на 20-те години (9).

2. **Културалният фактор** предоставя адекватно обучение чрез активно участие на външната среда. развитието на социалната когниция изисква продължително адаптиране към социалната среда и култура. Дори при здрави индивиди тази познавателна функция е силно вариабилна и специфична за общността (4).

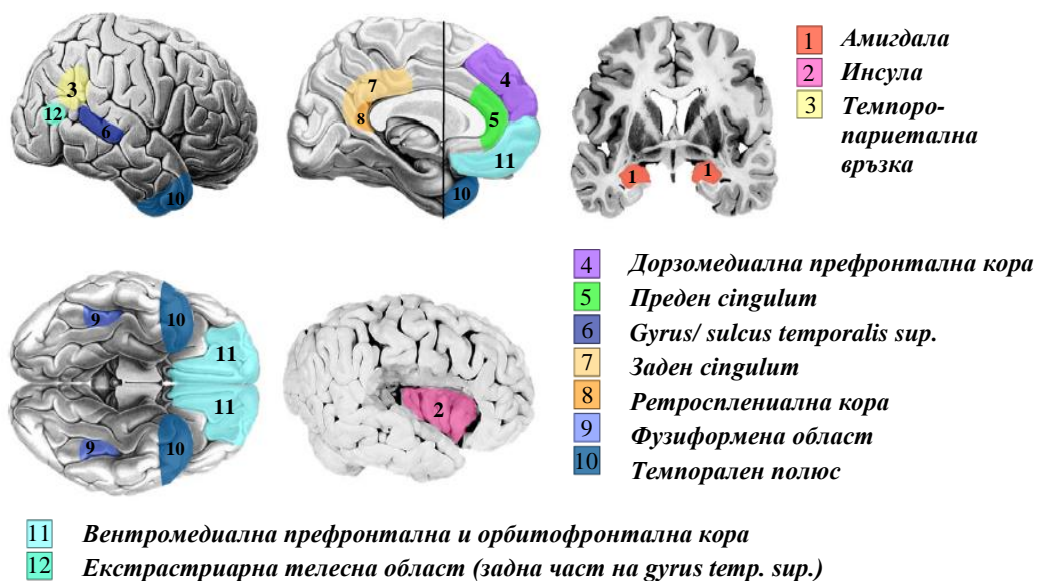
Тъй като социалната когниция се основава на процеси в множество мозъчни области, тя зависи от функционирането на всяка от тези области и от тяхната свързаност. При увреждане на части от социалния мозък мрежовата структура позволява **компенсация и възстановяване** чрез незасегнатите структури. Лезии по време на ранното развитие имат по-голяма възможност за компенсация в сравнение с по-късни лезии. Напр. придобита острата трансекция на corpus callosum нарушава всички мозъчни функции, ангажиращи едновременно структури в двете хемисфери. При агенезия на corpus callosum (ACC) обаче се открива интактна функционална свързаност на двете хемисфери и нормална мрежова активност в спокойно състояние (на т.нар. resting-state networks). Все пак, честото асоцииране на ACC с аутизъм се обяснява със забавената скорост на предаване на информация между двете хемисфери, което, от своя страна, потвърждава ролята на свързаността на мозъчните структури за

адекватна социална когниция и подкрепя хипотезата за РАС като нарушение на мозъчната свързаност. При лезиите на амигдалите също се открива подобна зависимост- придобитите двустранни увреждания в зряла възраст водят до изчезване на бързото несъзнателно откриване на важни емоционални стимули, докато вродените лезии нямат такъв ефект. Други компенсаторни механизми при социалната когниция са поемане на функцията от контралатералната хомоложна мозъчна структура и по-голямо активиране на префронталната мозъчна кора (4).

Нормално и абнормно (атипично) развитие на социалната когниция и социалният мозък

Терминът „социален мозък“ се приписва на Leslie Brothers (1990), която привежда данни от проучвания на маймуни в полза на схващането, че социалната когниция е отделна област на когницията, която е свързана с амигдала, орбитофронтална и темпорална кора. L. Brothers нарича тези мозъчни зони – социален мозък. Предположенията на този автор намират потвърждение при човека благодарение на технологиите на невроизобразяването. Впоследствие към предложените от нея структури се добавят медиалната префронтална кора, параингуларната кора, както и т.нар. „огледална система“, която позволява споделянето опита на другите. (11).

Понастоящем данните от лезионни морфо-функционални корелации и от фМРТ дават основание на D.P. Kennedy и R. Adolphs (2012) да предложат съвременен модел на „социалния мозък“ (фиг. 1).



Фигура 1. Структури в „социалния мозък“ (по D.P. Kennedy et R. Adolphs, 2012).

Доказателствата за верността на този модел са няколко. Лезията в някои от тези области водят до специфичен социокогнитивен дефицит (Табл. 1). Изследвания с други методики (напр. транскраниална магнитна стимулация) също подкрепят този модел (12). Поредно доказателство за топиката на социалната когниция е установеният от Н.С. Hazlett et al. (2017) увеличен риск от РАС при наднормен растеж на повърхността на кората в някои от тези области в периода 6-12 мес.

Таблица 1. Примери за структурно-функционални корелации, базирани на лезионни данни.

Лезиите в посочените области предизвикват диспропорционално по-тежко нарушения в процесите на социална когниция. Налице е интерхемисферна асиметрия по отношение тежестта, като десностранныте лезии водят по-тежък дефицит, а двустранните са най-тежки (4).

Място на лезия	Социален дефицит
Окципитотемпорална кора/ Фузиформена област (дясно >ляво)	Агнозия за лица
Темпорален полюс	Имена на хора
Амигдала (двустранно)	Разпознаване на страх
Вентромедална префронтална кора (Д>Л)	Социални емоции, социални решения
Инсула	Емпатия, социален контекст
Соматосензорна кора (дясно >ляво)	Разпознаване на емоции

Процесите на социалната когниция протичат в хомоложните области на двете хемисфери, като дясната е доминираща. Лезиите в дясната хемисфера водят до по-тежки нарушения, както и увреждането на по-медиално разположените структури в сравнение с по-латералните. Най-тежки са двустранните лезии (4).

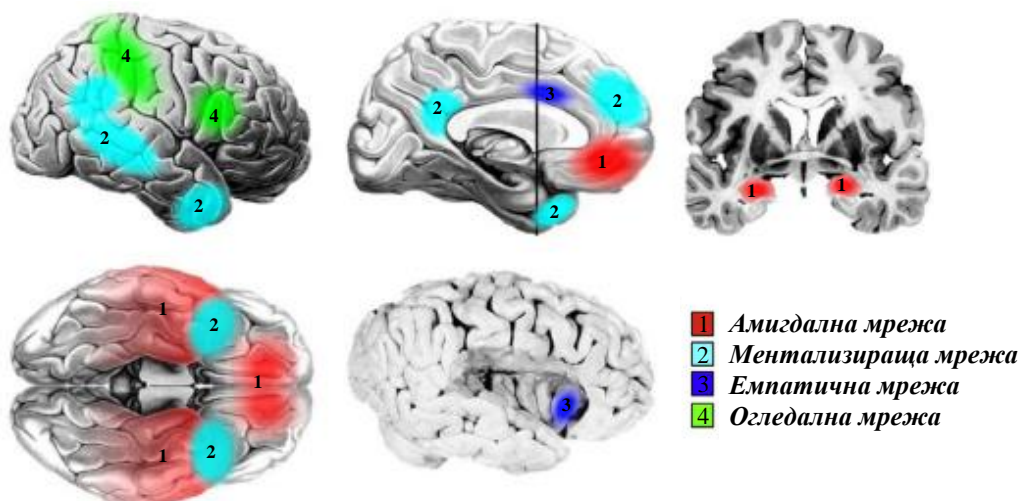
В последните години под натиска предимно на данните от фМРТ „локализационисткия подход“, според който, по принцип, една функция се извършва от една област, започва да отстъпва пред т.нар. „конструкционистки подход“, който предполага активиране на мрежи от структури при изпълнение на сходни функции (14). D.P. Kennedy и R. Adolphs (2012) също приемат за поточно „социалният мозък“ да бъде структуриран в вид на няколко мрежи, които включват области, участващи в изпълнението на специфични социокогнитивни функции (Фиг. 2). Мрежовата структура, предложена от D.P. Kennedy et R. Adolphs (2012) и приета от F. Harpe F и U. Frith (2014) е следната (Фиг. 2):

1. **Амигдална мрежа** – извършва разпознаване на заплахата, емоционална оценка на ситуацията и регулация на емоциите. Включва: амигдали; вентромедална префронтална кора и орбитофронтална кора.
2. **Ментализираща мрежа** – свързана е с т.нар. „теория на ума“ (theory of mind) от 90-те години на 20-ти век, чиято същност е съществуващата у хората тенденция да се опитват да разбират поведението на другите чрез

понятия, отнасящи се към ума – вярвания, желания, намерения (15). Тази мрежа е най-обширна и вероятно най-важна. Включва: дорзомедиална префронтална кора; темпоропариетална връзка; gyrus и sulcus temporalis sup.; полюс на темпоралния дял; заден cingulum и ретроспленниална кора.

3. **Емпатична мрежа** - автоматично разпознаване на дистрес у другите и автоматичен емоционален отговор на този дистрес. Включва: преден cingulum и предна част на инсулата.
4. **Огледална мрежа** - автоматичен отговор при наблюдаване действията на други (активират се т. нар. „огледални неврони“). Според Kennedy и Adolphs (2012) огледалната мрежа включва части на париеталната и префронталната кора, а според други изследователи тя не е свързана с определени специфични мозъчни региони и локализацията на активацията зависи от наблюдаваното и отразявано явление (11).

Две **зрителни области** са свързани с описаните по-горе мрежи на социалния мозък и представляват важни източници на информация: 1. gyrus fusiformis, който е част от вентралната зрителна система и извършва разпознаване на лица; 2. задната част на gyrus temporalis sup. (т.нар. екстрастриарната телесна област), която извършва разпознаване на части от тялото и на биологично движение (4).



Фигура 2. Мрежи на „социалния мозък“ (по D.P. Kennedy et R. Adolphs, 2012).

Междуполови различия в развитието на социалната когнициия

Доказани са малки разлики в социокогнитивните способности на двата пола: Момичета на възраст от няколко дни осъществяват по-чест очен контакт в сравнение с момчетата (7). Момчетата проявяват повече страх, емпатия и емоционална подкрепа и помагащо поведение от момчетата (17). От друга

страна, момчетата демонстрират повече импулсивност и физическа игра (7, 18; 19, 20). В зряла възраст жените имат по-добро справяне със задачи за социална когниция (21, 22), вкл. в интерпретирането на невербални емоции (интонация, лицево изражение и език на тялото) (20). Структурни изследвания с МРТ подкрепят клиничните данни, установявайки малки междуполови морфологични различия на мозъчните зони, участващи в социалния мозък, напр. във вентрална фронтална кора (17).

Хронологичен преглед на социалната когниция (по F. Happé и U. Frith, 2014)

Значителната съвременна информация за социокогнитивите процеси в различните възрасти и тяхната морфологична корелация при здрави деца и при деца с атипично развитие са предпоставка за създадената от F. Happé и U. Frith (2014) подробна хронологична схема за развитието на социалната когниция. Структурирането на развитието на периоди, през които се добавят нови способности е познато и наподобява моторното или речево развитие, но за разлика от тях е много по-сложна и ангажира много повече мозъчни области.

Новородено

То се ражда със следните способности, които са предпоставка за бъдещо социално развитие:

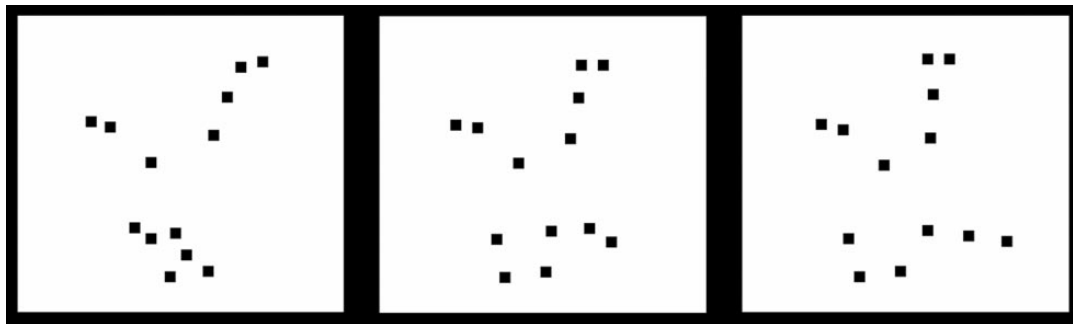
1. **Идентифициране на т.нар. социални агенти** – обекти, които могат да бъдат човек или група хора. Извършва се чрез разпознаване и реагиране на специфични зрителни и слухови стимули:

- **Вглежда се в лице** - Доказва се чрез модела на трите точки - зрителен модел, състоящ от три точки, съответстващи на двете очи и устата. Насочването на вниманието към лице е вродена способност при хора и животни, която е вероятно генетично заложена, тъй като не може да се отдаде на пренатално обучение, за разлика от познаването на гласа на майката. Новороденото реагира и на насочен към него поглед като то се вглежда по-дълго към гледащо към него лице с отворени очи в сравнение с лице със затворени очи. Идентифицирането на лице се извършва в *gyrus fusiformis* и в окципитотемпорална област, но в тази ранна възраст се открива по-широко активиране на мозъчната кора в сравнение с възрастните.

- **Разпознава гласа на майка си.** Може да се приеме като резултат на интраутеринно обучение. Свързва се активност на предната част на *sulcus temporalis superior*. Към 3-7-месечна възраст се отчита увеличено активиране на тази област при слушане на гласови звуци в сравнение с друг шум, както и увеличена активност на орбитофронталната кора и инсулата към тъжна вокализация в сравнение с радостна или неутрална.

- **Установява биологично движение**, т.е. разпознава на движението на биологичен обект. В експериментални условия най-често се изследва чрез т.нар. екрани със светещи точки (*point-light displays*), изобразяващи движения

на хора или животни чрез движението на точки, съответстващи на основните стави. Доказано е, че новородените имат вродена преференция към биологично движение с правилно позициониране в сравнение с небιологично движение или биологично движение с „главата надолу“ (23). Перцепцията на биологично движение при възрастни е в задната част на десния *sulcus temporois superior* (екстрастриарна телесна област), но при деца е в по-рано съзряващата вентрална зрителна система - в дясната фузиформената област, с участието и на левия среден темпорален гирус. (16).



Фигура 3. Части от анимационен модел на бягаща кокошка, прилаган при новородени на 2-дневна възраст (23).

2. **Имитира движения**, свързани със социална активност. Например, установява се по-голяма вероятност новороденото да си изплези езика или отвори устата, когато наблюдава възрастен да прави същото. Копирането на тези движения е свързано с активиране на системата от огледални неврони, намиращи се предимно в префронталната и париеталната кора.

3. **Създава връзка** с лицето, което го обгрижва (най-често майката). Появата на тази връзка се свързва с ефекта на неврохормони - окситоцин и вазопресин, и изисква позитивна емоционална интеракция между майка и дете с изразена взаимност.

Атипично развитие на социалната когниция при новороденото се свързва предимно с недоносеността. Основният патофизиологичен механизъм при преждевременно родените е намалената свързаност между отделните коровите области, особено с таламуса. Към нея се добавят и евентуалните допълнителни увреждания вследствие перивентрикуларна левкомалация, интравентрикуларни кръвоизливи, сепсис и други болести, които намаляват компенсаторните възможности (9). На 4-6-месечна възраст недоносените по-бавно пренасочват вниманието си и по-често отбягват поглед в сравнение с доносените (24). Недоносените деца имат три пъти по-висок риск за психиатрична патология на 11-годишна възраст, включваща интелектуален дефицит, дефицит на внимание и хиперактивност (предимно с дефицит на внимание), тревожност, депресия. Честотата на аутизма при тях е също по-висока - 5%, при около 1% в общата популация (9).

1-3-месечна възраст

Развива се **социална реципрочност**, която се основава на разпознаване на взаимозависимостта. За детето е важно дали има свързаност на действията на социалния агент с действията на детето. Прояви на това развитие са:

1. **Желание за поддържане на интеракцията.** Изследва се чрез парадигмата „замръзнало лице“ - внезапното преустановяване на интеракцията от страна възрастния води до дистрес и опити за възстановяването ѝ от страна детето (Фиг. 4).



Фигура 4. Парадигма „замръзнало лице“.

(<https://www.youtube.com/watch?v=apzXGEbZht0>)

2. Поява на интерактивна **социална усмивка** към 6-8-седмична възраст е стабилен показател, независещ от други фактори като напр. зрително нарушение или културни разлики.

3. Поява на **различни видове плач**, отговарящи на различни вътрешни състояния на детето и изискващи различен отговор от околните.

Атипично социално развитие в първите 3 мес. се установено при редица генетични синдроми като тризомия 21, с-ми на Angelman, Cornelia de Lange, cri-du-chat и др. Деца с РАС дори след 3-годишна възраст показват дефицити в редица умения, които се развиват още в първите месеци след раждането като възприемане на лице и биологично движение. Ретроспективни проучвания при това заболяване установяват нарушения в социалното ориентиране още в първите месеци след раждането (напр. по отношение социалната усмивка и привързаността). Прогностичното значение на тези нарушения обаче не се потвърждава при проспективни проучвания (9).

3-6-месечна възраст

Основни характеристики на социалното развитие през този период са:

1. Нарастваща чувствителност към опити за **привличане на вниманието** и нарастваща способност да привлекат внимание с цел комуникация. Чрез проучвания с фМРТ или евокирани потенциали е установено, че:

- Реагират различно при **чуване на собственото име** още на 4-месечна възраст. Дължи се на активиране на структури от ментализиращата мрежа - медиалната префронтална кора (свързва се с всякаква персонална информация) и на десния долен фронтален гирус.

- Реагират различно на **поглед** на възрастен към детето - повече на директен, отколкото на насочен встрани, и повече при смяна на погледа между детето и играчка, отколкото само към детето. Свързва се активиране на амигдалата, горния темпорален гирус и сулкус, и фузиформената област.

2. Подобряващо се **разпознаване на емоции** на базата на няколко възприятия като изрази на лицето, глас и други. Децата на 4-месечна възраст различават поне две емоционални състояние с противоположна валентност и дори няколко вида отрицателни емоции, когато им се предостави лицева и гласова информация. В следващите периоди разграничаването на емоционални състояния чрез изрази на лицето продължава, което се обяснява с матурацията на амигдалната мрежа.

Атипично развитие се установява при деца със с-м на **Williams**, които имат „хиперсоциалност“ - вглеждат се по-дълго и по-интензивно в лицата на възрастни, а по-късно са прекалено фамилиарни с непознати и с необичайно ниска социална тревожност. При индивиди със синдром на **Turner**, „чуплива X-хромозома“ и **фетален алкохолен синдром** се открива нарушено възприемане на емоционалната експресия при директен поглед.

От друга страна, при синдром на **Moebius**, включващ вродена двустранна лицева пареза, липсва абнормно възприемане на емоции от изрази на лицето, което показва, че интактната лицева експресия не е задължителна за разпознаването на емоции по изрази на лицето, както и че функцията на огледалните неврони в случая не е основна. Развитието на социалната когниция не страда и при вродена **прозопагнозия** (прозопагнозия на развитието) поради компенсацията чрез множество други интактни информационни модалности. При **РАС** разпознаването на емоции е само леко нарушено и вероятно не е първичен дефицит (9).

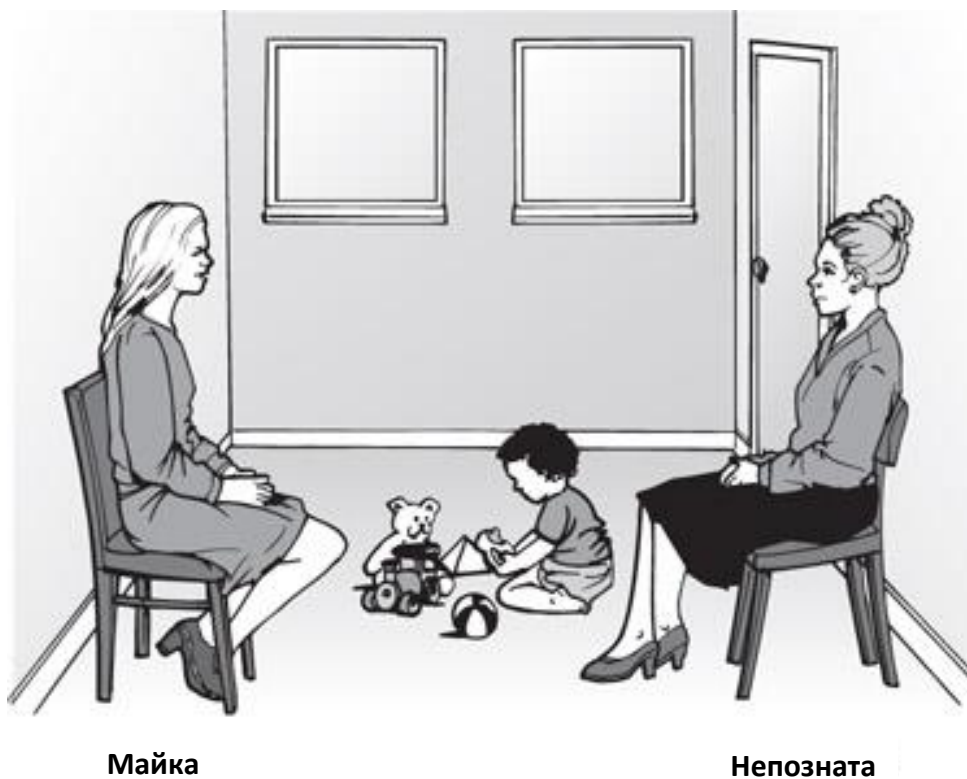
6-12-месечна възраст

На тази възраст се появяват следните елементи на социална когниция:

1. **Съчетано внимание. Проследяване на погледа** към видими цели може да се установи още на 6-месечна възраст, но продължава да се развива до началото на втората година. Децата започват да **посочват с пръст** към 9-12-месечна възраст. Тези функции се свързват с активност на задната част на медиалната префронтална кора и задната част на горния темпорален сулкус. Матурацията на бялото вещество също участва в развитието. Установено е, че степента на фракционната анизотропия на десния fasciculus uncinatus на 6-месечна възраст корелира с развитието на съчетано внимание на 9-месечна възраст.

2. **Социалното рефериране** се появява към 12-месечна възраст в резултат на развитието на съчетаното внимание и разпознаването на емоционалния лицезраз. Чрез социалното рефериране детето реагира на нови обекти, съдейки по емоционалната реакция на майката.

3. **Избирателна привързаност** (selective attachment) се появява към 7-9-месечна възраст, а към 9-18-месечна възраст децата вече имат изработена йерархична скала на привързаност. Увеличената мобилност след 12-месечна възраст дава простор на експлоративното поведение, което се балансира с поддържане на усещането за сигурност чрез връщане към близките (т.нар „сигурна база“ по J. Bowlby). Силата на привързаността може да се изследва чрез парадигмата на M.D. Ainsworth „странна ситуация“. При нея се проследява поведението на дете в присъствието на майка и/или непознат човек (Фиг. 5). Около 70% от децата показват стабилна привързаност (secure attachment) към майката, изразяваща се в следните реакции: дистрес, когато тя излиза от стаята; радост при връщането ѝ обратно; отбягващо отношение към непознатия, когато детето е само с него; приятелско отношение към него в присъствие на майката; и експлоративно поведение в присъствие на майката. (25, 26). Привързаността се свързва с активиране на предната орбитофронтална кора (9).



Фигура 5. Парадигма „странна ситуация“ по M.D. Ainsworth.

<http://www.lifechangehealthinstitute.ie/attachment-and-trauma/>

4. **Утвърждаващо връзката поведение** (affiliative behavior) – от 9-12-месечна възраст. Представлява игра с възрастен, при която детето парадирва или дразни възрастния, като му предлага предмет, а след това го отдръпва. Това поведение показва, че детето разбира менталното състояние на възрастния, неговите очаквания и намерения.

Атипично социално развитие в този възрастов период се установява при деца с РАС, които показват намалени способности за имитация, отговор на име, социален интерес и социална усмивка и имат атипичен погледен контакт. Тежката **социална депривация**, напр. при отглеждане в институция, продължаваща след 6-месечна възраст води до нарушение в модела на привързаност и последващ риск от тревожност и поведенчески нарушения (9).

18-36-месечна възраст

В този период настъпва значителен прогрес в социалното развитие по механизма на естествената педагогика, основана на привличане на вниманието (ostension) и причинно обяснение на менталното състояние (mental state attribution). Едновременното протичане на тези два когнитивни процеса е необходимо условие за множество важни елементи на развитието като речта, въображаемата игра и други.

1. **Речево развитие.** Привличането на вниманието е задължително условие за речевото развитие. Децата учат думи само когато възрастният целенасочено се обръща към тях, а не когато са случайно чути!

2. **Отложена имитация** (напр. на нещо гледано по телевизията предишния ден) се появява след 18-месечна възраст. Тя е необходимо условие за игра на ужим и за самопознаване. Отличава се от автоматичното копиране (имитиране), което е функция на огледалните неврони, и от съзнателното (волево) синхронно имитиране, която се развива още на 6-18-месечна възраст.

3. **Въображаема игра** (игра на ужим), напр. хранене на кукла, издаване на съответни звуци при каране на играчка - влак или автомобили т.н.

4. Поява на нови емоции:

- завист към по-малък сибс или друго лице – появява се между 11-месечна и 2-годишна възраст.

- стиснатост (пазят собствеността си) – поява към края на 2-та година
- емпатия – съчувствие към дистрес у другите – от средата на 2-та година
- разграничаване на нежеланец от неможещ партньор в играта - от средата на 2-та година

5. **Самопознаване.** Започват да използват „Аз“, да имитират себеподобни - напр., момичетата да имитират други момичета и жени. Самопознаването се проверява чрез класическия тест с огледало (тест с червило, rouge tests) (Фиг. 6). Мнозинството деца след 18-24-месечна възраст докосват челото си, а не огледалото, когато се видят с петно от червило на челото, което е поставено неусетно за тях преди това.



Фигура 6. Тест с червило (с огледало, rouge test).

(<https://www.youtube.com/watch?v=ju8weJND3bA>)

6. Кооперативно поведение (игра) с други деца. Търсят такава игра и продължават да играят с партньор, дори когато той не е необходим за постигане на целта. Играта е все още успоредна като едното дете имитира поведението на другото; липсва интерактивна, ролева игра. Условия за появата на кооперативно поведение са наличието на споделено внимание, разбиране на мислите на другите и желание за имитиране.

Атипично развитие на социалната когниция през този период най-често се открива при децата с РАС. До 24-месечна възраст вече има добре изразени симптоми като липса на въображаема игра, която е заместена от монотонна нефункционална игра, фиксирана върху части от обекта; липса на споделено внимание; липса на комуникация - речева, с поглед или жест. Основният дефицит при РАС е в ментализираща система, т.е. в автоматичното разбиране на мислите на другите (9).

3-5-годишна възраст

В този период са развиват редица когнитивни процеси, които обуславят способността за „социална политика“. Тези процеси са:

1. Ментализиране (атрибуция или причинно обяснение на менталното състояние на другите; теория на ума). До този период процесът на ментализиране се е извършвал чрез т.нар. имплицитна (по подразбиране, неосъзната) система. След 3-4-годишна възраст вече се развива т.нар. експлицитна (категорична, подробна, осъзната) система за разбиране мислите на другите. Класически метод за изследване на теорията на ума (ментализирането) е **тестът на Ф. Нарре за погрешно вярване** (false-belief), с който успешно се справят повечето деца на 4-годишна възраст. На детето се разказва случка с

въображаема игра, придружена със съответна рисунка, след което се пита за обяснение на ситуацията (27).

2. **Морал.** Започват да приемат, интернализират и спазват правилата на възрастните. Напр. след 3-годишна възраст имат негативно отношение към тези, които навреждат на другите. Към 3-4-годишна възраст се появяват и чувства за **справедливост и вина**.

3. **Засилване на принадлежността към група.** Свързва се прояви на доверие, приятелство и щедрост към лицата от групата и противоположно отношение, към тези които не принадлежат към нея, които са различни. Груповата принадлежност е критично условие за социалното учене. Среща се и у животните. Окситоцинът засилва свързаността с групата и враждебността към тези извън групата.

4. **Усъвършенстване на самоосъзнаването** към 5-годишна възраст позволява **критично** отношение към собствени погрешни вярвания, разграничаване на сигурна от предположена информация, на рефлексно от съзнателно действие.

Атипично социално развитие отново се установява при децата с **РАС**. Те преминават успешно теста за погрешно вярване (за теория на ума) на F. Нарре едва 5 години по-късно от типично развиващите се, като в случая възрастта не е хронологична, а съответна на вербалното развитие - т.нар. вербална умствена възраст (verbal mental age). Децата със синдрома на „**чуплива X-хромозома**“ без **РАС** имат увеличена социална тревожност и избягване на погледа. Пациентите със с-м на **Williams** имат намален страх при заплахи от социално естество вследствие намалена функция на амигдалната мрежа, увеличена емпатия и вероятно нормална ментализираща система. При с-м на **Prader-Willi** се открива дефицит в ментализирането (9).

Предучилищна и училищна възраст

Този период се характеризира с продължаващо развитие и взаимодействие на четирите системи на социална когниция, благодарение на които се постигат следните нива на развитие:

1. **Ментализиране**, което позволява след 6-7-годишна възраст децата да се справят с **тестове от второ ниво** за теория на ума („Той не знае, че тя знае ...“). Тези способности са необходими за разпознаване на лъжа, шега или ирония. Решаването на тези задачи се свързва със селективно активиране на дясната темпоропариеална връзка.

2. **Разбиране и разпознаване на нови емоции** като **вина, неудобство и срам**. За разпознаването на тези емоции по-голямо значение има вече ситуацията (причина и следствие), а не лицевата експресия.

3. **Емпатията** е силно изразена. На 7-10-годишна възраст децата активират в по-голяма степен от възрастните задната част на инсулата, амигдалите и орбитофронталната кора, което може да се интерпретира като по-директно и висцерално възприемане дистреса на другите в ранна възраст.

4. **Моралната преценка** също се усъвършенства, като тя вече се основава не толкова на резултата, колкото на намеренията. За целта е необходима съчетана активност на ментализиращата, емпатична и амигдална система.

Атипичното социокогнитивно развитие в този период се отличава с нарушения предимно в емоционалната обработка като:

Алекситимия – неспособност да се осмисля, разграничава и назовава собственото емоционално състояние. Това нарушение се открива при хранителни и тревожни разстройства и при около половината от децата с РАС.

Липса на емпатия (безсърдечност/липса на емоции, *callous/unemotional traits*) представлява вродено нарушение, при което пациентите не усещат страх или тъга. То е предпоставка за поведенческо нарушение в зряла възраст. При тези пациенти има дисоциация между познанието за мислите на другите и познанието за техните усещания. Установена е намалена активност на амигдалата при наблюдаване на страшни картини.

Патологичното неизпълнение на изисквания (*pathological demand avoidance*) е рядко специфично нарушение в училищна възраст, при което децата не спазват дисциплина и йерархия. Смята се, че е нарушена груповата принадлежност.

Дефицит на внимание с хиперактивност често се съчетава с дефицит в разпознаването на емоциите по лицето или гласа и дефицити в теорията на ума и емпатията. Вероятно са вторични – вследствие намалено внимание и инхибиторен контрол.

Вродена агенезия на corpus callosum често се съчетава със забавено развитие на теорията на ума и разпознаването на емоции. Те се описват като социално наивни и раними (9).

Пубертет и юношество

Настъпва значително преустройство на социалното поведение, изразено като „социално ориентиране“ с водещо значение на отношенията с връстниците. Невроанатомичното ремоделиране в този период се състои в завършване на матурацията на сивото вещество в ментализиращата система, особено на префронталната кора като когнитивно-регулаторен център; нарастване на обема и плътността на бялото вещество с последващо нарастване на скоростта и синхронизацията на съответните процеси; засилено хормонално влияние на гонадните стероиди върху лимбичната система (афективен център).

За обяснение на специфичното за юношеството рисково поведение с доминиращо значение на одобрението от връстниците и на незабавната емоционална награда се предлагат няколко модела - по-забавено съзряване и функция на префронталната кора в сравнение с лимбичната система: наличие на дебалансирана емоционално-мотивационна система, състояща се от доминиращ стригатум като „център на приближаването“ и по-слаби амигдали като „център на избягването“ (28). Постепенно с израстването описаните дисбаланси изчезват и значението на емоциите намалява за сметка на когнитивния контрол.

Основните социално-когнитивни процеси в края на тази възраст са:

1. Усъвършенстване на социалната политика.

- Съобразяване с **груповите лидери** - динамичен процес, може и драматичен
- Поддържане на репутация
- **Балансиране между кооперативно и компетитивно поведение** при спазване на социалната йерархия. Това е ключов елемент при хората и животните. Кооперативното поведение изисква мониториране на намеренията и добрата воля на партньора, промоция на собствените добри намерения и някаква степен на опрощаване при решаване на социални дилеми.
- Създаване на „**индивидуална информационна банка**“. Тя включва нашите знания за другите и за предишните ни интеракции с тях

2. **Когнитивна преоценка на емоциите** е стратегия, която се ползва често от възрастни при преживени неблагоприятни събития. Тя представлява когнитивен анализ на дистресиращите събития, целящ те да се представят като по-приемливи за индивида. Способността за **интроспекция** за собственото ментално състояние е условие за такава преоценка.

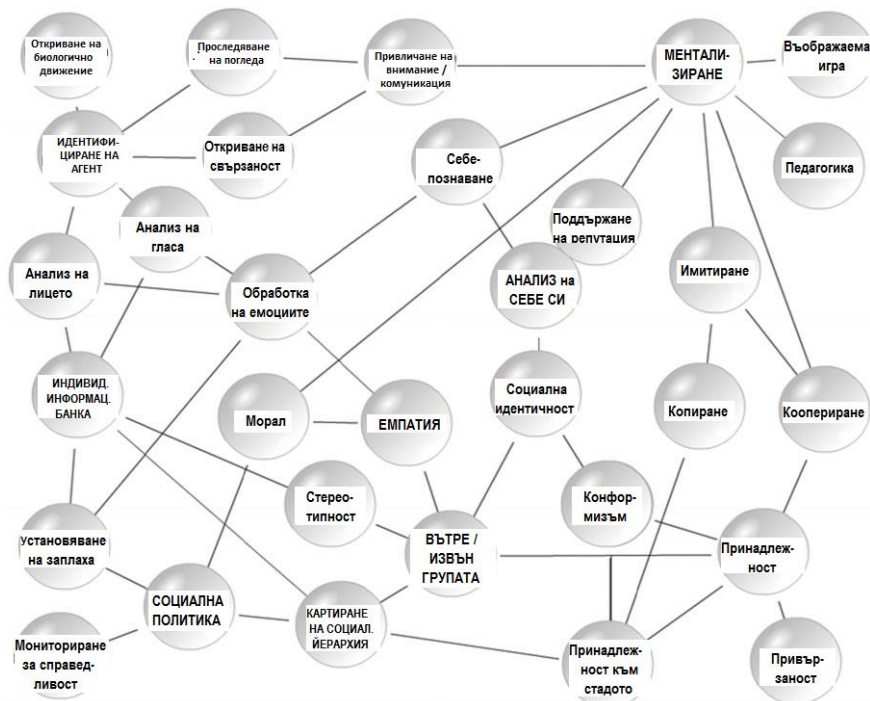
Атипично социокогнитивно развитие в юношеството се установява по-често при:

1. Разстройство със **социална тревожност** (social anxiety disorder). Важни нарушения при това разстройство са във вниманието към негативна информация и в когницията за себе си и за околните (напр. „Аз изглеждам глупаво и се изчервявам и всички ми се присмиват“). Открива се увеличена активност на амигдалата и префронталните области при социална заплаха.

2. **Наркоманията и хранителни разстройства** се свързват с намалено внимание и самоконтрол и намалена инхибиция на импулсивното поведение. Предполага се, че масивното реструктуриране на префронталната област през юношеството е предпоставка за тяхната поява (9).

Карта на социалната когниция

F. Нарре F и U. Frith (2014) предлагат схема на социалната когниция, представляваща мрежа от основните компоненти на тези познавателни процеси (Фиг. 7).



Фигура 7. Карта на компонентите на социалната когниция по F. Harpe F и U. Frith (2014) Основните компоненти в тази карта са отбелязани с главни букви. Неспецифичните за социалната когниция процеси като памет, асоциативно учене и анализ на информацията относно възнаграждаването не са включени в картата.

Основните компоненти на социалната когниция, подредени приблизително по реда на появата им, връзките им със сходни или подчинени процеси, неврофизиологичната локализация и някои абнормности са представени от F. Harpe F и U. Frith (2014) по следния начин:

1. **Идентифициране на агент.** Реализирането му се извършва чрез няколко второстепенни компонента (откриване на биологично движение, анализ на лицето или гласа, откриване на взаимната свързаност и проследяване на погледа). Всичките изброени функции се локализират само в една част на ментализираща система - в мозъчната кора около *sulcus temporalis superior*. В случаите, когато се изисква и разгадаване на намеренията на агента, се добавя активиране и на медиалната префронтална кора. При с-м на Williams се установява увеличено вглеждане в лицата и се предполага свръхактивност на части от тази система, докато при PAC се открива хипофункция на части от тази система, напр. откриване на биологично движение. Функционални дефицити в само някои от компонентите, извършващи идентификация на агент, се компенсират от останалите, поради което липсва тежко нарушение на социалната когниция като цяло (напр. при прозопагнозия на развитието).

2. **Емоционалната обработка (emotion processing)** се извършва от амигдалната мрежа. При PAC е установено намалено разбиране на емоционалната

експресия на човешко лице. Регулацията на емоциите е друг процес, който включва фронто-стриаталните пътища и не функционира нормално при РАС и при социална тревожност.

3. **Емоционалната емпатия** е друг възлов компонент на социалната когниция. Свързва се с активиране на емпатичната мрежа и амигдалите. Класически пример на специфично нарушение в този процес е поведенческото нарушение с прояви на безсърдение или липса на емоции (conduct disorder with callous/unemotional traits). Нарушена емпатия има и при алекситимия (невъзможност да определи собственото емоционално състояние).

4. **Самоанализ** (Self-processing) включва себепознаването на собствената емоционално и телесно състояние (предна инсула) и социалната идентичност (медиална префронтална кора), които са елементи на ментализиращата система. Отклонения в собственото възприемане се предполагат при социална тревожност и РАС.

5. **Вътре- и извънгруповата категоризация** има по-необичайна неврофизиологична основа - структури на ментализиращата система (медиална префронтална кора, заден *singulum*, двустранна темпоропариетална връзка и преднотемпорална кора), които са отговорни за принадлежността (affiliation) и структури на огледалните неврони, които се свързват с отстъпчивост (compliance), „принадлежност към стадото“ (herding) и автоматичната мимикрия и копиране на поведение (automatic mimicry/copying). Нарушения в този когнитивен елемент се установяват при опозиционно разстройство с противопоставяне, докато при с-м на Williams някои елементи на поведението на сближаване са прекалено добре изразени.

6. **Картиране на социалната йерархия** се извършва в амигдалата и хипокампа. Свързано е с разпознаването на сродни обекти (kin recognition), което протича в предния *singulum* и медиалната префронтална кора. Нарушения в социалната идентичност и социалната йерархия се предполагат при патологичното неизпълнение на изисквания (pathological demand avoidance).

7. **Ментализирането** (причинно обяснение на менталното състояние) и тясно свързаните с него процесите на привличане на внимание (ostension), педагогика и поддържане на репутацията са здраво свързани с елементи на ментализиращата система - медиална префронтална кора, темпоро-париетална връзка и базална темпорална кора. РАС е класически пример за нарушено ментализиране.

8. **Социален мониторинг** включва съблюдаване на справедливостта, разкриване на измамници и подкрепа на наказание, което има за цел да предпази, да защити. Спазването на правилата и наказанието се свързват с активност на орбитофронталната кора, докато моралната оценка активира както ментализиращата мрежа с цел установяване на намерението (медиална префронтална кора), така и амигдалата и инсулата с оглед евентуалните съпътстващи негативни емоции и дори отвращение. Пациентите със синдром на Williams имат дефицит в социалната политика, поради което доверието и близостта, на които се излагат, са прекалени и опасни за тях.

9. **Индивидуалната информационна банка** е предполагаем възлов елемент в схемата на социална когниция, съдържащ всякаква информация за лицата, с които контактуваме. Предполагаемата локализация е латералната префронтална кора и темпоропарияеталните области (9).

Вторични нарушения на социалната когниция

За клиничната практиката и за неврофизиологичните изследвания е важно диференцирането на първичните разстройства на социалната когниция от вторични нейни нарушения вследствие първично увреждане на други когнитивни процеси като внимание, реч, памет, езекутивни функции. Докато РАС се приема като прототип на първично нарушение на социалната когниция, при други чести разстройства като дефицит на внимание с хиперактивност и специфично езиково нарушение социокогнитивните процеси са нарушени вторично (9). Според F. Harper F и U. Frith (2014) вторичните нарушения в социалната когниция се отличават от първичните по това, че не са задължителни и могат да изчезнат или намалят по тежест при подобрене на първичния дефект.

В заключение, анализът на развитието на социалната когниция показва, че:

- Социалната когниция във фило- и онтогенетичен аспект е най-новата област на човешкия познавателен процес. Нейното развитие трябва да бъде разглеждано както в аспекта на матурация на съответните мозъчни структури и на тяхната свързаност, така и като социо-културно развитие на индивида.
- Социалната когниция може да бъде изучавана подобно на другите развитийни и когнитивни области като сетивност, моторика, реч, но тя е значително по-сложна и ангажира повече области на мозъчната кора. Въпреки това, тя също може да бъде дидактично структурирана по топика и хронология.
- В своето социокогнитивно развитие индивидът преминава през няколко качествено различни роли като социален агент - на ученик, сътрудник, съперник, лидер, последовател, учител, оказващ грижа настойник. За всички тези роли е характерна променливост с цел адаптация към средата.
- Социалната когниция се развива на базата на развитието на останалите системи. Множеството входни сигнали и мрежовата ѝ структура позволяват тя да компенсира дефицити в сензорните системи или в някои от нейните структурни компоненти.
- Въпреки наличието на данни за „критични периоди“ в развитието на някои компоненти на социалната когниция (напр. привързаност), пластичността и компенсаторните възможности са много по-големи в сравнение с останалите области на развитие, което създава възможности за успешна терапевтична интервенция.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Sternberg RJ, Sternberg K. *Cognitive Psychology*, Sixth Edition, Belmont: Wadsworth, 2012.
2. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11(2):231-239.
3. Harmon-Jones E, Winkielman P. *Social Neuroscience: Integrating Biological and Psychological Explanations of Social Behavior*. Guilford Press, 2007.
4. Kennedy DP, Adolphs R. The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(11):559-572.
5. Robinson GE, Fernald RD, Clayton DF. Genes and social behavior. *Science.* 2008;7 (322), 896-900.
6. Bugental DB. Acquisition of the algorithms of social life: a domain-based approach. *Psychol Bull.* 2000;126(2):187-219.
7. Geary DC, Huffman KJ. Brain and cognitive evolution: forms of modularity and functions of mind. *Psychol Bull.* 2002;128(5):667-698.
8. Center on the Developing Child. Harvard University. Available at URL: <http://developingchild.harvard.edu>. [Multiple sites] [Last accessed on: June 12, 2016].
9. Happé F, Frith U. Annual research review: Towards a developmental neuroscience of atypical social cognition. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(6):553-557.
10. Brothers L. The social brain. *Concepts neurosci.* 1990;1: 27-51
11. Frith C. The social brain? *Philosophical transactions.* 2007; 362:1480.
12. Schuwerk T, Langguth B, Sommer M. Modulating functional and dysfunctional mentalizing by transcranial magnetic stimulation. *Front Psychol.* 2014;5:1309.
13. Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, Kim SH, Styner M, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature.* 2017;542(7641):348-351.
14. Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett LF. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behav Brain Sci.* 2012;35(3):121-143.
15. Lillard A. Pretend play as Twin Earth. A Social-Cognitive Analysis. *Developmental Review.* 2001; doi:10.1006/drev.2001.0532, available online at <http://www.idealibrary.com>.
16. Lichtensteiger J, Loenneker T, Bucher K, Martin E, Klaver P. Role of dorsal and ventral stream development in biological motion perception. *Neuroreport.* 2008;19(18):1763-1767.
17. Wood JL, Heitmiller D, Andreasen NC, Nopoulos P. Morphology of the ventral frontal cortex: Relationship to femininity and social cognition. *Cerebral Cortex.* 2008;18:534-540.
18. Sanchez-Martin JR, Fano E, Ahedo L, Cardas J, Brain PF, Azpiroz A. Relating testosterone levels and free play social behavior in male and female preschool children. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;25:773-783.
19. Cote S, Tremblay RE, Nagin D, Zoccolillo M, Vitaro F. The development of impulsivity, fearfulness, and helpfulness during childhood: patterns of consistency and change in the trajectories of boys and girls. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003; 43:609-618.
20. Fabes RA, Martin CL, Hanish LD. Young children's play qualities in same-, other-, and mixed sex peer groups. *Child Dev.* 2003;74:921-32.
21. Hall JA. *Nonverbal sex-differences: communication accuracy and expressive style*. Baltimore (MD): The Johns Hopkins University Press, 1984.
22. Costanzo M, Archer D. Interpreting the expressive behavior of others: the interpersonal perception task. *J Nonverbal Behav.* 1989;13(4):225-245.
23. Simion F, Regolin L, Bulf H. A predisposition for biological motion in the newborn baby. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(2):809-813.
24. De Schuymer L, De Groot I, Desoete A, Roeyers H. Gaze aversion during social interaction in preterm infants: A function of attention skills? *Infant Behavior and Development.* 2012;35:129-139.
25. McLeod S. Mary Ainsworth]. Available at: URL: <https://www.simplypsychology.org/mary-ainsworth.html> [One screen] [Published 2008, updated 2016] [Accessed on 18.09.2017].

26. Wartner UG, Grossmann K, Fremmer-Bombik E, Suess G. Attachment patterns at age six in south Germany: Predictability from infancy and implications for preschool behavior. *Child Development*. 1994;65 (4):1014-1027.
27. Тимова Е. Психологическо изследване при разстройство от аутистичния спектър. В: Иванов И, Пилософ В. (ред.). Педиатрични аспекти на аутизма в светлината на медицината на доказателствата. Пловдив, Лакс бук, 2016, стр.152-163.
28. Burnett S, Sebastian C, Cohen Kadosh K, Blakemore SJ. The social brain in adolescence: evidence from functional magnetic resonance imaging and behavioural studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(8):1654-1664.

ФУНКЦИОНАЛНИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНИ ПРОУЧВАНИЯ И ТЕХНИТЕ ПАРАДИГМИ ПРИ АУТИЗЪМ

Катерина Габерова

Разстройството от аутистичния спектър (РАС) се характеризира с дефицит в социалната когниция и комуникативните способности и наличие на рестриктивни и репетитивни интереси и поведение. Психологическите изследвания при пациентите с РАС установяват нарушения не само в „Теорията на ума“ и в процесите на социалната когниция, но и в моторната координация, обработката на сензорната информация, речевите и екзекутивните функции. Огромен принос за дефиниране на подлежащия невробиологичен субстрат има функционалната магнитно-резонансна томография (фМРТ). От нейното изобретяване до момента тя е прилагана широко при пациенти с РАС, като са изследванията варират според възрастта, пола, интелекта и степента на социално функциониране на пациентите, както и по отношение задачите и методите на анализ.

Настоящият обзор цели представяне на основните изследвания с фМРТ при РАС като са представени парадигмите, получените резултати и направените въз основа на тях изводи. Така едновременно се постигат две цели: допълва се информацията за патофизиологията при РАС и се навлиза по-дълбоко в необятния свят на неврофизиологията и фМРТ.

Въведение във функционалната магнитно-резонансна томография (фМРТ, fMRI)

фМРТ е неинвазивен метод за индиректно определяне на регионалното ниво на невронална активност и/или връзката между отделни зони от мозъчната кора. В основата на фМРТ стои повишаването на метаболизма и енергийните потребности на невроните при изпълнението на дадена функция, което е свързано с промяна на регионалното съотношение окси/дезоксиемоглобин в сравнение със състоянието на покой. Тази промяна води до възникване на т.нар. BOLD-сигнал (blood-oxygen-level-dependent), който може да бъде отчетен от МРТ. Всяко изследване с фМРТ се състои от серия от образи, проследяващи промяната на BOLD-сигнала във времето. [1]

фМРТ, свързана със задача (**task-related fMRI**) дава оценка на начина, по който мозъкът реагира на външни стимули. Редуването на стимули и покой води до високочестотни флукуации на BOLD-сигнала в определени обеми (воксели) от мозъчната кора, което дава възможност за дефиниране на региона, отговорен за осъществяването на дадената функция. Стимулите, които са специфични, изследваните функции, както и подреждането им в строго определени по брой и продължителност цикли (блокове) на активност и покой

образуват **парадигмите** на фМРТ. Резултатите винаги се сравняват с тези на правилно подбрана контролна група. [1]

Установено е, че в състояние на покой се откриват нискочестотни флуктуации на BOLD-сигнала. Те се дължат на едновременно активиране на групи неврони в пространствено разделени корови зони, организирани във функционални невронални мрежи, които са активни и без наличието на външен стимул. Тези мрежи са обект на изследване на т.нар. **фМРТ при покой (resting state fMRI)**. [1]

Като всяка методика, и фМРТ има своите предимства и недостатъци. От една страна тя е неинвазивна, липсва лъчево натоварване, дава възможност за едновременно задоволителна пространствена (до 1 мм) и добра времева резолюция на образите (от около 100 msec). [1]

От друга страна, изследването изисква значителна кооперативност от пробанда – пълна неподвижност по време на цялото изследване и стриктно изпълнение на поставената задача. Това води до следните ограничения:

- възрастово ограничение – средната възраст на пробандите е 23.5 год. в. (минимум – 9 год. в., максимум – 38 год. в.) със сигнификантно доминиране на мъжкия пол 15:1[2];
- достатъчно висок интелект – нормален или евентуално само лек дефицит (среден коефициент на интелигентност – 104% (55-139%), като повечето проучвания включат пробанди с IQ>70% [2];
- налична рецептивна говорима и писмена реч за разбиране и изпълнение на парадигмите [2].

На практика това са големи деца или възрастни пациенти с т. нар. високофункционаращ РАС или синдром на Аспергер. Получените по този начин резултати са високоинформативни по отношение патофизиологията на дефицитите при РАС, но не са директно репрезентативни за деца на малка възраст и за преобладаващия пул от аутисти с интелектуален и речеви дефицит [2,3].

Друг проблем, затрудняващ сравнение на резултатите от различните проучвания, е липсата на консенсус по отношение на методите на обработка на данните, както и наличието на разлики в обекта на проучването - воксел-базиран анализ на целия мозък (wholebrain) или само на таргетни региони (regions of interest, ROIs)[2].

фМРТ, свързана със задачи

Настоящото подреждане е от по-прости и неспецифични парадигми към по-сложни и специфични за аутизъм задачи.

фМРТ с моторни парадигми: Нарушенията в моторната функция при пациенти с РАС, макар и да не влизат в диагностичните критерии, се считат за важна абнормност и се откриват при около 80% от пациентите. Моторните нарушения не рядко проличават още преди дефицитите в останалите сфери и засягат предимно времето за оформяне на доминантност за ръката, координацията и

сръчността [4]. Обзорът на литературата установява сравнително малък брой проучвания, концентрирани единствено върху моторната функция и използвани т.нар. „прости“ моторни парадигми (например активен блок – натискане на бутон или ритмично докосване палец-показалец, пасивен блок – покой). По-широко приложение намират „сложните“ моторни парадигми, целящи активизиране не само на зони, отговорни за изпълнението на моторната задача, но и на зони, отговорни за активното внимание.

**Таблица 1. Проучвания на двигателната функция при РАС.
(АБ - активен блок. ПБ - пасивен блок)**

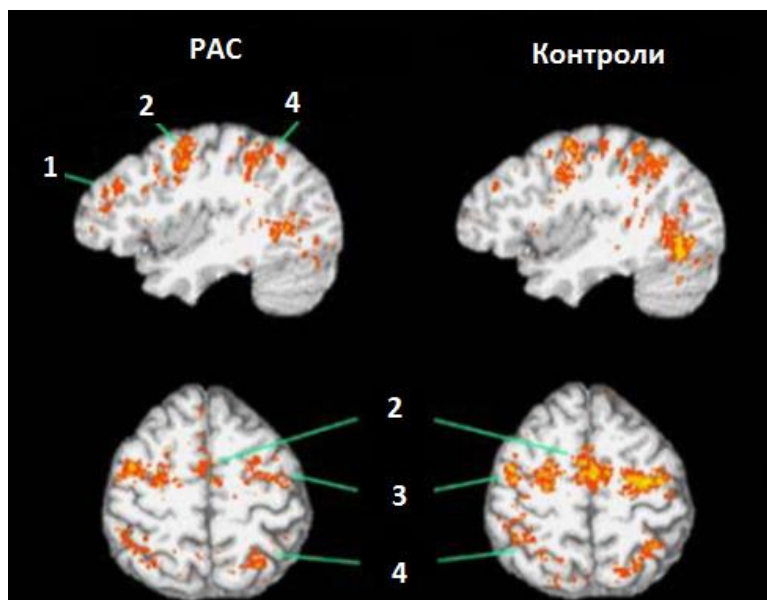
Проучване	Вид парадигма (стимул-покой)	Резултати	Извод
<i>Allen (2003)</i>	АБ - натискане на бутон всяка секунда в период от 30 секунди. ПБ – покой за 30 секунди (проста моторна парадигма) АБ - натискане на бутон в отговор на визуални стимули. ПБ – пасивно гледане на визуални стимули (сложна моторна парадигма)	По-голяма активация в церебелума при групата с РАС По-малка активация на церебелума при групата с РАС	Дори при запазена структура на церебелума е налице нарушение на функциите, като филогенетично старите функции (напр. моторна) остават нормални, докато филогенетично новите (напр. внимание) се нарушават.
<i>Mostofski (2009)</i>	АБ - опозиционно докосване на пръсти на лява ръка, след това на дясна ръка. ПБ - покой	При РАС има по-голяма активация в контралатералната суплементарна моторна кора и по-малка на ипсилатерален преден церебелум. Дифузно намалена функционална свързаност между регионите на моторната екзекутивна мрежа.	Нарушено автоматизиране на последователността на изпълнение на моторна задача, свързано с дефицит на интерневронните връзки.
<i>FlorisD (2016)</i>	АБ - докосване на палец-показалец. ПБ – покой. фМРТ в покой	При РАС има по-честа латерализация вдясно. Липсва разлика във функциите на невроналните мрежи в покой	Доминираща десностранна латерализация на моторните функции при РАС

Визуални парадигми: Голяма част от пациентите с аутизъм показват необичайно поведение, свързано със зрението: отбягване на очен контакт, хипо- или хиперсензитивност към светлина, фиксация върху определени цветове или части от обекти, допълнителна визуална стимулация под формата на размахване на пръсти или обекти пред лицето [2]. Парадигмите за оценка на зрителната обработка на информацията могат да бъдат разделени в три основни групи: оценка на зрително-моторния контрол, визуалното търсене и зрителната обработка на обекти.

Проучванията при пациенти с аутизъм, оценяващи **зрително-моторния контрол**, изследват постуралния контрол и контрола на очните движения. Използват се основно анти- и просакадни парадигми (Фиг. 1). Невробиологичният субстрат, отговорен за изпълнението на движенията се състои от кортикалните зрителни полета от V1 до V6 (sulcus calcarinus, престриарна, задна париедална, задна долготемпорална и дорзомедиална префронтална кора), церебелума (връзка между сензорната обработка и моторното изпълнение); дорзолатерална префронтална и предна цингуларна кора (когнитивен контрол и внимание); стриатум и мозъчен ствол (инициация на очните движения) [2].

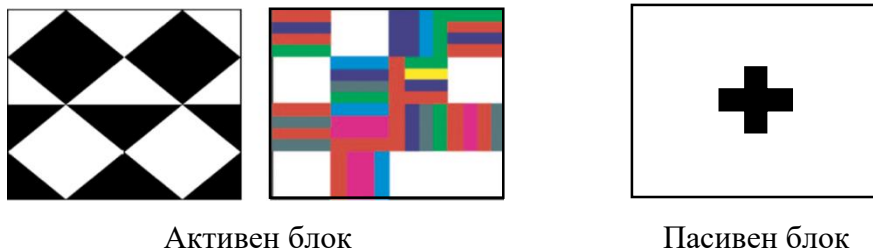
Таблица 2. Проучвания на зрително-моторния контрол при РАС.

Проучване	Парадигма	Резултат - активност	Извод
<i>Takarae (2007)</i>	Про- и антисакадна парадигма - пробандът е концентриран върху фиксирана точка в центъра на екрана; на определени периоди от време в лявата или в дясната половина на зрителното поле се появява обект. При изпълнение на антисакадната част от задачата пробандът трябва волево да отклони поглед в противоположна посока, а при просакадната – в същата посока.	РАС<контроли – билатерално фронтално, заден париедален кортекс и cerebellum; РАС>контроли – билатерален дорзолатерален префронтален кортекс, преден и заден цингуларен кортекс, медиален таламус, n.caudatus, десен n.dentatus.	Дифузно намалена активация в обичайните невронални кръгове, отговорни за зрително-моторния контрол и компенсаторно усилена активация в префронтално-стриато-таламо-кортикалния път.



Фигура 1. Активация на групово ниво при сакаден тест. При РАС има по-силна активация в дорзална префронтална кора (1) и по-ниска в очедвигателните полета: фронтално очедвигателно поле (2), допълнително очедвигателно поле (3), задна париедална кора (4) [8].

Зрително-пространственото ориентиране при пациенти с РАС се смята за по-добро от съответните по интелектуално развитие контролни пациенти. Това може да се установи, напр. чрез тестове за вградени фигури, които са част от теста за интелигентност на Wechsler, или с тестове по Witkin) [2]. Проучванията на зрително пространственото ориентиране използват парадигми, базирани на тези тестове - изброяване на предварително зададени елементи (напр. триъгълници) или изброяване на всички съставни елементи на сложна фигура [9]. (Фиг. 2). фМРТ при РАС показва по-ниска активация префронтално и по-висока активация окципитотемпорално, което е в полза на нарушената цялост на обработката на зрителна информация с превес на „локална“ обработка на зрителната информация и невъзможност за възприемане на образа като цяло съгласно гещалт-теорията [9,10].



Фигура 2. Пример на парадигма за зрително-пространствено ориентиране. Посочените фигури се появяват в определен „псевдослучаен“ ред и се редуват с пасивен блок с централна фиксация. [10].

Таблица 3. Проучвания на зрително-пространственото ориентиране при РАС. (АБ - активен блок. ПБ - пасивен блок)

Проучване	Парадигма	Резултат- активност	Извод
<i>Spenser, 2012</i>	Тест за вградена фигура: АБ - вземане на решение дали посочена малка фигура е част от по-сложна фигура. ПБ - вземане на решение дали посочена малка фигура е същата като подчертана част от голяма фигура.	РАС <контроли – асоциативна окципитална кора. РАС>контроли – предната част на среден темпорален гирус, предната част на sulcus temporalis sup. и целия gyrus frontalis inf.	Атипична зрителна обработка (намалена глобална обработка с увеличена локална такава) и усилена активация във фронтални и темпорални региони като компенсаторен механизъм
<i>Bölte, 2008</i>	АБ - изброяване на цветовете или структурни елементи в сложна фигура. ПБ - централна фиксация	РАС <контроли -V2v и VP (десен вентрален квадрант на престриарната кора и вентропостериорната зрителна кора) РАС - Латерализация на функциите вляво.	Дисфункция на вторичните ретинотипични региони, отговорни за ориентация, цветно зрение и движение. Прехвърляне на функции към други зрителни полета

Проучванията на зрителната обработка на обекти при аутизъм са значителен брой при тях се използват различни по вид парадигми. Докладва се липса на сигнификантна разлика в мозъчната активация при обработка на предмети и значителна разлика при обработката на лица (неутрални или изразяващи различна емоция) [11].

Таблица 4. Проучвания на зрителната обработка на обекти при РАС. (АБ - активен блок. ПБ - пасивен блок)

Проучване	Парадигма	Резултат - активност	Извод
<i>Humphreys, 2008</i>	Гледане на картини от 4 категории – човешко лице, сграда, предмет от бита, матрица. Гледане на клипове от същите 4 категории.	РАС<контроли– gygus fusiformis и sulcus temporalissup. И при двете задачи липсва разлика в sulcus colateralis при разпознаване на сграда, и в латерален окципитален кортекс – за предмет.	По-ниска специализация на зоните, отговорни за лицево разпознаване, при пациенти с аутизъм.
<i>DeRamus, 2014</i>	АБ - разпознаване на обект. ПБ - централна фиксация АБ -определяне на позицията на предмет. ПБ – централна фиксация	Липсва значима разлика между РАС и контроли при разпознаване на обект. При определяне на местоположение – РАС>контроли за лява долна паритетална кора с пик на gygus angularis. Леко намалена функционална свързаност на заднофронталната с окципитотемпоралната кора.	Запазена функция при РАС за локализация на обект, но с различна перцентуална стратегия. Намалена глобална и увеличена локална обработка на зрително-пространствената информация.

Парадигми за оценка на рецептивна и експресивна реч: Нарушенията във вербалната комуникация са важен синдром при пациентите с РАС. Някои аспекти на речта, например прагматиката, са нарушени при всички пациенти, независимо от коефициента на интелигентност и нивото на социално функциониране. Други аспекти, като фонология, синтаксис и семантика могат да бъдат само леко нарушени или напълно запазени. Най-често докладваните неврофункционални нарушения по отношение на речта са: намалена активност в gygus temporalis sup. двустранно, което се свързва с дисфункция в рецептивната реч; намалена активност на vermis cerebelli, което често се асоциира с дислексия; намалена активация и функционална свързаност между заднолатералните церебеларни региони (лобули VI-VIII) иконтралатералната фронтална кора, свързано предимно с висша обработка на речта - напр. семантична. Друга значима находка е установяването на промяна на латерализацията на речевите

функции с намалена активност на зоните на Wernicke и Broca и увеличена активност на зони в дясната хемисфера, което подкрепя теорията за реорганизация на речевите функции при пациенти с аутизъм извън обичайните за това зони [2].

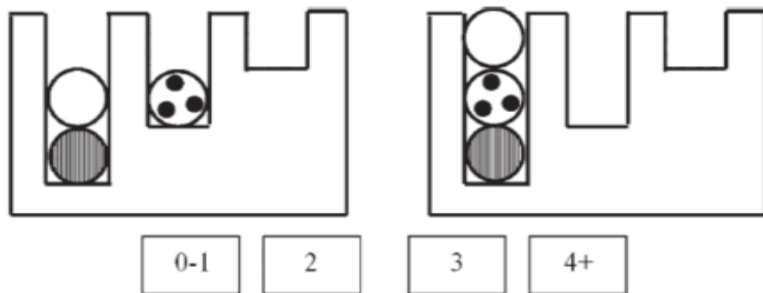
**Таблица 5. Проучвания на речта при РАС.
(АБ - активен блок, ПБ - пасивен блок)**

Проучване	Парадигма	Резултат - активност	Извод
<i>Gaffrey, 2007</i>	Семантична категоризация: АБ - натискане на бутон за категоризиране на дума (3 категории – предмет, цвят, чувство). ПБ – натискане на бутон при визуализиране на предварително зададена буква в безсмислена поредица от букви.	РАС <контроли - ляв долен фронтален гирус (поле 44 и 45 по Бродман). РАС> контроли – полета 46 и 47 във фронталната кора и на екстрастриарна зрителна кора (поле 18 и 19). По-голяма активация в дясна хемисфера при РАС.	Атипична семантична обработка с увеличена активация на зрителната кора. Латерализация на речевата функция в дясната вместо в лявата хемисфера.
<i>Gervais, 2004</i>	АБ – слушане на човешки глас (думи или само звуци). ПБ – слушане на шумове от околната среда	Липса на активация в sulcus temporalis sup. двустранно при РАС.	Нарушена кортикална обработка на социално значима звукова информация.
<i>Just, 2004</i>	АБ - Разпознаване на части от изречение (подлог или допълнение) в блокове от 5 изречения. Редуват се с ПБ - централна фиксация.	Увеличена активност в зоната на Wernicke и намалена активност в зоната на Broca при РАС. Намалена функционална свързаност между зоните.	Нарушена синтактична обработка на речта при РАС в резултат на дисфункция на типичните зони, отговорни за обработката на речта и ниска свързаност между тях.

Парадигми за оценка на езекутивните функции: Дефицитът в езекутивните функции при пациенти с РАС се дължи на нарушения в редица когнитивни процеси като контрол на вниманието, когнитивна инхибиция, инхибиторен контрол, работна памет и когнитивна флексибилност. Осъществяването на тези функции е в резултат на действието на отделни невронални мрежи, поради което по-голямата част от проучванията с фМРТ са концентрирани върху оценка на функционалната връзка между определени мозъчни региони [2].

**Таблица 6. Проучвания на ексекутивни функции на пациенти с РАС.
(АБ - активен блок. ПБ - пасивен блок)**

Проучване	Парадигма	Резултат - активност	Извод
<i>Just, 2007</i>	„Кулата на Лондон“ (Фиг. 3) - оценява планиране. Блок-дизайн с „проста“ част (70% от фигурите изискват 1 ход) и „сложна“ част (70% от фигурите изискват 3 хода).	РАС и контроли - активация на едни и същи зони (предимно фронтно-париетално), но с количествени разлики. При РАС- по-ниска синхронизация между фронталните и париеталните зони, интра- и интерхемисферно.	Налице е ниска синхронизация (дисконекция) в зоните, отговорни за ексекутивни функции, дори при РАС с висок интелект
<i>Koshino, 2005</i>	Запомняне на букви – оценява работната памет . АБ - натискане на бутон при виждане на предварително зададена буква. ПБ – централна фиксация.	РАС – по-малка активация в левите дорзолатерален префронтален кортекс, gyrus frontalis inf. и задна част на sulcus precentralis. Слаба синхронизация между тези зони. По-силна активация темпорално и в екстрастриатния кортекс.	Латерализация и на ексекутивните функции в дясната хемисфера и задномозъчно. Ниска функционална свързаност между регионите.
<i>Lee, 2009</i>	„Натискай-не натискай“ - оценява инхибиторния контрол . АБ - натискане на бутон при виждане на каквато и да е буква. ПБ – натискане на бутон при виждане на всяка буква, освен предварително подадената в началото на блока).	При РАС с нарастване на възрастта намалява функционалната свързаност между десен gyrus frontalis inf. и десен nucleus caudatus.	Атипичен модел на развитие на връзки в мозъчната кора – в частност при развитието на системите на инхибиторен контрол.



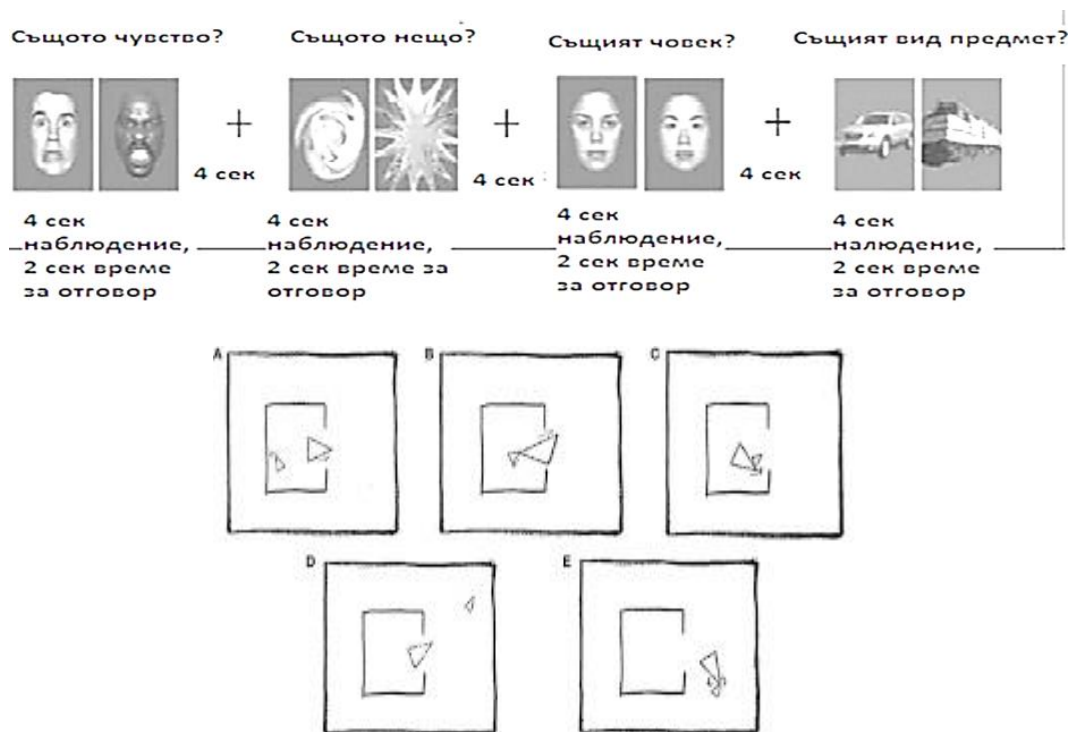
Фигура 3. Пример за парадигма, оценяваща ексекутивните функции:
„Кулата на Лондон“ – сложен пример с построяване на фигура с 3 хода [15].

Социални парадигми: Повечето проучвания сфМРТ в социалната сфера са насочени към изследване на социалната когниция - процесите на обработка на емоционални и социални задачи и информация. Установяваните отклонения са хипоактивация и нарушена функционална връзка между зони от т.нар. „социален мозък“, включващ медиалния префронтален кортекс (обработка на информация, свързана с разбиране на намеренията на околните), темпоропариеталната връзка (също ментализиране, т.е. „мислене за мисленето“), задната част на sulcus temporalis sup.(възприемане на биологично движение), sulcus frontalis inf. (емоционална преценка), интерпариетален сулкус (пространствено внимание в социален контекст), амигдала (емоции), gyrus fusiformis (възприемане на лице), предна инсуларна кора (социална експресия) [2].

**Таблица 7. Проучвания на социалната когниция при РАС.
(АБ - активен блок. ПБ - пасивен блок)**

Проучване	Парадигма	Резултат при РАС, сравнен с контроли	Извод
<i>Corbett, 2009</i>	Идентифициранелице и сравнение на емоции – 4 блока от двойки стимули - емоционален лицезобраз, неутрални лица; обекти; предмети (Фиг. 4)	При задачата с разпознаване на емоция - по-слаба активация в амигдала; при задачата със сравняване на лица - по-слаба активация в gyrus fusiformis.	Нарушена система за лицева обработка и за емоционална идентификация.
<i>Kana, 2015</i>	Теория на ума - анимация с 3 типа интеракции между 2 прости фигури - свързани интеракции, целево движение, случайно движение. След всяка анимация - избор с натискане на бутон между 4 възможни състояния, описващи интеракцията.	При свързани интеракции и целево движение в сравнение със случайно движение - по-ниска активация в инсула, gyrus precentralis, gyrus angularis, лобул 4 в церебелум, пресинеус (вляво); десен таламус. Ниска функционална свързаност между фронтална и париетална кораи между фронтолатерална, фронтомедиална и церебеларна кора.	Нарушена функция на традиционни и нетрадиционни (церебелум) мозъчни региони, ангажирани в теорията на ума, водещо до нарушена социална когниция.

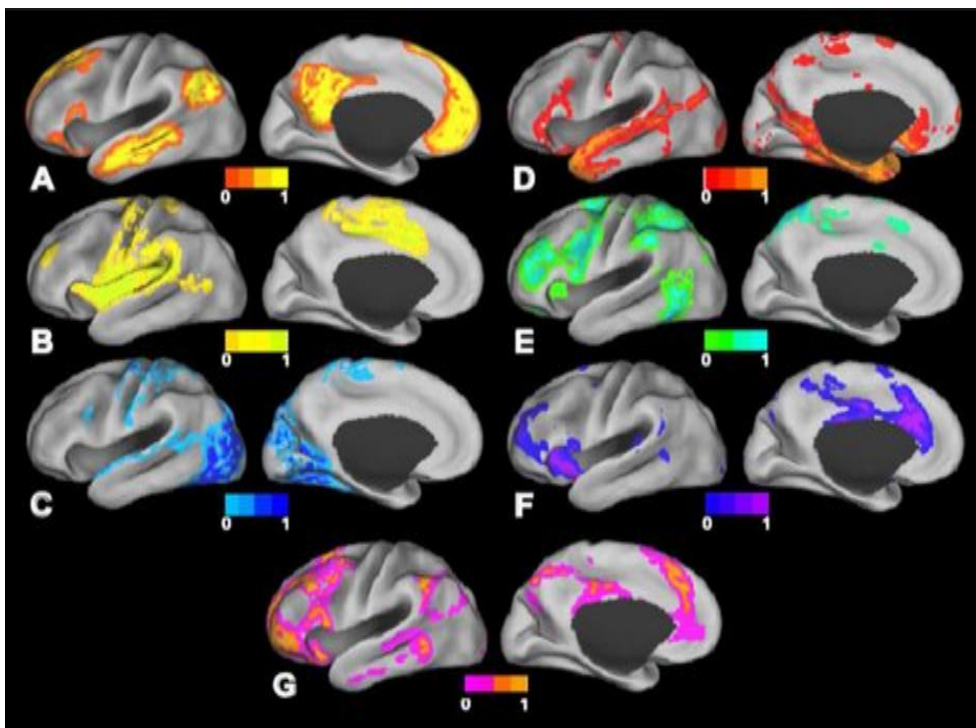
Проучване	Парадигма	Резултат при РАС, сравнен с контроли	Извод
<i>Dapretto, 2006</i>	Емоционална перцепция и изследване на мрежата от огледални неврони (MNS): АБ- наблюдение на лице, изразяващо различна емоция (неутрално, гняв, страх, щастие, тъга) или имитация на съответната наблюдавана емоция. ПБ – наблюдение на черен екран.	И при двете задачи (наблюдение и имитация) – по-ниска активност двустранно в <i>gyrus frontalis inf.</i> При имитация – намалена активност в параамигдалните региони, вентрален стриатум и таламус. Вместо това – увеличена активност в асоциативните зрителни полета.	Дефектна функция на огледалната невронална система при обработка на емоционални лицеви стимули. Развитие на алтернативни пътища.
<i>Redcay, 2013</i>	Споделено внимание - „Открий фигурата“ с 3 блока: в един от четирите ъгъла на екрана за кратко се появява фигура, видима само за единия участник в експеримента. АБ - Пробандът насочва изследователя (или обратното) , подсказвайки къде е фигурата. Задачата е изпълнена, само когато и двамата участници посочат едно и също място на поява на фигурата. ПБ - пробандът изпълнява сам задачата (сам вижда и определя мястото на фигурата).	Ниска активация в ляв <i>sulcus temporalis sup.</i> и дорзомедиална префронтална кора при двете задачи за споделено внимание – отговор и инициация на споделено внимание.	Нарушена невронална организация и специализация в системата за споделено внимание.
<i>Dichter, 2012</i>	Системата за награди - игрова задача с получаване на 2 вида награди – символ на пари или неутрално лице, и 2 изследвани момента – очакване на награда и получаването ѝ (събитийно-свързан модел).	При очакване на парична награда – ниска активност на <i>nucleus accumbens.</i> При получаване на парична награда – хиперактивация в ляв преден <i>gyrus cinguli.</i> При очакване на награда с лице – хиперактивация в амигдала двустранно. При получаване на награда с лице – хиперактивация в билатерален инсуларен кортекс.	Нарушено функциониране на невроналните кръгове, свързани с очакване и получаване на награда и удоволствие. Фаворизиране на „несоциални“ награди.



Фигура 4. Примери за социални парадигми – сравнение на лица, предмети, обекти и емоции [19] и части от анимация на интеракции между прости фигури [20].

фМРТ без парадигми

фМРТ в покой: Това е метод за оценка на функционалната организация на мозъка чрез детекция на спонтанни нискочестотни BOLD-сигнали, възникващи в състояние на покой с отворени или затворени очи, без да се извършва някаква дейност. На пробанда се поставя единствено задача да се отпусне и да не мисли за нищо. В това състояние е налице постоянно ниво на невронална активност под формата на нискочестотни флукутации на BOLD-сигнала. Тези флукутации не са случайни, а възникват едновременно или в кратка последователност в определени мозъчни региони и определят функционална връзка между тези региони. По този начин са идентифицирани **невроналните мрежи при покой (RSN)**. Това са пространствено разделени участъци с едновременно повишаване на BOLD-сигнала. Счита се, че тяхната роля е свързана с „подготовката“ на мозъка за действие, т.е. те са „превключвател“ между спокойно и активна състояние. Активността на тези мрежи се повишава при покой и намалява при извършване на действие [1,24] (Фиг. 5).



Фигура 5. Невронални мрежи при покой (RSN): А – Мрежа на „режим по подразбиране (default mode network, DMN); В – Соматомоторна; С – Зрителна; D – Речева; Е – Дорзална мрежа на вниманието; F – Вентрална мрежа на вниманието; G – Фронтпариетална контролираща мрежа [24].

Обект на особен интерес при изследване на РАС представлява **мрежата „режим по подразбиране“ (DMN)**. Действието ѝ се свързва с редица висши корови функции като събиране на автобиографична информация и оценка на собствените емоции; участие в теорията на ума, социалната категоризация и социалната оценка; паметови способности; въображение. DMN включва: медиален префронтален кортекс, задната част на *gyrus cinguli*, прекунеус, *gyrus angularis*, региони от темпоралната кора [24]. Някои от тези региони участват в невронните мрежи на теорията на ума и в редица проучвания се описва намалената им активация при социално-свързани задачи. В състояние на покой се установява намалена функционална връзка между регионите на DMN глобално или с предно-заден градиент. Най-често е нарушена връзката на медиалния префронтален кортекс с останалите области както интрахемисфериално, така и между двете хемисфери [25]. Ниска функционална свързаност се установява не само в DMN, но и между редица други корови структури [26,27,28,29].

Таблица 8. Проучвания, установяващи ниско ниво на функционална свързаност между различни мозъчни региони от мрежа на „режим по подразбиране“ (default mode network, DMN) при РАС.

Проучване	Резултат	Ефект
<i>Ebisch, 2010</i>	Между предна и задна част на инсулата	Намалено осъзнаване на собствената личност
<i>von dem Hagen, 2013</i>	Между инсула и амигдала	Дефицит в интеграцията на информацията по отношение на емоции и внимание
<i>Alaerts, 2014</i>	Между зони в sulcus temporalis sup.	Дефицит в разпознаването на емоция
<i>Verly, 2014</i>	Между десни церебеларни региони и леви супратенториални речеви зони (на Broca и дорзолатерален префронтален кортекс)	Дефицит в обработката на речта

Освен данни за ниска свързаност в различни невронални мрежи, редица автори установяват данни и за повишена свързаност между региони, участващи в други невронални мрежи – предимно между субкортикални структури и кортикални региони [30,31,32,33].

Таблица 9. Проучвания, установяващи повишена функционална връзка между мозъчни области от мрежа на „режим по подразбиране“ (default mode network, DMN) при РАС.

Проучване	Резултат	Ефект
<i>DiMartino, 2011</i>	Между стриатум и инсула двустранно, както и между стриатум и понс	Забавени матurationни процеси, засягащи и филогенетично стари структури, вкл. в мозъчния ствол. Корелация с тежестта на рестриктивното поведение.
<i>Chien, 2015</i>	Между дясна темпоропариетална връзка и десен вентрален окципитотемпорален кортекс	Нарушено развитие на мозъчната архитектура. Корелация с тежестта на дефицита в социалното поведение.
<i>Keown, 2013</i>	В задномозъчни региони, предимно зрителна кора	Доминираща функция на зрителната обработка на информацията
<i>Cerliani, 2015</i>	Между субкортикални структури (таламус и базални ганглии) и първични сензорни полета	Атипична обработка на сензорната информация с нарушено филтриране на незначителни сензорни стимули, което обяснява хиперсензитивността при РАС.

фМРТ в сън: РАС е нарушение в развитието в кърмаческа и ранна детска възраст, поради което резултатите от изследване на възрастни пациенти не са достатъчни за разкриване на патогенезата. Провеждането на фМРТ по време

на сън е ценен метод за определяне на функционалните нарушения в първите години след раждането. Въпреки, че BOLD-сигналът е различен по време на сън, редица проучвания установяват сходство между получените резултати със същите парадигми при будност [34,35,36]. Понеже методиката все още не е широко разпространена и са налице малко данни за мозъчната функция при типично развиващите се деца значението на получените резултати е все още несигурно.

Таблица 10. Проучвания с фМРТ в сън с подаване на външни стимули.

Проучване	Данни при възрастни с РАС (в будност)	Данни при деца със симптоми на РАС (в сън)	Данни при типично развиващи се деца (в сън) – контр. група
<i>Redcay, 2008</i> <i>Eyler, 2012</i>	Латерализация на експресивната и рецептивна реч вдясно	Латерализация на рецептивна реч вдясно	Латерализация на рецептивна реч в ляво
<i>Pierce, 2012</i>	Хипоактивация на sulcus temporalis sup. при различни социални задачи	Хипоактивация на sulcus temporalis sup. при социални стимули (парадигма социална реч – звуци от околната среда)	Нормална активация на sulcus temporalis sup. при социални стимули (парадигма социална реч – звуци от околната среда)

С цел доказване на нарушения във формиране на невронните мрежи в ранна детска възраст (преди 2 год. в.) в момента се провежда проучване, чиито предварителни резултати показват намалена функционална връзка в DMN в сън при деца с РАС в сравнение с типично развиващи се деца (37).

Заклучение: В последните 20 години фМРТ се утвърждава в световната практика като един от най-добрите методи за оценка на функционални мозъчни нарушения, особено в сферата на невропсихиатричната патология и в частност - при РАС, където само в редки случаи се доказват мозъчно-структурни нарушения. Благодарение на използването на множество умело конструирани парадигми са дефинирани зоните на дисфункция, които обясняват нарушенията в обработката на сензорна информация, в речта, социалното поведение и в други психологически функции. С откриването на функционалните невронни мрежи все по-често се изтъква тезата, че РАС се дължи на глобална дисфункция на връзките между невроните, а не локални лезии. Редица серийни фМРТ проучвания са насочени към определяне на ефекта на различните интервенционални програми и медикаменти върху „дефектните“ функционални системи. Навлизането в експерименталната практика на фМРТ по време на сън дава надежди за установяване на момента на възникване на нарушенията и определяне на рисковите деца още в ранна възраст, особено при проследяване на сиблинги на деца с РАС.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Soares J, Magalhães R, Moreira P, Sousa A, Ganz E, Sampaio A, Alves V, Marques P, Sousel N. A Hitchhiker's Guide to Functional Magnetic Resonance Imaging. *Front Neurosci.* 2016; 10: 515.
2. Philip R, Dauvermann M, Whalley H, Baynham K, Lawrie S, Stanfield A. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012; 36(2): 901-942.
3. Dichter G. Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012 Sep; 14(3): 319-351.
4. Fournier KA, Hass CJ, Naik SK, Lodha N, Cauruagh JH. Motor coordination in autism spectrum disorders: a synthesis and meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2010; 40 (10): 1227-1240.
5. Allen G, Courchesne E. Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism. *Am J Psychiatry.* 2003 Feb; 160(2): 262-73.
6. Mostofsky S, Powell S, Simmonds D, Goldberg M, Caffo B, Pekar J. Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance. *Brain.* 2009; 132(9): 2413-2425.
7. Floris D, Barber A, Nebel M, Martinelli M, Lai M, Crocetti D, Baron-Cohen S, Suckling J, Pekar J, Mostofsky S. Atypical lateralization of motor circuit functional connectivity in children with autism is associated with motor deficits. *Mol Autism.* 2016; 7: 35.
8. Takarae Y, Minshew N, Luna B, Sweeney J. Atypical Involvement of Frontostriatal Systems During Sensorimotor Control in Autism. *Psychiatry Res.* 2007 15; 156(2): 117-127.
9. Spencer M, Holt R, Chura L, Calder A, Suckling J, Bullmore E, Baron-Cohen S. Atypical activation during the Embedded Figures Task as a functional magnetic resonance imaging endophenotype of autism. *Brain.* 2012; 135(11): 3469-3480.
10. Bölte S, Hubl D, Dierks T, Holtmann M, Poustka F. An fMRI-study of locally oriented perception in autism: altered early visual processing of the block design test. *J Neural Transm (Vienna).* 2008; 115(3): 545-552.
11. Humphreys K, Hasson U, Avidan G, Minshew N, Behrmann M. Cortical Patterns of Category-Selective Activation for Faces, Places and Objects in Adults with Autism. *Autism Res.* 2008; 1(1): 52-63.
12. DeRamus T, Black B, Pennick M, Kana R. Enhanced parietal cortex activation during location detection in children with autism. *J Neurodev Disord.* 2014; 6(1): 37.
13. Gaffrey M, Kleinhans N, Haist F, Akshoomoff N, Campbell A, Courchesne E, Müllera R. Atypical participation of visual cortex during word processing in autism: an fMRI study of semantic decision. *Neuropsychologia.* 2007 9; 45(8): 1672-1684.
14. Gervais H, Belin P, Boddaert N, Leboyer M, Coez A, Sfaello I, Barthélémy C, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat Neurosci.* 2004; 7(8): 801-2. Epub 2004 Jul 18.
15. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain.* 2004; 127: 1811-1821.
16. Just MA, Cherkassky V, Keller T, Kana R, Minshew N. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: Evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex.* 2007; 17(4): 951-961.
17. Koshino H, Kana R, Keller T, Cherkassky V, Minshew N, Just MA. fMRI Investigation of Working Memory for Faces in Autism: Visual Coding and Underconnectivity with Frontal Areas. *Cereb Cortex.* 2008; 18(2): 289-300.
18. Lee PS, Yerys BE, Della Rosa A, Foss-Feig J, Barnes KA, James JD, VanMeter J, Vaidya CJ, Gaillard WD, Kenworthy LE. Functional connectivity of the inferior frontal cortex changes with age in children with autism spectrum disorders: an fMRI study of response inhibition. *Cerebral Cortex.* 2009; 19: 1787-1794.

19. Corbett B, Carmean V, Ravizza S, Wendelken C, Henry M, Carter C, Riverab S. A functional and structural study of emotion and face processing in children with autism. *Psychiatry Res.* 2009 30; 173(3): 196–205.
20. Kana RK, Maximo JO, Williams DL, Keller TA, Schipul SE, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Aberrant functioning of the theory-of-mind network in children and adolescents with autism. *Mol Autism.* 2015;6:59.
21. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, Iacoboni M. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience* година;9: 28–30.
22. Redcay E, Dodell-Feder D, Mavros PL. Atypical brain activation patterns during a face-to-face joint attention game in adults with autism spectrum disorder. 2013;34(10):2511-23.
23. Dichter GS, Richey JA, Rittenberg AM, Sabatino A, Bodfish JW. Reward circuitry function in autism during face anticipation and outcomes. *J Autism Dev Disord.* 2012;42:147–160.
24. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. *American Journal of Neuroradiology* 2013; 34 (10): 1866-1872.
25. Hull J, Jacokes Z, Torgerson C, Irimia A, Van Horn JD. Resting-State Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders: A Review. *Front Psychiatry.* 2016; 7: 205.
26. Ebisch SJ, Gallese V, Willems RM, Mantini D, Groen WB, Romani GL, Buitelaar JK, Bekkering H. Altered intrinsic functional connectivity of anterior and posterior insula regions in high-functioning participants with autism spectrum disorder. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(7):1013-28.
27. Von dem Hagen EA, Stoyanova RS, Baron-Cohen S, Calder AJ. Reduced functional connectivity within and between ‘social’ resting state networks in autism spectrum conditions. *SocCogn Affect Neurosci*2013; 8(6):694–701
28. Alaerts K, Woolley DG, Steyaert J, Di Martino A, Swinnen SP, Wenderoth N. Underconnectivity of the superior temporal sulcus predicts emotion recognition deficits in autism. *SocCogn Affect Neurosci*2014; 9(10):1589–1600.
29. Verly M, Verhoeven J, Zink I, Mantini D, Peeters R, Deprez S, et al. Altered functional connectivity of the language network in ASD: role of classical language areas and cerebellum. *NeuroimageClin* (2014) 4:374–382.
30. Di Martino A, Kelly C, Grzadzinski R, Zuo XN, Mennes M, Mairena MA, et al. Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol Psychiatry* (2011) 69(9):847–56.10.1016
31. Chien HY, Lin HY, Lai MC, Gau SS, Tseng WY. Hyperconnectivity of the right posterior temporo-parietal junction predicts social difficulties in boys with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2015; 8(4):427–441.
32. Keown CL, Shih P, Nair A, Peterson N, Mulvey ME, Müller RA. Local functional overconnectivity in posterior brain regions is associated with symptom severity in autism spectrum disorders. *Cell Rep* (2013) 5(3):567–72.
33. Cerliani L, Mennes M, Thomas RM, Di Martino A, Thioux M, Keysers C. Increased functional connectivity between subcortical and cortical resting-state networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* (2015) 72(8):767–777.
34. Redcay E, Courchesne E. Deviant functional magnetic resonance imaging patterns of brain activity to speech in 2-3-year-old children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry.* 2008;64:589–598.
35. Eyster L, Pierce K, Courchesne E. A failure of left temporal cortex to specialize for language is an early emerging and fundamental property of autism. *Brain.* 2012; 135(3): 949–960.
36. Pierce K. Early functional brain development in autism and the promise of sleep fMRI. *Brain Res.* 2011; 1380: 162–174.
37. Courchesne E. Genetic and diagnostic biomarker development in ASD toddlers using resting state functional MRI. In: Defence Technical Information Center. Available at URL: <http://www.dtic.mil/docs/citations/ADA626120>. Published in Sep 2015. Last accessed on 10 September 2017.

ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ГЕННАТА ЕКСПРЕСИЯ ПРИ РАЗСТРОЙСТВА ОТ АУТИСТИЧНИЯ СПЕКТЪР

*Христо Иванов, Вили Стоянова, Тихомир Въчев, Николай Попов,
Ралица Йорданова, Илияна Пачева, Иван Иванов*

Въведение

Редица сложни невноразвитийни разстройства, които се срещат в ранна детска възраст, се обединяват под общото название разстройства от аутистичния спектър (РАС). Те се характеризират с увреждане в областите на развитие, социални взаимодействия и комуникации, и с наличие на стереотипно поведение, интереси и дейности. Тези симптоми са налице в ранните етапи на развитието и ограничават или нарушават нормалното функциониране на индивида (1). Степента и качеството на симптомите, както и начина на изява могат да варират значително и нарушенията могат да бъдат изразени по различен начин. Поради тези особености Американската психиатрична асоциация (АПА) е възприела термина „спектър“.

В момента диагнозата РАС се поставя единствено чрез оценка на поведението и фенотипа. Идентифицирани са стотици различни гени асоциирани с РАС, но всяка една от намерените мутации представлява много малка част от случаите. Поради това за по-голямата част от пациентите с РАС генетична диагноза все още не е възможна. Установените асоциирани със заболяването гени имат широк и разнообразен обхват от биологични функции. Поради разнообразието в генетиката на РАС, предоставената информация от транскриптомните данни за генната функция е от съществено значение за по-нататъшно изясняване на този спектър от заболявания. Транскриптомните изследвания са изключително полезни при сравняване на групи от индивиди с РАС с контролни групи, за да се определи кой ген (или група гени) са променени (дисрегулирани) в групата на РАС. Тези изследвания са ключовата връзка между измерването на протеиновото ниво и анализа на генетичната информация.

Проучвания върху генната експресия

Поначало транскриптомът (всички кодиращи и иРНК транскрипти) е по-вариабилен от генома. Смятало се е, че е необходим голям брой проби при индивиди с РАС и здрави контроли за откриване на съществени разлики в генната експресия. Същевременно наличието на общи основни фенотипни характеристики за всички случаи на РАС позволява допускане на наличието на общи дисрегулирани биологични пътища при РАС, въпреки голямата генетичната хетерогенност (2).

Издигната е хипотезата, че различни генетични вариации (секвенционни или структурни) или епигенетични модификации, всяка от които се среща рядко сред случаите на РАС, може да наруши функцията на основна група от гени, което от своя страна е достатъчно да предизвика РАС. Подобно функционално нарушение може да настъпи и в иРНК (транскрипционна регулация), както и на ниво протеин (2). Все още няма широки геномни функционални анализи при протеините, но методите за анализ на транскриптома са леснодостъпни и добре развити. Чрез транскриптомен анализ може да установи промяна в генната експресия настъпила както поради генетични причини, така и след епигенетични модификации вследствие на взаимодействието с фактори на средата. Понастоящем са известни транскриптомни изследвания, извършвани в няколко различни тъкани: мозъчна тъкан от починали пациенти, периферна кръв, лимфобластни клетъчни линии, стомашно-чревна тъкан, стволони назални олфакторни клетки от възрастни индивиди и космени фоликули от главата (таблица 1).

Таблица 1. Транскриптомни проучвания при РАС след 2011 година

Вид тъкан	Проучване	Изследвани групи		Брой дисрегу-лирани гени
		РАС	Контроли	
Мозъчна тъкан	S.J.James et al.(2014)	13	13	7
	A.Anitha et al. (2012)	9	8	36
	M.Chow et al.(2012)	15	18	200
	M.R.Ginsberg et al.(2012)	9	9	70
	G.Chana et al.(2015)	27	30	3
	A.Khan et al.(2014)	10	11	12
	I.Voineagu et al. (2011)	19	17	444
	A.Zhubi et al. (2014)	10	10	4
Периферна кръв	X.Иванов и сътр. (2015)	30	30	23
	S.V.Kong et al. (2013)	20 + *20	18	145
	Y.Kuwano et al.(2011)	21	21	19
	Segura et al. (2015)	**21	10	3
Периферни мононуклеарни клетки	Glatt et al. (2012)	60	68	154
Лимфобластни клетъчни линии	W.H.Chien et al. (2013)	16	16	202
	Z.Talebizadeh et al.(2014)	5	5	57
Тъкан от илиума и дебелото черво	B.L.Williams et al. (2011)	***15	****7	6
Тъкан от терминалния илеум до ректума	S.J1.Walker et al.(2013)	***25	*****8 *****5 *****15	178
Назални олфакторни стволови клетки	F.Féron et al.(2016)	11	11	156
Космени фоликули	M.Maekawa et al.(2015)	18	24	1

*незасегнати от РАС sibsa; ** възрастни с РАС; *** РАС и гастроинтестинално заболяване; **** само с гастроинтестинално заболяване; ***** без РАС с болест на Крон; ***** без РАС с язвен колит; ***** без РАС и без гастроинтестинално заболяване.

Изследване на мозъчна тъкан от починали пациенти. Няколко изследвания са направени с проби от различни части на мозъка, като бройката на изследваните пациенти е относително малка (3,4,5). Това се дължи на факта, че при изследването на експресионни промени при невро-психиатричните заболявания едно от най-големите предизвикателства е събирането на проби от мозъчна тъкан, тъй като не е възможно те да се извършват *in vivo*. Изследванията за генна експресия в мозъка се осъществяват само ретроспективно от мозъчна тъкан на починали пациенти. Това ограничава достъпа до висококачествени, добре фенотипизирани проби.

S.J.James и сътр. (2014) изследват материал от малкомозъчна кора (cerebellum) от 13 индивида с РАС и 13 незасегнати контроли. Доказва се, че повишеният 5-hmC в промотора на EN-2 е свързан със значително понижение на MeCP2 и хистон H3K27me3, които се предполага, че затрудняват хиперметирането на 5-mC. Възможно е тези епигенетични промени да улесняват свързването на енхансери и да стимулират устойчиво повишаване на експресията на EN-2. Перинаталната EN-2 регулация е от съществено значение за нормалната диференциация на клетките на Purkinje и церебералната структура. В този контекст персистиращата постнатална свръхекспресия на EN-2 предполага, че затварянето на този програмиран прозорец в развитието може да е пропуснат при някои индивиди с РАС поради епигенетични аномалии.

A.Zhubi et al. (2013) също изследват замразена церебеларна кора от 10 индивида с РАС и 10 контроли. Установява се значително увеличение на експресията на TET1 и обогатяване в нивото на 5-hmC, но не и 5-mC, при промоторите на GAD1 и RELN при пробите от индивиди с РАС, сравнени с контролите. Тези данни са в съответствие с хипотезата, че повишаване на 5-hmC (по отношение на 5-mC) при специфични генни домени засилва свързването на MeCP2 с 5-hmC и намалява експресията на съответните таргетни гени в церебелума на пациенти с РАС.

A.Anitha и сътр. (2012) изследват в мозъчни проби на починали пациенти гени, свързани с митохондриалната дисфункция от вирус цингули, моторната кора и таламуса. Установяват няколко гена с променена експресия и в трите региона при пробите от РАС, сравнени с контролите - MTX2, NEFL и SLC25A27. С намалена експресия в поне два мозъчни региона при индивидите с РАС са DNAJC19, DNMI1L, LRPPRC, SLC25A12, SLC25A14, SLC25A24 и TOMM20. Дисрегулацията на тези гени може да доведе до дефект в митохондриалната функция, включително и на енергийния метаболизъм, като по този начин участва в етиопатогенезата на РАС.

M.L.Chow и сътр. (2012) изследват нивата на иРНК и промени в броя на копията (CNVs) в проби от индивиди с РАС и контроли. Резултатите им показват, че CNV и възрастово-зависими промени в генната експресия при РАС може да отразяват патологични процеси в развиващата се префронтална кора, в сравнение с възрастните. Така се обосновава хипотезата, че генната дисрегулация в развиващия се мозък води до патологично регионално моделиране, излишък на

префронтални неврони, кортикален свръхрастеж и невронна дисфункция при РАС.

M.R. Ginsberg и сътр. (2012) установяват промяна в експресията на гени свързани с митохондриалната функция и протеиновия синтез.

G.Chana и сътр. (2015) изследват експресията на mGluR5 в мозъчна тъкан, при което се установява понижена експресия на mGluR5. Това представлява ключов патофизиологичен отличителен белег при РАС, свързан с активирането и регулацията на микроглията по време на развитието. Смята се, че микроглията играе ключова роля при синаптичното кастрене по време на развитието.

A.Khan и сътр. (2014) изследват експресията на няколко гена, зависими от тироидния хормон (ТН). Данните им предполагат нарушение в хомеостазата на ТН в специфични региони на мозъка при индивидите с РАС.

Лимфобластни клетъчни линии. При обсъждането на обективен материал за изследване на експресионен профил трябва да се споменат и лимфобластните клетъчни линии. Известни са няколко изследвания на експресионния профил при аутистично болни (13,14). Използването на лимфобластни клетъчни линии при анализ на генната експресия са свързани с някои ограничения, тъй като клетъчните линии не са точно отражение на заболяването.

W.H. Chien и сътр. (2013) установяват значително повишение на генния транскрипт на FOXP1 при пациенти с РАС. Може да се предположи, че повишената експресия на FOXP1 ген участва в етиопатогенезата на това разстройство.

Z. Talebizadeh и сътр. (2014) идентифицират 57 гени, показващи диференциална експресия на екзонно ниво, което предполага потенциални промени в алтернативния сплайсинг при РАС в сравнение с контролите.

Изследвания на генната експресия в периферна кръв. В последните години се съобщава за изследвания на експресионния профил на протеин-кодиращите гени в периферна кръв от пациенти с РАС с обещаващи резултати (15,16). Като биологичен материал кръвта е най-лесно достъпна и най-често използвана в биомедицинските проучвания. Материалът може да се взема многократно, в различни стадии на дадено заболяване, с минимален дискомфорт и риск от странични ефекти при пациента.

При изследване на кръвни проби от 20 деца с РАС и техните незасегнати сибси S.W.Kong и сътр. (2013) идентифицират 168 гена с променена експресия. Два от тях (CTNNB1 и XPO1) са описани и при други проучвания при пациенти с РАС

Други автори - Y.Kuwano и сътр. (2011), също при изследване на периферна кръв при 21 деца с РАС и съответните по пол и възраст контроли описват 19 гени със значима промяна в експресията. Тези гени участват предимно в клетъчната морфология, клетъчното организиране, развитието и функционирането на нервната система.

В наше проучване при изследване на 30 деца с РАС и 30 здрави контроли се установи наличието на 23 гена с променена експресия (19). Диференциално

експресираните гени участват в процеси свързани със сигнализацията, имунната система и метаболитни процеси.

Гастроинтестинална тъкан. Стомашно-чревните симптоми са чести при децата с РАС в сравнение с нормално развиващите се деца. Основните дефицити при индивидите с РАС са социални и когнитивни, но много от засегнатите имат и засягане на гастроинтестиналния тракт. В.L.Williams и сътр. (2011) изследват нивата на транскрипти за дизахаридазни и хексозни транспортери при деца с РАС и гастроинтестинално заболяване и при деца с гастроинтестинална патология без РАС. Установяват понижени нива на транскриптите и микробиална дисбиоза в мукоепитела при децата с РАС. Допускат, че дисбиозата е свързана с нарушение на експресията на иРНК за дизахаридазни и хексозни транспортери. Въз основа на тези констатации приемат, че намалените дизахаридазни и хексозни транспортери променят въглехидратното ниво в илеума и цекума, което води до доставянето на допълнителни растежни субстрати за бактериите.

S.J.Walker et al. (2013) сравняват при деца с РАС и гастроинтестинално заболяване генната експресия с тази при три контролни групи без РАС: с болест на Крон, язвен колит и без заболяване на храносмилателната система. Установява се, че генната експресия в случаите с РАС се различава от тази при децата от групата без гастроентерологично заболяване. Същевременно диференциално експресираните гени при РАС с гастроинтестинално заболяване се различават от тези при деца без РАС с или без гастроинтестинално заболяване.

Назални олфакторни стволови клетки. F.Féron и сътр. (2016) изследват назални олфакторни стволови клетки от 11 възрастни с РАС (9 с тежка форма и двама с лека форма) и 11 съответни контроли по пол и възраст. Авторите установяват 159 диференциално експресирани гена в поне един от пациентите, като MOCOS (ген, кодиращ ензим, участващ в метаболизма на пурина) е променен в 8 от 11 от индивидите с РАС (22).

Космени фоликули. M.Маекава и сътр. (2015) изследват генната експресия в космени фоликули от коса при пациенти с РАС и съответна контролна група. При индивидите с РАС експресията на CNTNAP2 е намалена в сравнение с тази при контролите (23).

Анализ на биологичните пътищата, обогатени с диференциално- експресираните гени

Взаимодействието на гените едни с други осигурява осъществяването на специфични биологични функции. Чрез биоинформационен анализ могат да се идентифицират метаболитни и сигнални пътища, свързани с определена генна експресия в контекста на целия геном. Тези пътища участват в структурирането на клетката, апоптозата и протичането на редица развитийни, метаболитни, регулаторни и имунологични процеси на клетъчно ниво, както и в междуклетъчната сигнализация и синаптично предаване.

Получените резултати за пациенти с РАС показват:

- 1) изключителната хетерогенност в генетичната етиопатогенеза;
- 2) наличието на мултигенен модел;
- 3) съществуването на връзка на имунната система с РАС;
- 4) участието на гени, имащи отношение към регулацията на междуклетъчната сигнализация;
- 5) значението на дисрегулацията на основни клетъчни процеси за развитие на РАС.

В рамките на изясняване на етиопатогенезата на РАС внимание заслужават няколко **биологични пътища**, имащи отношение към развитието на нервната система и които са били обект на проучване при пациенти с РАС в няколко разработки.

Калциев сигнален път. Според неотдавна проведени изследвания, появата на функционални мутации в гените, кодиращи волтаж зависимите Ca^{2+} канали може да се свърже с развитие на РАС (24,25,26).

Волтаж-зависимите калциеви канали регулират в невроните (чрез транскрипция), множество кортикални възбудни синапси (27). Променената калциева сигнализация може да доведе до нарушение на синаптогенезата. Последната е възможен важен фактор за развитието на РАС (28, 29). Дефекти в калциевата сигнализация е възможно да водят и до дисбаланс между възбуда и инхибиране в невронните вериги.

В дендритите и клетъчните тела на зрелите неврони $\text{CaV}1.2$ каналите регулират невроналната възбудимост и активирането на различни калциеви (Ca^{2+}) регулационни сигнални каскади. Същевременно $\text{CaV}1.2$ каналите имат особено значение в активирането на транскрипционни фактори с ключова роля в стимулирането на невронното оцеляване и дендритните разклонения (30).

Значението на променената Ca^{2+} сигнализация в патогенезата на аутизма се разглежда в няколко проучвания (25,31). Установява се, че мутация в CACNA1C гена (кодиращ L-тип волтаж зависимите Ca^{2+} канали - $\text{Cav}1.2$), водеща до функционална промяна, лежи в основата на Синдрома на Timothy. Последният се характеризира с наличие на ципести пръсти, вродени сърдечни аномалии, развитие на аритмии и поведение, характерно за РАС (25). Непълната форма на X-свързаната вродена стационарна нощна слепота възниква поради мутации в L-тип волтаж зависимите Ca^{2+} канали - $\text{Cav}1.4$ (CACNA1F). При мутации водещи до промени с „придобиване на функция“ се наблюдава умствено изоставане и аутизъм с или без епилепсия. Интересно е, че при мутации, водещи до загуба на функция, подобна патология не се наблюдава (31). Може да се приеме, че появата на мутации, свързани с придобиване на функция, възпрепятства инактивирането на волтаж зависимите Ca^{2+} канали и, съответно, до прекомерно навлизане в клетката на Ca^{2+} . В потвърждение на тази хипотеза са установените мутации при пациенти с РАС, които водят до повишаване на нивото на вътреклетъчния Ca^{2+} поради увеличаване на навлизането или чрез потискане механизмите на обратна връзка (32). Също така L.Palmieri

и сътр. (2010) съобщават за наличието на повишени нива на вътреклетъчен калций в неокортикална мозъчна тъкан при шест починали пациента с аутизъм в сравнение с контроли (33).

Съществуват и доказателства, че Ca^{2+} сигнализация влияе директно и индиректно върху MAPK сигналните пътища (34).

MAPK сигнален път. Сигналният път RAS/MAPK (mitogen-activated protein kinase) е медиатор в предаването на сигнали от повърхностните клетъчни рецептори към цитоплазмените и ядрените им таргети. Групи молекулни адаптери се свързват с RAS и Rap1 (RAS-свързан протеин 1) и инициират провеждането на сигнали по веригата през ERK (extracellular signal-regulated kinase) (35). Този път медира различни клетъчни функции като пролиферация, миграция, диференциация и клетъчно оцеляване (36). Той участва и допълнително в разнообразен спектър от активност-зависими невронни прояви като синаптичната пластичност, дълготрайното потенциране и потискане (LTP и LTD), както и във формирането на паметта (37).

При три CNVs, които се свързват с изявата на аутизъм - делеции в 16p11.2 и дупликации в 7q11.23 и 22q11.2, се откриват гени, асоциирани с Ras/MAPK-зависимото сигнализиране (35).

При три от синдромите, най-често придружени с аутистични прояви - синдром на чупливата X хромозома, туберозна склероза и синдром на Smith-Lemli-Opitz се откриват мутации в гени, които имат биохимични връзки с Ras/MAPK сигнализацията (38). Тези данни показват, че нарушената регулация в Ras/MAPK сигнализация лежи в основата на патологичните механизми както на синдромите, така и на не-синдромите форми на PAC.

За да се изследва ролята на RAS/MAPK/ERK пътя в клетъчната пролиферация на неврони, K.Yang и сътр. (2012) използват култивирани кортикални неврони със свръхекспресия на c-Raf. Те наблюдават увреждане на диференциацията и матурацията на нервните клетки и непроменена апоптоза при усилване на MAPK/Erk (39). Други проучвания показват обаче, че регулацията на MAPK/Erk пътя може да наруши пролиферацията и матурацията на невронните прогениторни клетки (40,41,42).

Възможно е всяка промяна от хомеостатичния баланс в този път да води до промяна в когницията и поведението.

При изследване върху миши модел на PAC A.Faridar и сътр. (2014) установяват, че в развиващия се мозък степента на активиране на MAPK/Erk пътя корелира директно с тази в периферни лимфоцити. В този контекст определянето на активността на MAPK/Erk пътя в периферни лимфоцити може да служи като маркер за активността му в централната нервна система и евентуално като биомаркер за PAC (43).

Wnt сигналния път. Смята се, че в хода на ембрионалното развитие изключително важна роля в процесите на клетъчна пролиферация, диференциация и апоптоза на клетки в централната нервна система има Wnt/ β -катенин (44). Сигналните Wnt-протеини се намират в хипокампаалните синапси. Те влияят върху дългосрочното потенциране и синаптичната пластичност, за която се смята, че участват във формирането на паметта (45). В Wnt сигналната каскада β -катенинът има роля на основна ефекторна молекула, включително и за формирането

и стабилизацията на синапсите (46). В ядрото β -катенин взаимодейства с транскрипционни фактори и активира верига от целеви гени, включително FOSL1 (FRA-1), имащи регулираща функция за клетъчната пролиферация.

Чрез предизвикана пренатална хипоксия в експерименти при подрастващите мишки с поведенчески проблеми (модели на РАС) B.Weі и сътр. (2016) установяват в намалена експресия на FOSL1 и нарушена регулация на Wnt/ β -катенин сигнализацията хипокампуса.

Така представените данни демонстрират широкия спектър от процеси, в които съществено Wnt/ β -катенин. Нарушената му регулация, както и някои фактори на средата, могат да имат неблагоприятен ефект върху невронното развитие и да обусловят РАС.

От множество гени към общи биологични процеси

Гените не функционират самостоятелно, а в групи (пътища). Фенотипът се определя от функцията на генните продукти в биологичните пътища. Това изисква познаването на цялостната картина, т.е. на „пътната карта“. Условно биологичните пътища могат да се разглеждат като „улицы в града“, а всяка клетка сама за себе си е като малък град. Молекулите и други генни продукти се движат по в „улиците“ в „града“. При поява на „задръстване“ в ключови „кръстовища“ лесно обяснимо могат да се наруши нормалното протичане на множество процеси. По този начин нарушението на основен път довежда до спектър от симптоми. Поне теоретично, ако се открият методи за преодоляване на „задръстването на кръстовището“ биха могли да се коригират едновременно много симптоми. Резултатите от проучванията върху генната експресия подкрепят хипотезата, че въпреки голямото разнообразие от генетични промени откривани при РАС, те в крайна сметка водят до нарушения в основните сигнални пътища (48). Трябва да се подчертае, че изясняването на биоинформационното значение на молекулярните сигнални пътищата е все още в начален етап на развитие. В този контекст установените факти, вероятно не отразяват цялата сложност на проблемите (49).

Заклучение

Диференциално експресирани гени при РАС участват в основни киназни и/или сигнални пътища. За развитието на РАС значение имат различни генетични фактори (хетерогенност), участващи в едни и същи основни пътища. Последните са свързани с обработката на информацията за околната среда и сигналната трансдукция, с клетъчната диференциация, клетъчното оцеляване, развитийни процеси, реагиране на оксидативен стрес, имунни процеси и синаптична структура и пластичност. В крайна сметка в генетичната основа на РАС основна роля имат плейотропни (многофункционални) гени, свързани с тези основни биологични пътища.

ЛИТЕРАТУРА:

1. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC
2. Voineagu I. Gene expression studies in autism: Moving from the genome to the transcriptome and beyond *Neurobiology of Disease* 45 (2012) 69–75.
3. Purcell AE1, Jeon OH, Zimmerman AW, Blue ME, Pevsner J. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology*. 2001 Nov 13;57(9):1618-28.
4. Garbett K, Ebert PJ, Mitchell A, et al. Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism. *Neurobiol. Dis.* 2008;30:303-11.
5. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, Mill J, Cantor RM, Blencowe BJ, Geschwind DH. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*. 2011;474(7351):380-4.
6. James SJ, Shpyleva S, Melnyk S, Pavliv O, Pogribny IP. Elevated 5-hydroxymethylcytosine in the Engrailed-2 (EN-2) promoter is associated with increased gene expression and decreased MeCP2 binding in autism cerebellum *Transl Psychiatry*. 2014;4(10):e460.
7. Zhubi A, Chen Y, Dong E, Cook EH, Guidotti A, Grayson DR. Increased binding of MeCP2 to the GAD1 and RELN promoters may be mediated by an enrichment of 5-hmC in autism spectrum disorder (ASD) cerebellum. *Transl. Psychiatry* 2014;4:e349.doi:10.1038/tp.2013.123.
8. Anitha A, Nakamura K, Thanseem I, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, et al. Brain region-specific altered expression and association of mitochondria-related genes in autism. *Mol. Autism* 2012;3:12. doi:10.1186/2040-2392-3-12.
9. Chow M L, Pramparo T, Winn M E, Barnes C C, Li H R, Weiss L, et al. Age-dependent brain gene expression and copy number anomalies in autism suggest distinct pathological processes at young versus matur eages. *PLoS Genet.* 2012;8:e1002592.doi:10.1371/journal.pgen.1002592
10. Ginsberg, M. R., Rubin, R. A., Falcone, T., Ting, A. H., and Natowicz, M. R. Brain transcriptional and epigenetic associations with autism. *PLoS ONE* 2012;7:e44736.doi:10.1371/journal.pone.0044736.
11. Chana G, Laskaris L, Pantelis C, Gillett P, Testa R, Zantomio D, Burrows EL, Hannan AJ, Everall IP, Skafidas Decreased expression of mGluR5 within the dorsolateral prefrontal cortex in autism and increased microglial number in mGluR5 knockout mice: Pathophysiological and neurobehavioral implications. *Brain Behav Immun.* 2015;49:197-205.
12. Khan A, Harney JW, Zavacki AM, Sajdel-Sulkowska EM. Disrupted brain thyroid hormone homeostasis and altered thyroid hormone-dependent brain gene expression in autism spectrum disorders. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65(2):257-72.
13. Chien WH, Gau SS, Chen CH, Tsai WC, Wu YY, Chen PH, Shang CY, Chen CH. Increased gene expression of FOXP1 in patients with autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2013;4(1):23.
14. Talebizadeh Z, Aldenderfer R, Wen Chen X. A proof-of- concept study: exon-level expression profiling and alternative splicing in autism using lymphoblastoid cell lines. *Psychiatr. Genet.* 2014;24:1–9.
15. Enstrom A M, Onore CE, Van de Water JA, Ashwood P. Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders. *Brain Behav. Immun.* 2010;24:64–71.
16. Gregg JP, Lit L, Baron CA, Hertz-Picciotto I, Walker W, Davis RA, Croen LA, Ozonoff S, Hansen R, Pessah IN, Sharp FR. Gene expression changes in children with autism. *Genomics.* 2008;91(1):22-9.
17. Kong SW, Shimizu-Motohashi Y, Campbell MG, Lee IH, Collins CD, Brewster SJ, Holm IA, Rappaport L, Kohane IS, Kunkel LM. Peripheral blood gene expression signature differentiates children with autism from unaffected siblings. *Neurogenetics.* 2013;14(2):143-52.
18. Kuwano Y, Kamio Y, Kawai T, Katsuura S, Inada N, Takaki A, Rokutan K. Autism-associated gene expression in peripheral leucocytes commonly observed between subjects with autism and healthy women having autistic children. *PLoS One.* 2011;6(9):e24723.

19. Ivanov HY, Stoyanova VK, Popov NT, Bosheva M, Vachev TI. Blood-Based Gene Expression in children with Autism spectrum disorder. *BioDiscovery*. 2015;17:2.doi:10.7750/BioDiscovery.2015.17.2
20. Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, Cho Paik M, Wick I, Bennett A, Jabado O, Hirschberg DL, Lipkin WI. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One*. 2011;6(9):e24585
21. Walker SJ, Fortunato J, Gonzalez LG, Krigsman A. Identification of unique gene expression profile in children with regressive autism spectrum disorder (ASD) and ileocolitis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58058.
22. Féron F, Gepner B, Lacassagne E, Stephan D, Mesnage B, Blanchard MP, Boulanger N, Tardif C, Devèze A, Rousseau S, Suzuki K, Izpisua Belmonte JC, Khrestchatisky M, Nivet E, Erard-Garcia M. Olfactory stem cells reveal MOCOS as a new player in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*. 2016;21(9):1215-24.
23. Maekawa M, Yamada K, Toyoshima M, Ohnishi T, Iwayama Y, Shimamoto C, et al. Utility of Scalp Hair Follicles as a Novel Source of Biomarker Genes for Psychiatric Illnesses. *Biol Psychiatry*. 2015;78(2):116-25.
24. Hemara-Wahanui A, Berjukow S, Hope CI, Dearden PK, Wu SB, Wilson-Wheeler J, Sharp DM, Lundon-Treweek P, Clover GM, Hoda JC et al.: A CACNA1F mutation identified in an X-linked retinal disorder shifts the voltage dependence of Cav1.4 channel activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:7553-7558.
25. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, Napolitano C, Schwartz PJ, Joseph RM, Condouris K et al.: CaV1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*. 2004;119:19-31
26. Splawski I, Yoo DS, Stotz SC, Cherry A, Clapham DE, Keating MT: CACNA1H mutations in autism spectrum disorders. *J Biol Chem*. 2006;281:22085-22091.
27. Shalizi A, Gaudillière B, Yuan Z, et al. A calcium-regulated MEF2 sumoylation switch controls postsynaptic differentiation. *Science*. 2006;311:1012–7.
28. Casanova MF. The neuropathology of autism. *Brain Pathol*. 2007;17:422–33.
29. Pickett J, London E. The neuropathology of autism: a review. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2005;64:925–35.
30. West AE, Chen WG, Dalva MB, Dolmetsch RE, Kornhauser JM, Shaywitz AJ, Takasu MA, Tao X, Greenberg ME: Calcium regulation of neuronal gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:11024-11031.
31. Hope CI, Sharp DM, Hemara-Wahanui A, Sissingh JI, Lundon P, Mitchell EA et al. Clinical manifestations of a unique X-linked retinal disorder in a large New Zealand family with a novel mutation in CACNA1F, the gene responsible for CSNB2. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005; 33:129–136.
32. Laumonier F, Roger S, Guerin P, Molinari F, M'rad R, Cahard D et al. Association of a functional deficit of the BKCa channel, a synaptic regulator of neuronal excitability, with autism and mental retardation. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1622–1629.
33. Palmieri L1, Papaleo V, Porcelli V, Scarcia P, Gaita L, Sacco R, Hager J, Rousseau F, Curatolo P, Manzi B, Militerni R, Bravaccio C, Trillo S, Schneider C, Melmed R, Elia M, Lenti C, Saccani M, Pascucci T, Puglisi-Allegra S, Reichelt KL, Persico AM. Altered calcium homeostasis in autism-spectrum disorders: evidence from biochemical and genetic studies of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier AGC1. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):38-52.
34. White CD, Sacks DB Regulation of MAP kinase signaling by calcium *Methods Mol Biol*. 2010;661:151-65.
35. Samuels IS, Saitta SC, Landreth GE. MAP'ing CNS development and cognition: an ERKsome process. *Neuron*. 2009;61(2):160-7.

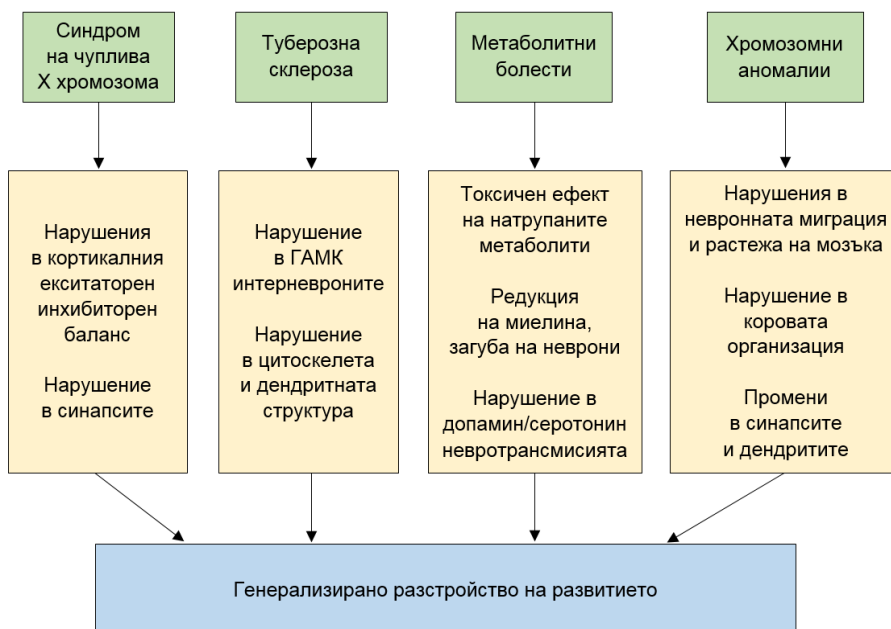
36. Ebisuya M, Kondoh K, Nishida E. The duration, magnitude and compartmentalization of ERK MAP kinase activity: mechanisms for providing signaling specificity. *J Cell Sci.* 2005,118:2997-3002.
37. Satoh Y, Endo S, Nakata T, Kobayashi Y, Yamada K, Ikeda T, Takeuchi A, Hiramoto T, Watanabe Y, Kazama T: ERK2 contributes to the control of social behaviors in mice. *J Neurosci.* 2011,31:11953-11967.
38. Adviento B, Corbin IL, Widjaja F, Desachy G, Enrique N, Rosser T, Risi S, Marco EJ, Hendren RL, Bearden CE, Rauen KA, Weiss LA. Autism traits in the RASopathies. *J Med Genet.* 2014;51(1):10-20.
39. Yang K, Cao F, Sheikh AM, Malik M, Wen G, Wei H, Ted Brown W, Li X: Up-regulation of Ras/Raf/ERK1/2 signaling impairs cultured neuronal cell migration, neurogenesis, synapse formation, and dendritic spine development. *Brain Struct Funct.* 2012;5:5.
40. Menard C, Hein P, Paquin A, Savelson A, Yang XM, Lederfein D, Barnabé-Heider F, Mir AA, Sterneck E, Peterson AC, Johnson PF, Vinson C, Miller FD: An essential role for a MEK-C/EBP pathway during growth factor-regulated cortical neurogenesis. *Neuron.* 2002;36:597-610.
41. Li XY, Newbern JM, Wu YH, Morgan-Smith M, Zhong J, Charron J, Snider WD: MEK is a key regulator of gliogenesis in the developing brain. *Neuron.* 2012, 75: 1035-1050.
42. Pucilowska J, Puzerey PA, Karlo JC, Galán RF, Landreth GE: Disrupted ERK signaling during cortical development leads to abnormal progenitor proliferation, neuronal and network excitability and behavior, modeling human neuro-cardio-facial-cutaneous and related syndromes. *J Neurosci.* 2012;32:8663-8677.
43. Faridar A, Jones-Davis D, Rider E, Li J, Gobius I, Morcom L, Richards LJ, Sen S, Sherr EH. Mapk/Erk activation in an animal model of social deficits shows a possible link to autism *Mol Autism.* 2014 5:57
44. Ciani L, Salinas PC. WNTs in the vertebrate nervous system: from patterning to neuronal connectivity. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:351–362.
45. Chen J, Park CS, Tang SJ. Activity-dependent synaptic Wnt release regulates hippocampal long term potentiation. *J Biol Chem.* 2006;281(17):11910-6.
46. Maguschak and Ressler A Role for WNT/ β -Catenin Signaling in the Neural Mechanisms of Behavior *J Neuroimmune Pharmacol.* 2012;7(4):763–773.
47. Wei B, Li L, He A, Zhanga Y, Suna M, Xu Z Hippocampal NMDAR-Wnt-Catenin signaling disrupted with cognitive deficits in adolescent offspring exposed to prenatal hypoxia. *Brain Research.* 2016;1631:157-164.
48. Murdoch JD, State MW. Recent development sinthegenetics of autism spectrum disorders. *Curr Opin Genet Dev.* 2013;23:310-15.
49. Voineagu I, Eapen V. Converging Pathways in Autism Spectrum Disorders: Interplay between Synaptic Dysfunction and Immune Responses. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:738.

МЕТАБОЛИТНИ БОЛЕСТИ И АУТИЗЪМ

Даниела Авджиева, Адил Кадъм, Радка Тинчева

Увод

Разстройствата от аутистичния спектър (РАС), характеризиращи се с качествени нарушения в социалните взаимоотношения и в начина на комуникация, както и с ограничен, стереотипен репертоар от интереси и дейности, засягат около 1% от популацията (1). Всеобщо прието е схващането, че етиологията на РАС е генетична, но въпреки бързото развитие на ДНК технологиите през последните години, тя може да бъде идентифицирана в не повече от 10-20% от случаите (хромозомни аберации, моногенни мутации и варианти в броя копия на генома) (2). В останалите случаи етиологията остава неизяснена и те вероятно са следствие от комплексното действие на генетични и фактори на средата. Gillberg и Coleman въвеждат термина „двойни синдроми“ за случаите, при които децата с аутизъм имат и втора доказана – болест, описана и при неаутистични пациенти, като по-голямата част от пациентите с втората диагноза са без аутистични прояви (3). Най-честите примери за двойни синдроми, както и предполагаемите патогенетични механизми, чрез които втората диагноза причинява аутистични прояви, са представени на **Фиг. 1**.



Фигура 1. Потенциални патогенетични механизми при най-честите форми на синдромен аутизъм (4).

Вродените грешки на обмяната са група наследствени заболявания с честота 1:2500, при които генният дефект води до метаболитен блок, последван от липса на краен продукт, натрупване на неразграден субстрат или отклоняване на биохимичните процеси по странични пътища и продукция на токсични субстанции (5). Различни поведенчески и невропсихиатрични нарушения като хиперактивност, социални дефицити, умствена недостатъчност, агресия, ката-tonия, психози и депресия са наблюдавани при пациенти с метаболитни болести (6). Честота на РАС при пациенти с вродени грешки на обмяната е по-висока от тази в общата популация, като метаболитни нарушения се откриват при около 5% от пациентите с аутизъм (7). В такива случаи аутистичното поведение обикновено е съпроводено от други симптоми, характерни за метаболитните болести като епилепсия, атаксия, летаргия, циклично повръщане и умствена недостатъчност. Много рядко аутизмът може да е първа, изолирана проява на метаболитна болест (8).

В настоящата статия са представени резултатите от ретроспективен анализ, целящ да се установи честотата на метаболитните заболявания при голяма група български пациенти с РАС.

Клинични случаи

В Отделението по клинична генетика на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ за периода юли 2007 г. – март 2017 г. са хоспитализирани 232 деца с РАС, като при 7 (3%) от тях е диагностицирано и метаболитно заболяване – по един пациент съответно с фенилкетонурия (ФКУ), хиперфенилаланинемия (ХФА), мукополизахаридоза тип III (МПЗ тип III) и пропионова ацидемия (ПА) и трима с мутации в митохондриалния геном.

Пациент 1 – фенилкетонурия и РАС

Момчето е на 13 г. от нормално протекли бременност и раждане, с тегло 3500 г, дължина 51 см. От неонатален скрининг е установена класическа фенилкетонурия. Детето е с много лош контрол на заболяването до 10-годишна възраст, когато стойностите на фенилаланина (ФА) са от 0.7 до 25.9 mg% (таргетни стойности 2 - 6 mg%). През последните три години пациентът се проследява редовно в клиниката и е с добър метаболитен контрол. Обективно е с повишен мускулен тонус, оживени с разширени зони сухожилни и надкостни рефлексии (СНР), клонуси на долни крайници и атаксия. Консултацията с психолог показва дълбока умствена недостатъчност (IQ = 12%) с липса на динамика в развитието за периода на добър метаболитен контрол, наличие на стереотипни движения, затваряне и много затруднен контакт.

Пациент 2 – хиперфенилаланинемия и РАС

Момче на 4 г. от първа патологично протекла бременност (контракции от края на първи триместър) и раждане чрез спешно цезарово сечение поради

увита пъпна връв. Теглото при раждането е 3260 г дължината 53 см, има гладък послеродов период. От неонатален скрининг е установен повишен ФА - 4.9 mg%. Диагнозата е потвърдена и чрез ДНК анализ – детето е смесен хетерозигот за мутации в *PAN* гена - с.724 C>T (p.L242F)/с.1208 C>T (p.A403V). Без диета ежемесечният лабораторен контрол показва нормални стойности на ФА - 3-4 мг%. Пациентът е с нормално физическо и изоставащо нервно-психическото развитие - не говори, казва отделни срички. След консултация с детски психиатър са установени дефицити и особености в развитието и общото функциониране на детето, особености на интересите, поведението и играта и е поставена диагноза РАС.

Пациент 3 – мукополизахаридоза тип III и РАС

Момче на 7 г. от първа патологично протекла бременност (анемия на майката) и раждане по нормален механизъм с тегло 3550 г и дължина 50 см. Проходил на 1 г.6 м., първи думи от 1 г., изречения не е съставял. Често боледува от респираторни инфекции. На 4-годишна възраст по повод на органомегалия, лицев дисморфизъм и умствена недостатъчност е хоспитализиран за първи път в Клинична генетика. От направените тогава изследвания е установена повишена екскреция на глюкозаминогликани (ГАГ) в урина - 60.8 mg/mmol Cr (норма 2.8 - 12.6) и намалена активност на ензима α -glucosaminidase - 0,14 nmol/4h/ml (норма 8 - 52), поради което е поставена диагноза мукополизахаридоза тип III В. Ехокардиографски е установена митрална инсуфициенция първа степен. Започнато е лечение със соев изофлавоноид (Genistein). Обективно при последната хоспитализация детето е с долихомегацефалия, груби черти, макроглия, суха груба коса (Фиг. 2). Коремът е над нивото на гръдния кош, черен дроб се палпира на 8 см под ребрената дъга, слезка на 6 см. Налице са и *rectus carinatum* с асиметрия, торакална кифоза, брахиметакарпия и флексионни контрактура в лакътни стави.

В НПП след 6-годишна възраст е отчетен регрес – спрял да говори, да разбира и изпълнява команди, появили се нарушения в съня.



Фигура 2. Пациент 3 с характерен фенотип за мукополизахаридоза – макроцефалия, лицев дисморфизъм, органомегалия и ставни контрактури.

(Архив на Отделение по клинична генетика, СБАЛДБ, публикува се с разрешение).

Контролното изследване от психолог показва регрес в развитието, липса на експресивна реч и автономни навици, стереотипно поведение, белези на изолация и липса на интерес за общуване на фона на тежка умствена недостатъчност (IQ = 34%).

Пациент 4 – пропионова ацидемия и РАС

Момиче на 3 г. от първа патологична бременност (кървене в първи тримесър, лекувано с прогестерон) и раждане по оперативен механизъм поради седилично предлежание, с тегло 2850 г и дължина 48 см. Седи самостоятелно от 8-9 м., първи думи на 11-12 м., проходила на 1 г. 4 м. На 1 г. 6 м. е забелязан регрес в развитието - спряла да казва заучените думи, не играе с други деца, става неспокойна и плачлива в непозната среда и сред хора. По този повод на 2 г.6 м. е направена консултация с психиатър, който установява изоставане в говорното развитие, особености в комуникацията, стереотипна игра и интереси, липса на очен контакт и е поставена диагноза РАС. На 2 г.8 м. се появяват епизоди с отвеждане на погледа, липса на контакт и изпускане на тазови резервоари. След нормална ЕЕГ и консултация с невролог е преценено, че се касае за афективно-респираторни пристъпи. На 2 г.9 м. двукратно е хоспитализирана в тежко състояние, с гастроинтестинални инфекции, декомпенсирана метаболитна ацидоза, хипогликемия и кетонурия. Двете инфекциозни заболявания са последвани от регрес в развитието и зачестяване на гореописаните пристъпи. Дето е хоспитализирано за първи път в Клиниката по клинична генетика на 2 г. 10 м., когато направените метаболитни изследвания показват повишени глицин и пропионилкарнитин и патологичен профил на органични киселини в урина, корелиращ с пропионова ацидемия. Започната е съответната диетологична и медикаментозна терапия.

Пациент 5-7 – митохондриална болест и РАС

Пациент 5

Момче на 11 г. от първа нормално протекла бременност, индуцирано раждане на термин поради изтекли околоплодни води и липса на родова дейност. Тегло при раждане 3550 г, ръст 51 см. Не е изплакал веднага, поставен в кувьоз. На втория ден след раждането направил гърч, който никога не се е повторил. Проходил на 2 г. 8 м., с тежки поведенчески нарушения - неспокойствие, хиперактивност, агресивност, аутистично поведение. Соматичен статус: Лицева дисморфия - хипертелоризъм, коси очни цепки, синофрис, антевертирани ноздри, страбизъм, големи стърчащи ушни миди, високо небце. Хипертрихоза по шията, горната част на гърба и крайниците. Клинодактилия и единствена флексионна гънка на V-ти пръст на дясна ръка. Умерена към тежка умствена недостатъчност (IQ = 36%). МРТ на главен мозък установи хипо- и хиперинтензни зони в двете хемисфари. Микрочиповият анализ показва микроделекция в 16p11.2 - arr16p11.2(29,592,950-30,106,078)x1. Лактат и амоняк бяха в норма. При изследване на митохондриалния геном се установи единична нуклеотидна

замяна в хомоплазмено състояние в *MT-CO2* гена, кодиращ комплекс IV в дихателната верига - m. 8033A>G (Phe→Val).

Пациент 6

Момиче на 6 г. от втора нормално протекла бременност. Родено на термин с тегло 3100 г, ръст 51 см. Проходила на 1 г. 3 м. Първи срички произнася около 1 г. След 3-годишна възраст произнасяла рядко отделни думи. Липсва очен контакт, ехололична реч, спазва определен ред при хранене, разходка и т.н. и става нервна при промяната му. Нормален соматичен статус. МРТ на главен мозък, лактат и амоняк в норма. Направеният анализ за мутации в мтДНК установи G → A транзиция (m. 6852G >A) в хомоплазмено състояние, която води до замяна на аминокиселината глицин със серин в комплекс I на дихателната верига.

Пациент 7

Момче на 4 г. от първа нормална бременност, родено на термин по нормален механизъм с тегло 3800 г, ръст 52 см. Нормално протекъл адаптационен период. Седи самостоятелно от 6-месечна възраст, проходил на 1 г. 2 м., първи срички около 1 г., след което речта не се е развила повече. На 3-годишна възраст след консултация с психиатър е поставена диагноза РАС. Нормален соматичен статус. КТ на главен мозък, лактат и амоняк в норма. При изследване на митохондриалния геном се установи мутация m.3885C>T в *MT-ND2* гена.

Обсъждане на клиничните случаи

От клинична гледна точка метаболитните болести могат да бъдат разделени на три големи групи - болести от интоксикационен тип, болести, нарушаващи енергийния метаболизъм и болести, нарушаващи обмяната на комплексните молекули (9):

Болестите от интоксикационен тип водят до остра или прогресираща интоксикация поради натрупване на токсични субстрати или странични продукти. Не нарушават ембриофеталното развитие и децата изглеждат здрави при раждането. Скоро след това обаче, поради отпадане на протективната роля на плацентата и най-често в хода на стресова за организма ситуация като инфекция или продължително гладуване, се проявява клиничната симптоматика. Обикновено първа изява на тези заболявания (с изключение на ФКУ) е метаболитната криза, протичаща с остра енцефалопатия, съпроводена от ацидоза, хиперамониемия и хипогликемия. Към тази група принадлежат аминокиселинопатиите (ФКУ, левциноза), органичните ацидурии, дефектите на урейния цикъл.

Болести, нарушаващи енергийния метаболизъм. Нарушена енергийна продукция или утилизация има при митохондриалните болести, нарушенията в оксидацията на мастните киселини и гликогенозите. Най-тежко засегнати при тези заболявания са органите, нуждаещи се от най-много енергия за функционирането си - черен дроб, сърце, мускулатура и главен мозък. С изключение на

гликогенозите, клиничната картина е подобна на болестите от интоксикационен тип. Част от заболяванията от тази група нарушават ембриофеталното развитие.

Болести, нарушаващи обмяната (синтеза или разграждането) на комплексните молекули. Симптомите са перманентни, прогресиращи, независещи от храненето или от стресови ситуации. Към тази група принадлежат лизозомните и пероксизомни болести и вродените нарушения на гликозилирането. Всички нарушават ембриофеталното развитие.

Фенилкетонурията е автозомно-рецесивно заболяване вследствие дефицит на ензима фенилаланин хидроксилаза (ФАХ), метаболизиращ фенилаланина до тирозин. Тирозинът е прекурсор на невротрансмитерите допамин, норадреналин и адреналин. Честотата на заболяването е 1:10 000 (31). Масов неонатален скрининг за ФКУ в България е въведен през 1978 г. Отдавна е известна връзката между ФКУ и РАС. През 1969 г. Friedman събира и публикува над 50 случая с ФКУ и аутистични симптоми (10). Честота на аутизма при пациенти с ФКУ е 20% в проучване от 1986 г., 5,7% в проучване през 2003 г. и 2,7% в изследване на голяма група пациенти през 2013 г. (11, 12, 13). Намалването на честотата на аутизма при пациенти с ФКУ може да бъде обяснено с въвеждането на масов неонатален скрининг за заболяването във все повече страни, което позволява ранно откриване и съответно започване на лечение още през първия месец след раждането. Аутистични прояви обикновено имат пациенти с ФКУ, диагностицирани и лекувани след едногодишна възраст. Неврологичната симптоматика, умствената недостатъчност и поведенческите нарушения при нелекувани пациенти с ФКУ могат да бъдат обяснени с два основни патогенетични механизма. Първо, повишеният ФА, от една страна, се разгражда до токсични продукти (фенилпируват, фенилацетат, фенетиламин), водещи до редукция на миелин и загуба на неврони; от друга страна, нарушава транспорта през кръвномозъчната бариера на големите неутрални аминокиселини (тирозин, триптофан), необходими за синтез на невротрансмитери и протеини. Второ, намалената продукция на тирозин води до намалена продукция на допамин в префронталния кортекс. Известно е, че флукуацията в стойностите на ФА от много ниски до много високи, както е при пациент 1, е по-опасна за ЦНС, отколкото трайно повишения ФА.

Докато пациент 1 е с класическа клинична проява на нелекувана ФКУ, повече въпроси поставя пациент 2. Защо при лека клинична форма на заболяването и добър метаболитен контрол детето има поведенчески и когнитивни нарушения? В литературата съществуват редица публикации, че навреме и правилно лекувани пациенти с ФКУ могат да имат нарушени езекутивни функции поради дефицит на допамин в префронталния кортекс (14,15,16). Езекутивните функции включват процесите на планиране и организация на психичната активност, поддържане на активното внимание и обратна връзка, когнитивна подвижност и устойчивост към интерференция. Нарушени езекутивни функции са описани при пациенти с болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон, синдром на чуплива X хромозома, синдром на хиперактивност с

дефицит на внимание и РАС. Друго възможно обяснение е, че при пациент 2 има случайно съчетание на две различни заболявания – ХФА и РАС.

Болестта на Sanfilippo е най-честата мукополизахаридоза - 1: 70 000 (17). Тя е и най-трудна за диагноза, тъй като характерните за МПЗ дисморфични стигми често са дискретни или липсват, хепатомегалия имат около 50% от пациентите, а спленомегалия, костно и ставно засягане се срещат рядко. МПЗ тип III има четири субтипа, като всеки от тях е с различен ензимният дефицит (Табл. 1). Общото между тях е нарушеното разграждане на глюкозааминогликана хепарансулфат. Заболяването преминава през три клинични фази. Поведенческите нарушения - агресия, аутизъм, хиперактивност, се проявяват през втората и изчезват през третата, терминална фаза (Табл. 2). Според различни източници от 20 до 62% от децата с МПЗ тип III покриват критериите за РАС (18,19). Според Ritvo et al., 1% от децата с РАС са с болестта на Sanfilippo (20). Тъй като това е единствено подобно проучване, тези данни е некоректно да бъдат коментирани, но единодушно е мнението, че изследване на ГАГ в урина трябва да се прави при всички деца с „изолирани“ умствена недостатъчност, хиперактивност с дефицит на вниманието или аутизъм (21).

Таблица 1. Субтипове на болестта на Sanfilippo

Тип	Ензим	Субстрат	Генен локус	Честота	%
A	heparan N-sulfatase	хепарнсулфат	17q25.3	1:100,000	60%
B	N-acetyl-alpha-D-glucosaminidase	хепарнсулфат	17q21	1:200,000	30%
C	acetyl-CoA:alpha-glucosaminide acetyltransferase	хепарнсулфат	8p11-q13	1:1,500,000	4%
D	N-acetylglucosamine-G-sulfate sulfatase	хепарнсулфат	12q14	1:1,000,000	6%

Таблица 2. Клинични фази на болестта на Sanfilippo (21)

Симптоми	Фаза 1	Фаза 2	Фаза 3
Невро-когнитивни	нормално моторно развитие; задръжка в говора	регрес в когнитивното развитие, умствено изоставане, поведенчески нарушения – агресия, аутизъм, хиперактивност; нарушения в съня; гърчове; регрес в моторното развитие	дълбоко умствено изоставане до вегетативно състояние; изчезват поведенческите нарушения; липса на реч; спастицитет; гърчове
Соматични	лек дисморфизъм; чести ИГДП; сърдечни клапни пороци; хернии; хепатомегалия; диария	фаза 1 + загуба на слуха; кифосколиоза; дисплазия на таза; ставни контрактури	фаза 1 + фаза 2

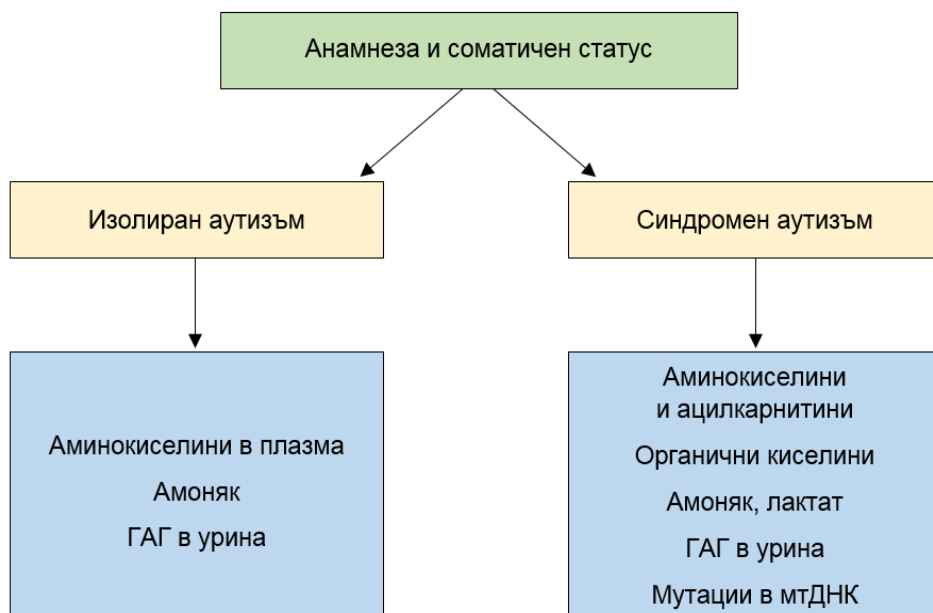
Пропионовата ацидемия (ПА) е органична ацидурия, резултат от дефицит на ензима пропионил-СоА карбоксилаза, протичаща с чести и потенциално летални епизоди на метаболитна ацидоза, неврологична дисфункция и хиперамониемия. Честота на заболяването е 1 на 100,000 - 150,000. Аутистичните прояви при ПА се обясняват с токсичния ефект на рецидивиращите хиперамониемии или на повишената продукция на пропионова киселина (22). В подкрепа на втората теория са опитите върху плъхове, на които интравентрикуларно е въведена пропионова киселина, което е предизвикало гърчове и поведенчески нарушения (23). От друга страна, фактът, че децата с ПА рядко имат аутистични прояви (в литературата има само един публикуван случай на съчетание на двете заболявания) кара някои автори да си задават въпроса дали метаболитните промени при тази ацидурия не предпазват от РАС (24). Като възможно обяснение се приема, че докато при РАС глутаминът в мозъка е нисък, при ПА е повишен, което вероятно има протективен ефект (25).

Главният мозък е силно зависим от *митохондриалната* продукция на АТФ. Високите енергийни нужди на централната и периферна нервна система ги правят много уязвими при нарушаване на енергийната продукция. Епидемиологични проучвания показват, че честотата на митохондриалните разстройства при деца с аутизъм е от 550 до 770 пъти по-висока в сравнение с общата популация (26). Всички тези факти карат редица изследователи да разглеждат нарушенията в митохондриалната дихателна верига като потенциален рисков фактор за РАС. Множество проучвания потвърждават ролята на митохондриалната дисфункция при аутизъм (26, 27, 28). При повечето пациенти с дефект в окислителното фосфорилиране диагнозата е поставена чрез определяне активността на ензимните комплекси в електронната транспортна верига, но рядко се идентифицират подлежащите митохондриални мутации (29, 30, 31). Фенотипната презентация на митохондриалните разстройства при РАС е много широка. Някои от изследователите описват пациенти с митохондриална дисфункция, при които аутизмът е изолиран (27, 31). Други автори установяват, че децата с РАС и митохондриални нарушения имат изразени неврологични (регрес в НПР, гърчове) и гастроинтестинални проблеми (рефлукс, констипация) (31). Двама от нашите пациенти с доказани митохондриални мутации са с изолиран аутизъм. Дисморфичните стигми при третият (пациент 5), могат да бъдат обяснени с наличието и на микроделеция в 16p11.2. И трите деца са с нормални стойности на серумния лактат. Известно е, че нормалните нива на лактата в кръвта не изключват наличието на митохондриална болест. Биохимичните маркери могат да са променени само по време на заболяване, а е възможно дори при стресова за организма ситуация да останат нормални. Стойностите на лактата зависят и от техниката на вземане на венозна кръв. Само в няколко проучвания пациенти с РАС и нормален лактат се изследват за митохондриални нарушения (32, 33). **Използвайки само лактата като скриниращ тест за митохондриална дисфункция могат да бъдат пропуснати част от индивидите с митохондриална болест.**

Алгоритъм за диагностика на метаболитни болести при РАС

Два са основните въпроси, които възникват, когато говорим за РАС и метаболитни болести. Първият, на който все още липсва категоричен отговор, е причинно-следствена връзка ли има между двете групи заболявания или коинцидентност. Вторият въпрос, по-важен от практическа гледна точка за всеки клиницист, е трябва ли всички пациенти с аутизъм да бъдат изследвани за метаболитни болести. От една страна, при ранната диагностика на метаболитните заболявания, в някои случаи е възможно лечение, предотвратяващо или намаляващо увреждането на ЦНС, както е при пациент 4 от нашата група (с ПА). От друга страна, във всички проучвания правени при големи групи деца с РАС, относителният дял на тези с подлежаща метаболитна болест е нисък – под 5% (в нашата група 3%), като почти при всички аутистичното поведение е придружено от други симптоми характерни за вродените грешки на обмяната - епилепсия, атаксия, летаргия, циклично повръщане, дисморфизъм, хипотрофия и умствена недостатъчност (7, 8, 13, 34).

Само четири са метаболитните болести, при които аутизма е описан като изолирана първа проява – нелекувана фенилкетонурия, класическа хомоцистинурия, орнитин-транскарбамилазен дефицит (ОТС) и болест на Sanfilippo (11, 35, 36, 37). При първите три заболявания е налично ефективно лечение, затова **при пациенти с изолиран аутизъм трябва да бъдат изследвани аминокиселини в плазма (ФКУ, хомоцистинурия и ОТС), амоняк (ОТС) и ГАГ в урина (МПЗ тип III)**. При пациенти със синдромен аутизъм, след клинична оценка на придружаващите симптоми е препоръчителен разширен панел от метаболитни и генетични изследвания (Фиг. 3)



Фигура 3. Метаболитни и генетични изследвания при пациенти с РАС.

ЛИТЕРАТУРА:

1. State MW. The genetics of child psychiatric disorders: focus on autism and Tourette syndrome. *Neuron* 2010; 68: 254–269.
2. Ghaziuddin M, Al-Owain M. Autism spectrum disorders and inborn errors of metabolism: an update. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):232-6.
3. Reiss A., Felstein C, Rosenbaum K.N. Autism and genetic disorders. *Schizophr Bull*. 1986;12:724-738.
4. Estrov Y, Scaglia F, Bodamer OA. Psychiatric symptoms of inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23:2-6.
5. Gillberg C., Coleman M. *The Biology of the Autistic Syndromes*. (3 ed.) McKeith press, London, 2000.
6. Schiff M, Benoist JF, Aïssaoui S, Boespflug-Tanguy O, Mouren MC, de Baulny HO, Delorme R. Should metabolic diseases be systematically screened in nonsyndromic autism spectrum disorders? *PLoS One*. 2011;6(7):e21932.
7. Wjburg FA, Węgrzyn G, Burton BK, Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. 2013;102(5):462-70.
8. Serajee F.J., Zhong H., Mahbulul Huq A.H. Prevalence of common mitochondrial point mutations in autism. *Neuropediatrics* 2006; 37 (Suppl 1): S127.
9. Weissman JR, Kelley RI, Bauman ML, Cohen BH, Murray KF, Mitchell RL, Kern RL, Natowicz MR. Mitochondrial disease in autism spectrum disorder patients: a cohort analysis. *PLoS One* 2008; 3(11), 3815.
10. Friedman, E. The autistic syndrome and phenylketonuria. *Schizophrenia*, 1969;1:249–261.
11. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969–1996. *Pediatrics* 2000;105:1–6.
12. Giulivi C., Zhang Y-F., Omanska-Klusek A., Ross-Inta C., Wong S., Hertz-Picciotto I., Tassone F., Pessah I.N. Mitochondrial Dysfunction in Autism. *JAMA*. 2010; 304(21), 2389-2396.
13. Tsao C.Y., Mendell J.R. Autistic disorder in 2 children with mitochondrial disorders. *J Child Neurol* 2007; 22(9), 1121-1123.
14. Benvenuto A., Manzi B, Alessandrelli R., Galasso C., Curatolo P. Recent advances in the pathogenesis of syndromic autism. *INT J Pediatr*. 2009 (2): 198736.
15. Manzi B, Loizzo AL, Giana G, Curatolo P. Autism and metabolic diseases. *J Child Neurol*. 2008;23(3):307-14.
16. Heron B, Mikaeloff Y, Froissart R, Caridade G, Maire I, Caillaud C, Levade T, Chabrol B, Feillet F, Ogier H, Valayannopoulos V, Michelakakis H, Zafeiriou D, Lavery L, Wraith E, Danos O, Heard JM, Tardieu M. Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. *Am J Med Genet*. 2011; 155A:58–68.
17. MacFabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis*. 2012;23.
18. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci C, Levi G, Antonozzi I. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(2):115-25.
19. Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012; 17(3): 290-314.
20. Oliveira G, Diogo L, Grazina M, Garcia P, Ataide A, Marques C, Miguel T, Borges L, Vicente AM, Oliveira CR. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2005; 47(3), 185-9.
21. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers GH, Bromberg IL, Cerone R, Fowler B., Gröbe H., Schmidt H., Leslie Schweitzer L. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37: 1–31.

22. Ritvo ER, Mason-Brothers A, Freeman BJ, Pingree C, Jenson WR, McMahon WM, Petersen PB, Jorde LB, Mo A, Ritvo A. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: the etiologic role of rare diseases. *Am J Psychiatry*. 1990;147(12):1614-21.
23. Rumsey RK, Rudser K, Delaney K, Potegal M, Whitley CB, Shapiro E. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. *J Pediatr*. 2014;164(5):1147-1151.
24. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
25. Azadi B, Seddigh A, Tehrani-Doost M, Alaghband-Rad J, Ashrafi MR. Executive dysfunction in treated phenylketonuric patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(6):360-8.
26. Spilioti M, Evangeliou AE, Tramma D, Theodoridou Z, Metaxas S, Michailidi E, Bonti E, Frysira H, Haidopoulou A, Asprangathou D, Tsalkidis AJ, Kardaras P, Wevers RAJakobs C, Gibson KM. Evidence for treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 Greek patients with autism spectrum disorder (ASD). *Front Hum Neurosci*. 2013;7:858.
27. Al-Owain M, Kaya N, Al-Shamrani H, Al-Bakheet A, Qari A, Al-Muaigl S, Ghaziuddin M. Autism spectrum disorder in a child with propionic acidemia. *JIMD Rep*. 2013;7:63-6.
28. Good P. Why do children with propionic acidemia or urea cycle disorders rarely show autistic behavior? *Autism-Open Access* 2014;4:3.
29. Palmieri L, Persico A.M. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: cause or effect? *Biochim Biophys Acta* 2010;1797(6-7), 1130–1137.
30. Ezugha H., Goldenthal M., Valencia I., Anderson C.E., Legido A., Marks H. 5q14.3 deletion manifesting as mitochondrial disease and autism: case report. *J Child Neurol* 2010; 25 (10), 1232–1235.
31. Jabourian A, Turpin JC, Maire I, Baumann N. Autistic like disorders and Sanfilippo syndrome. *Ann Med Psychol* 2002; 160: 421–426.
32. Scriver, C. R., Kaufman, S., Eisensmith, R. C., Woo, S. L. C. (1995). The hyperphenylalaninemias. In C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular basis of inherited disease* (7th ed. pp. 1015–1075). McGraw Hill.
33. Gorker I, Tuzun U. Autistic-like findings associated with a urea cycle disorder in a 4-year-old girl. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30: 133–135.
34. Baieli S, Pavone L, Meli C, Fiumara A, Coleman M Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord*. 2003;33:201-204.
35. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab*. 2010;99 Suppl 1:S22-32.
36. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249–54.
37. MacFabe DF, Cain DP, Rodriguez-Capote K, Franklin AE, Hoffman JE, Boon F, Taylor AR, Kavaliers M, Ossenkopp KP. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res*. 2007;176(1):149-69.

НЕЦЕЛИАЧНА ГЛУТЕНОВА ЧУВСТВТЕЛНОСТ И РАЗСТРОЙСТВО ОТ АУТИСТИЧНИЯ СПЕКТЬР

Иван Янков

Интересът към глутена и свързаните с него заболявания нараства през последните десетилетия. Доказано е участието му в патогенезата на известните глутен-свързани болести – алергията към белтъка на житото, целиакията и нецелиачната глутенова чувствителност (НЦГЧ). Подозира се обаче, че глутенът участва в патогенезата на редица други състояния като този интерес се основава на теорията за патогенността на глиадоморфините (GM), които се формират при преработката на глутена. До момента обаче липсват конкретни доказателства за съучастието на глутена в развитието на синдрома на „пропускливото тънко черво“, захарния диабет, шизофренията и редица други болести.

Връзката на глутена с разстройството от аутистичния спектър (РАС) също е обект на дискусии и терапевтични опити. Липсват доказателства за повишена заболеваемост от целиакия при децата с РАС. В последните години обаче се изследва връзката на РАС с другото ненапълно изучено глутен-свързано заболяване - нецелиачната глутенова чувствителност (1).

Нецелиачната глутенова чувствителност

НЦГЧ е заболяване, при което интестинални и екстраинтестинални прояви се провокират от прием на глутен при пациенти, които не страдат от целиакия или алергия към брашното (1, 2).

Описана за пръв път от Cooper al. (1981), НЦГЧ преживява ренесанс след публикацията на Sapone et al. (2010), които допълва клиничните прояви и дават насоки за диагностицирането ѝ. В последното десетилетие значително нараства броят на публикациите посветени на заболяването, като част от тях изследват връзката му с РАС (3, 4). Въпреки научните усилия, все още епидемиологията, много от клиничните прояви и диагностиката на болестта остават недоизяснени.

Съобщаваната честота на НЦГЧ сред населението на развитите страни е 0,55 – 5%. Предполага се, че тя е по-висока след женския пол и младата възраст. За детската възраст честотата е неизвестна (1). До момента не е доказана специфична генетична предразположеност. Изследването за HLA-DQ2/DQ8 (предразполагащи фактори за целиакия и диабет) е положително при 50% при пациентите с НЦГЧ, което не се различава статистически от разпространението на алелите сред общата популация (1, 2).

НЦГЧ се провокира от приема на глутен и свързаните с него проламини и вероятно амилазно-трипсинови инхибитори. Предполага се, че в патогенезата

на НЦГЧ играе водеща роля има вроденият имунитет. Въпреки участие и на адаптивния имунитет, не се открива стимулация на вторичния имуноен отговор и нарастване експресията на IL-6, IL-21 и INF γ (5, 6).

Клинично НЦГЧ се характеризира с поява на симптомите скоро след консумацията на глутен-съдържащи храни, които изчезват при премахването му от диетата, и се възвръщат скоро (от часове до няколко дни) след глутеново натоварване. „Класическата“ клинична картина включва комбинацията от гастроинтестинални симптоми, наподобяващи синдрома на раздразненото дебело черво, и екстраинтестинални прояви. При децата извънчревните оплаквания са по-редки, отколкото при възрастните, като най-често съобщавания симптом е умората (Табл. 1).

Таблица 1. Прояви на нецелиачната глутенова непоносимост (по 1, 2, 4, 7)

От страна на гастроинтестиналния тракт	Екстраинтестинални прояви
<ul style="list-style-type: none"> • Коремна болка (68%) • Хронична диария (33%) • Гадене • Консумативен синдром • Чувство за подуване на корема • Увеличено количество газове 	<ul style="list-style-type: none"> • Кожни прояви (40%) – еритема и екзема • Мускулни крампи (34%) • Хронична умора (33%) • Неврологични (22-35%) – главоболие, атаксия, нарушения на вниманието, депресия хиперактивност • Анемия (20%) • Скованост на ставите на крайниците (20%) • Болки по кости и стави (11%) • Хроничен афтозен стоматит

Времето на изява на симптомите, както и тяхната тежест е различна при различните глутен-свързани заболявания (Табл. 2).

При пациентите с НЦГЧ не се откриват диагностичните за целиакията антитела – срещу тъканна трансглутаминаза (anti-tTG Ig A), ендомизиумни (anti-EMA) и срещу деамидирани глиадинови пептиди (anti-DGP). Често при пациентите с НЦГЧ се съобщава за откриване на антиглиадинови (anti-GA) и антитела срещу протеина на брашното (anti-Wheat IgG), но те са с ниска чувствителност и специфичност. За разлика от алергичната непоносимост, при НЦГЧ не се доказват специфични Ig E срещу глутен.

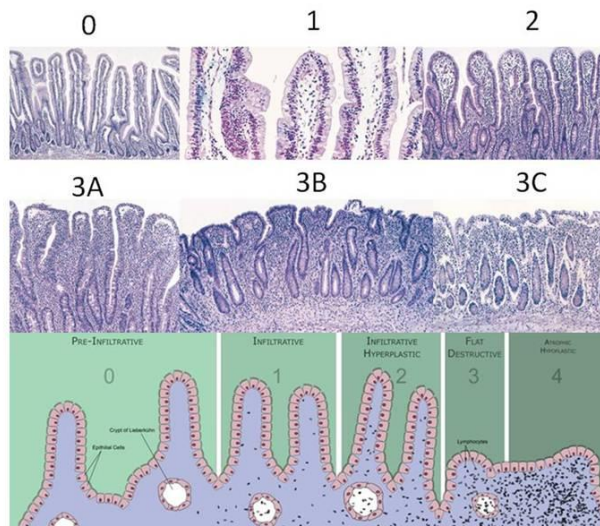
При НЦГЧ липсват хистологичните промени на тънкочревната лигавица, стадираны по модифицираната скала на Marsh-Oberhuber, които са характерни за глутеновата непоносимост (1, 8, 9) (Табл. 3 и Фиг. 1). При НЦГЧ лигавицата е нормална с/без инфилтрация с лимфоцити и съответства на стадий 0 или 1 по Marsh (1).

Таблица 2. Клинико-лабораторни разлики между глутен-свързаните заболявания (1, 9).

	Време на изява/ Дозозависим ефект	Неврологични/ Психиатрични прояви	Лабораторен тест
Алергия към брашното	Веднага/ Дозозависим ефект	Не	Да (специфични Ig E)
Целиакия	Отложена изява/ Дозонезависим ефект	Рядко - раздразнителност (14%), главоболие, гърчове, атаксия, полиневропатии и др.	anti-tTG, anti-DGP, anti-EMA
НЦГЧ	Различна/ Силен дозозависим ефект	Да (22-35%) - главоболие, атаксия, нарушения на вниманието, депресия, хиперактивност	anti-GA IgG, anti-Wheat IgG
Непоносимост към житната скорбяла	Различна/ Според количеството	Не	Не

Таблица 3. Стадиране на хистологичните промени при целиакия (9).
IEL - брой интраепителни лимфоцити на 100 еритроцита

Marsh- Oberhuber	Carazza - Villanacci	IEL	Крипти	Вили
Тип 0		< 40	Норма	Норма
Тип 1	Стадий А	> 40	Норма	Норма
Тип 2		> 40	Хипер	Норма
Тип 3а	Стадий В1	> 40	Хипер	Умерена атрофия
Тип 3б		> 40		Изразена атрофия
Тип 3с		> 40		Тотална атрофия
Тип 4	-	< 40	Норма	Тотална атрофия



Фигура 1. Хистологични промени в чревната лигавица при целиакия, стадирани по Marsh-Oberhuber (9).

Диагнозата на НЦГЧ се поставя чрез изключване на целиакия и на алергия към брашното, последвано от провокационен тест с глутен. Препоръчва се последният да е двойно сляп плацебо-контролиран след поне 3 седмици безглутенова диета (1). За да се приеме провокационният тест за положителен симптомите, отдавани на НЦГЧ, трябва да се появят няколко часа до няколко дни след приема на глутен (по-късно от първите 2 часа, през които се проявява IgE-медираната алергия към брашното) (1).

Лечението на НЦГЧ е безглутенова диета, което трябва да премахне свързаните със заболяването симптоми. Дългосрочната прогноза е неизвестна. (1, 2).

Хипотези за вредната роля на глутена при аутизъм

Ролята на глутена се обсъжда в контекста на произвежданите при неговото хидролизиране *екзоморфини* (*глиадоморфини*, *GM*). Предполага се, че те повлияват функцията на редица системи в организма на човека. Засягането на храносмилателната система става чрез промяна на нейния мотилитет, абсорбцията на хранителните вещества и секрецията на вода и метаболити към лумена на червата (10). Подозира се и повлияване на лигавичния имунитет на храносмилателната система. Освен това, *GM* се свързват с неопиоидни рецептори в ГИТ и повлияват сърдечно-съдовата система, белтъчния синтез и стимулират митозата на клетките. Според някои изследователи екзоморфините преминават нетрансформирани в кръвта и през хемато-енцефалната бариера достигат до централната нервна система и нарушават нервно-психическото развитие. Екзоморфините бързо се хидролизират от дипептидил пептидаза 4 независимо от техния произход и излъчват в урината. Има съобщения, че *GM* и техни продукти се откриват във високи стойности в урината и ликвора на

деца, хранени с глутен- и казеин-съдържащи храни. Въпреки това, три изследователски екипа (Hunter et al. (2003), Dettmer et al. (2007) и Cass et al. (2008) цит. по 11) не успяват да открият директно (МАС-спектрометрично, а не чрез наличие на антитела) никой от екзоморфините или техни метаболити (GM, 7-бетаказоморфин, делторфин 1 и 2) в кръвта и урината на деца с аутизъм.

Друго основание за безглутенова диета е умозрителната теория за „пропускливото тънко черво“. Тя обяснява развитието на РАС или обострянето на симптомите му с навлизане в кръвта на „токсини“ и чревни бактерии през пропусклива чревна стена. Приема се, че глутенът може да е инициатор на чревно възпаление и увеличена пропускливост. De Magistris et al (2010) съобщават за повишена пропускливост на чревната лигавица, измерена с лактулозо/манитолов тест, при деца с РАС (36,7%) и техните близки (21,2%) за разлика от контролите (4,8%). Не е ясно обаче, защо пропускливостта на чревната лигавица е само за захари, но не и за пептиди (12). Други автори, като Robertson et al. (2008) не откриват разлика в тънкочревния пермеабилитет на децата с РАС и контролите (13). Като доказателство за повишен чревен пермеабилитет се приема и откриването при децата с РАС на специфични Ig G срещу определени храни и техни съставки, като глутен, казеин, други млечни протеини (14). Липсват обаче IgA срещу същите антигени, които биха подкрепили наличието на лигавично възпаление.

Приложение на безглутенова диета при аутизъм

В последните десетилетия нараства броят на съобщенията за повлияване на РАС чрез промяна в диетата на децата като особено популярни са елиминационните диети с премахване на глутена и казеина. Смята се, че ефектът върху РАС се проявява след около 1 месец при безказеиновата и след 1-3 месеца за безглутеновата диета (15, 16).

Проучванията върху ефекта на безглутеновата диета при РАС са многобройни. Тези, доказващи ползата от диетата често са върху малка група от пациенти или не отговарят на изискванията за научна доказателственост. Например, Knivsberg et al. (2002) съобщават за полза от безглутеновата диета при 8 от 10 деца с РАС в едностранно-сляпо проучване (17). Whitely et al. (2012) в 12-месечно също едностранно сляпо плацебо-контролирано проучване съобщават за статистически значима разлика на подобрение на поведенческите нарушения при деца с РАС на безглутенова и безказеинова диета. Родителите на децата обаче са знаели за провежданата елиминационна диета (18). Goin-Kochel et al. (2009) чрез интернет-базиран въпросник оценява мнението на родителите за безглутеновата и безказеинова диета и съобщава за наблюдавана полза при 51% от отговорилите (19).

От друга страна, метаанализ на проучванията до 2008 г., извършен от Millward et al. (2008), не установява полза от безглутенова и безказеинова диета при деца с РАС (20). Johnson et al. (2010) в проспективно тримесечно отворено

плацебо-контролирано проучване за ползата от елиминационните диети не намират статистически значима разлика между наблюдаваните групи. Въпреки това се допуска възможността ползите от диетите да се появят в по-дълъг интервал (21). Pennesi и Klein (2012) в друго голямо проспективно отворено и базирано на попълван от родителите въпросник проучване установяват значително подобряване симптомите на РАС при деца, които са имали предшествващи храносмилателни разстройства. Такъв ефект от диетата не е установен от родителите на деца без храносмилателни смущения (22). Buie et al. (2013) не доказват полза от безглутеновата диета в двойно-сляпо, рандомизирано и плацебо-контролирано проучване (23). Winburn et al. (2014) в поредно голямо отворено и въпросник-базирано проучване върху родители и лекари на деца с РАС съобщават за положителен ефект при значителна част у децата на безглутенова диета. Въпреки това 73 % от лекарите съобщават за „недостатъчно данни за ползата от диетата“, две трети от тях са сметнали, че са недостатъчно компетентни да обсъждат диетата с родителите, а 19 % са били против спазването ѝ (24). Cruchet S et al. (2016) също не намират доказателства за полза от тези диети и за тяхното препоръчване (25).

Причина за пропагандиране на безглутеновото хранене, не на последно място, е и разрастването на предлагането на тези продукти. Пазарът на безглутенови храни нараства значително, като продажбите за 2014 г. в САЩ са били на стойност 1,77 милиарда долара, в Германия 0,43 милиарда долара, а в Италия - 0,34 милиарда долара. Очаква се през 2020 световните продажби на безглутенови храни да достигнат 15 милиарда долара. Относителния дял на домакинствата, купуващи безглутенова храна в САЩ, нараства от 5% през 2010 до 11% през 2013. Всички известни марки хранителни продукти на мултинационалните компании предлагат безглутенови продукти. Нараства броят на такива, предлагани като „безглутенови“, макар в тях да не се съдържа глютен по подразбиране – минерална вода, алкохол, месо, млечни продукти и др. (26, 27).

Натрупаните до сега научни познания, показват че НЦГН може да бъде съпътстваща част от клиничната картина на РАС, но не е и да бъде причина за РАС (28). Провеждането на безглутенова диета може да бъде от полза за децата с РАС, които имат НЦГЧ, целиакия или алергия към брашното, но диетата не може да излекува РАС (28). В Обединеното кралство също не се препоръчва широко приложение на безглутенова диета с цел повлияване на аутистичните симптоми (29). На диета следва да се подложат само пациентите, при които има доказана непоносимост или алергия към глютен или други съставки на брашното (29). Аналогични са и препоръките на работната група от Бостън, САЩ (28).

В заключение, НЦГЧ е рядко заболяване с неспецифични интестинални и екстраинтестинални прояви. При деца с РАС, които имат коремна болка, хронична диария, гадене, обриви, атаксия, анемия, афтозен стоматит и др. прояви на НЦГЧ тя може да бъде доказана чрез изключване на целиакия и алергия към брашното и последващ провокационен тест. Лечението на НЦГЧ с безглутенова диета повлиява предизвиканите от нея симптоми, но не може да излекува РАС. Масовото приложение на безглутенова диета при всички деца с РАС не се препоръчва.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Mocan O, Dumitraşcu DL. The broad spectrum of celiac disease and gluten sensitive enteropathy. *Clujul Med.* 2016; 89(3): 335-42.
2. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G et al: Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1898–1906;
3. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology.* 1980; 79 (5 Pt 1): 801-6.
4. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: Gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010; 152: 75–80.
5. Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterol J.* 2015; 3(2): 160–5.
6. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014; 63(8): 1210–1228.
7. Volta U, Tovoli F, Cicola R et al. Serological tests in gluten sensitivity (non celiac gluten intolerance). *J. Clin. Gastroenterol.* 2012, 46: 680–685.
8. Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. *Nutrients* 2013; 5: 3839-53.
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(1): 136-60.
10. Fasano, A., Intestinal Permeability and Its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2012. 10(10): 1096-1100.
11. European Food Safety Authority. Review of the potential health impact of β -casomorphins and related peptides. 1 February 2009 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/231r.htm>)
12. De Magistris, L.; Familiari, V.; Pascotto, A et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010, 51, 418–424.
13. Robertson, M.A.; Sigalet, D.L.; Holst, J.J et al. Intestinal permeability and glucagon-like peptide-2 in children with autism: A controlled pilot study. *J. Autism Dev. Disord.* 2008, 38: 1066–1071.
14. Adams JB. Summary of Dietary, Nutritional, and Medical Treatments for Autism - based on over 150 published research studies. ARI Publication 40 - 2013 Version <http://autism.asu.edu> (March 2015)
15. Batista IC, Gandolfi L, Nobrega YK et al. Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012; 70(1): 28-33.
16. Elder JH. The gluten-free, casein-free diet in autism: an overview with clinical implications. *Nutr Clin Pract.* 2009; 23(6): 583-8.
17. Knivsberg et al. A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci.* 2002; 5(4): 251-61.
18. Whitely et al, The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci.* 2010; 13(2): 87-100.
19. Goin-Kochel RP, Mackintosh VH, Myers BJ. Parental reports on the efficacy of treatments and therapies for their children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*, 2009; 3 (2): 528–537.
20. Millward C et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2): CD003498.
21. Johnson C, Handen B, Zimmer M et al. Effects of gluten free/casein free diet in young children with autism: A pilot study. *J Dev Phys Disabil*, 2011; 23(3), 213–225.

22. Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. *Nutr Neurosci*. 2012; 15(2): 85-91.
23. Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clin Ther*. 2013 May;35(5):578-83.
24. Winburn E, Charlton J, McConachie H et al. Parents' and Child Health Professionals' Attitudes Towards Dietary Interventions for Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* (2014) 44: 747–757
25. Cruchet S, Lucero Y, Cornejo V. Truths, Myths and Needs of Special Diets: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, Non-Celiac Gluten Sensitivity, and Vegetarianism. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68 Suppl 1:43-50.
26. New York Times articles, Feb 17, 2014, Oct 6, 2014
27. Gluten-free retail packaged food market size from 2009 to 2014, by selected countries (in billion U.S. dollars) – (<https://www.statista.com/statistics/248494/global-gluten-free-food-market-size-in-selected-countries/>)
28. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*. 2010; 125 Suppl 1:S1-18.
29. NICE guidelines [CG170] Autism: The management and support of children and young people on the autism spectrum www.guidance.nice.org.uk/cg170 (August 2013)

МЕТОДИ ЗА ОВЛАДЯВАНЕ НА ПОВЕДЕНИЕТО ПРИ АУТИЗЪМ

Елена Тимова

Разстройствата от аутистичния спектър (РАС) са невноразвитийни разстройства, които се характеризират с нарушения в социо-комуникативната сфера и особености в поведението, характеризиращи се с репетитивни, стереотипни и ограничени действия и интереси.

Необходимост от диагноза и класификация

Различни болестни състояния могат да имат сходни и близки симптоми, но да изискват противоположни и коренно различни форми на интервенция или третиране. За да може една интервенция да бъде успешна, е необходимо да бъде приложена в съответствие с дадените конкретни условия, поведение и симптоми.

За да може корекционните интервенции да бъдат успешни, ефективни и съответстващи, е необходимо критериите за диагностициране да бъдат добре дефинирани и изцяло потвърдени и приети. Диагнозата дава възможност както на семействата, така и на специалистите задълбочено разбиране на симптомите и поведението и е фундамент, върху който да се планира и прилага интервенцията. Точната диагноза спомага за изграждане на по-обобщена представа за етиологията, епидемиологията и проявите на това състояние, което от своя страна да доведе до усъвършенствана и функционална интервенция, а дори и до евентуалното избягване или намаляване на негативното влияние и деструктивното поведение при аутизма.

Ролята на семейството

Ранното установяване на дефицитите в развитието дава възможност на родителите да реагират навременно и да осигурят на детето по-добри шансове да преодолее предизвикателствата, тъй като 80% от капацитета на мозъка се усъвършенства преди 3-годишна възраст. Същевременно ранното negliжиране има трайни увреждащи последствия.

Активното участие на родителите в терапевтичната работа с детето, от една страна, помага за по-лесното приемане на проблема, а от друга, е задължителен елемент за неговото преодоляване.

Роля на специалистите

Ролята на специалистите е ключова в процеса на диагностициране и лечение на нарушенията в развитието. Навременното съдействие от специалисти дава възможност за поставянето на експертна оценка на детето и установяване на неговите индивидуални особености и потребности.

Експертната оценка се извършва от мултидисциплинарен екип и включва някои от следните специалисти: детски психиатър, детски невролог, педиатър, психолог, логопед, специален педагог, учител.

Ранна интервенция

Ранната интервенция е предназначена за малки деца с нарушения в развитието, и е комплекс от ресурси, услуги и подкрепа, създадени за въздействие върху началните стадии на нарушения в развитието на бебета и малки деца. Тази програма предоставя ранна, адекватна и интензивна интервенция и е предназначена за деца под 3-годишна възраст и техните семейства.

Целта на ранната интервенция е превенция на усложненията, съпътстващи състоянието на децата с нарушения в развитието. Данни от редица изследвания сочат, че ранната интервенция води до позитивни резултати.

В световен мащаб са разработени много на брой програми за работа с деца с аутизъм, които обикновено се прилагат интегрирано. Счита се, че децата с РАС реагират най-добре на високо структурирани обучителни интервенции, съобразени с потенциалните им възможности и техните индивидуални потребности.

Терапия при поведението при РАС

Первазивните разстройства на развитието се характеризират с разнообразие и широк спектър в проявите. Това затруднява налагането на универсални подходи, които биха могли да бъдат използвани във всеки индивидуален случай. Основната цел на терапията при РАС е да бъде открит правилният подход за корекционно въздействие, който е строго индивидуален за всеки отделен пациент.

Цели в овладяване на поведението при деца с РАС са регулиране на деструктивно поведение и регулиране на автостимулационно поведение.

Деструктивно поведение

Поведения като раздразнение, агресия, автоагресия, пристъпи на безпричинен плач или смях, натрапчиви думи или фрази, викове, някои вокализации, вулгаризми и пр. се определят като деструктивни и вредни.

Деструктивните поведения имат няколко функции: първичната е ограничаване на стреса и фрустрацията; избягване на напругащи ги ситуации.

Други поведенчески отклонения, които са пасивни, като разсеяност, самоизолация, липса на споделено внимание, ограничено на участие, не са деструктивни, но определено пречат на развитието. Те също се нуждаят от корекция.

Всяко едно поведение, което възпрепятства обучителния процес, се определя като вредно.

Какво предизвиква афективните отреагирания при аутисти?

Афективните отреагирания са естествени реакции на различни външни дразнителни. Нарушаването на структурата е предпоставка за такъв тип поведение.

Хората с аутизъм разчитат на ритуалността и структурираността. Повечето деца с аутизъм намират свои собствени методи за налагане на структурираност и за поддържане на неизменност. Те се нуждаят от тази структура, защото светът е объркващ за тях. Информацията, която получават чрез сетивата си, може да бъде натоварваща и трудна за обединяване в съгласувано цяло, а е възможно да има и допълнителни умствени затруднения, които да направят проблемно прилагането на когнитивни умения във всички области едновременно. Следователно, когато някаква форма на структурираност или привычка е нарушена, светът отново става объркващ и затормозващ.

За да се модифицира ефективно поведението е необходимо разбиране на функциите на деструктивното поведение. Проявите на деструктивно поведение не са инцидентни, а винаги служат за конкретна цел. Например, агресията служи за редуциране на фрустрацията, избягване на нежелана ситуация или за привличане на внимание. Деструктивното поведение е адаптивно (за детето), защото е начин на общуване, връзка със средата и задоволяване на неговите нужди.

В случаите, когато деструктивното поведение задоволява конкретна потребност, ефективната интервенция трябва да научи детето на друго желателно поведение, което да задоволи успешно тази нужда. Докато детето не бъде обучено на желателно поведение, е твърде вероятно да развие подобно маладаптивно поведение или евентуално старото да се завърне.

Поведения на автостимулация и стереотипност

Автостимулацията представлява стереотипно действие, изразяващо се в многократно повтаряне на едно и също поведение. Основната функция на тези действия са сензорно удовлетворение. Една от насоките за функционална интервенция е редуциране на автостимулационното поведение. Стереотипните действия ангажират вниманието на индивида изцяло, действат автоматично на петте сетива и при децата с РАС се явяват подкрепител от висока класа, поради което по-адаптивните подкрепители се изтласкват на по-заден план. Автостимулационните действия пречат изключително много на обучителния процес.

Когато индивидът е отдаден на автостимулация, вниманието му е изцяло погълнато и той не може да преработва важна информация. Това много пречи

на процеса на обучение, тъй като автостимулацията е толкова подкрепяща за индивида, че е невъзможно да бъде мотивиран да подобри поведението си.

Автостимулацията се среща под всякакви форми. Най-често срещаната категория са различни движения на тялото. Люлеене, пляскане или махане с ръце, въртене. Взирането е чиста форма на визуална автостимулация, като наблюдаването на движещи се предмети (преминаващи коли, въртяща се пералня, вентилатор).

Втората категория автостимулация е използването на предмети с първична цел доставяне на сензорни стимули. Най-общо наблюдаваните примери включват удряне на предмети един от друг, въртенето им (колелцата на количката, топката), потропване и др. Когато е ангажирано с играчката аутистичното дете изглежда сякаш си играе, но тя не се използва по-общоприетия начин, функционално, а служи за задоволяване на сензорни интереси.

Третият вид автостимулация са ритуалите и натрапливостите. Най-честите примери са строяване на предмети, държането или прегръщането им, носене на едни и същи дрехи, поставяне на нещата на едно и също място, „предъвкване“ на една и съща тема (вербални персеверации), затваряне на вратите и др.

Специфични техники за справяне с поведението

- Препоръчително е да се осигури само минимално внимание към проявите на деструктивно поведение. Вниманието се използва като подкрепление и се осигурява при липса на деструктивно поведение.

- Подкрепянето на деескалацията е изключително важно. Подкрепата започва от лекия спад на деструктивното поведение, а не когато то е приключило.

- Пренасочването е техника, която се използва до една или друга степен във всички области на ежедневието. Процедурите за прекъсване и пренасочване са най-ефективни, когато поведението е предизвикано от основни, първични причинители така, че да предизвикат някакъв физически или сетивен отговор (като случаите на блъскане на главата в стената) и са по-малко ефективни, когато основният причинител, предизвикващ поведението, е по-сложен и е свързан с източници от средата или чувствата.

- Превенция на отговора е процедура, която се използва при поведението като автостимулация, ниско ниво на агресия и насилие, насочено към себе си. Ако се използва този подход, трябва да се спре поведението възможно най-бързо, като се обръща възможно най-малко внимание. Обикновено, се дава неутрален физически стимул и отсъства коментар. Това се прави без прекъсване на задачата/дейността и детето получава подкрепления, за да продължи.

- Създаването на „Поведенчески импулс“ е мощна стратегия за осуетяването на деструктивното поведение или невниманието. Когато детето проявява желателно поведение и се държи добре, вероятността деструктивното поведение да се прояви е по-малка. Например, ако се започне интервенция с игрова

дейност или силно предпочитана задача, детето е по-мотивирано за поведението си. След като се навлезе в задачата, ако поведението се влоши, засиленият стимул, последван от умерено подкрепление, помага да се възвърне импулса.

Указания за улесняване на послушанието

За да се улесни послушанието е подходящо да се дават само инструкции, които се очаква да бъдат изпълнени. Желателно е физическото съдействие да бъде сведено до минимум с израстването на детето. Сложните инструкции е добре да се избягват, за да бъде редуцирано до минимум неподчинението, както и детето да не бъде поставено във фрустрираща ситуация, която да доведе до възбуда. Осигуряването на позитивни избори е подходящо, защото детето не се чувства заставено да извърши определено действие (например: искаш ли да слушаш музика, или да рисуваме, или да играем на гоненица). Би могло да се използва спонтанното поведение за стимулиране на послушанието (например, когато детето отива да премести стола, може да се използва указанието „Премести стола, моля!“ и детето да получи подкрепление за „послушанието“). В случаите, когато детето не следва инструкцията, добре е учителят да остане максимално неутрален. Инструкциите се поднасят спокойно. На детето се дават значими подкрепители, когато изпълнява инструкция.

Противодействащи процедури

Систематично игнориране

Обикновено автостимулацията осигурява собствен източник на подкрепление. Аутистичното дете е най-щастливо, когато е игнорирано, така нищо не го отвлича от автостимулацията. Всяко вмешателство е нежелано, защото го лишава от стимулация, която харесва. Хората понякога приравняват игнорирането с погасяването. Но, докато подкрепителят в този случай няма нищо общо с вниманието, систематичното игнориране рядко е ефективно за намаляване или елиминиране на нежеланото поведение.

Подкрепление

Ефективността на всяка програма в голяма степен зависи от наличните подкрепления за детето. Първоначално детето с РАС няма да възприеме спокойното поведение, желанието за сътрудничество и отстъпчивостта като вътрешно мотивирани. Комуникацията, играта и социализирането не представляват за него вътрешна награда. Желателно е да се използват външни подкрепления, чрез които по-лесно се развива подходящо поведение. Тенденцията е с времето да се работи по посока откъсване от външните подкрепления.

Като при всеки поведенчески проблем, употребата на подкрепящи процедури за намаляване на автостимулацията е от съществено значение. Има няколко подходящи подкрепящи процедури: Differential Reinforcement of Other Behavior, DRO (диференцираното подкрепление на други поведения),

Differential Reinforcement of Incompatible/Alternative Behaviors, DRI/DRA (диференцирано подкрепление на несъвместими/алтернативни поведения), Differential Reinforcement of Lower Rates of Behavior, DRL (диференцирано подкрепление на по-ниски нива на поведението). Те осигуряват подкрепление и мотивират детето да се ангажира с други поведения, различни от автостимулацията.

Редуциране поддържащата стойност на автостимулацията

Звучи парадоксално, но доста ефективен метод за редуциране на автостимулацията е използване на самата нея като подкрепител. Не само че е мощен подкрепител, но и постепенно намалява удовлетворението, което детето получава от нея. Първоначално автостимулацията се използва като награда за желателно поведение или дори липса на автостимулация. Така се насочва интереса върху развиване на алтернативно поведение, което от своя страна отменя акцента от деструктивното поведение. Тъй като по същност автостимулацията е вътрешно контролирана от индивида, когато е поставен в горната ситуация, всъщност обучаващия поема контрола върху поведението и така поставя ограничения и условия за осъществяването му. При това изместване на контрола от вътре навън се създава ефекта на намаляване на неговата подкрепяща стойност.

Друг начин за редуциране подкрепящата стойност на автостимулацията е да се ръководи ситуацията така, че детето да не избере автостимулацията. Например, може да се предложи на детето избор между яденето на много любима храна или гледане на любимото му филмче или автостимулация. Този подход е ефективен тогава, когато се изградят алтернативи, които детето да предпочете. Когато детето не избере автостимулацията, самото то редуцира позитивната стойност на собствената си автостимулация.

Примерен казус

Представя се ситуация, в която е наложително на дете с РАС да му бъде взета кръв за изследвания. Изложени са фазите, през които би могла да премина манипулацията.

Фаза 1

- ▶ Предупреждение към родителите да носят любима играчка, храна и/или друго, което обича детето.
- ▶ Обсъждане с родителите особеностите, които причиняват напрежение и водят до деструктивно поведение при детето.
- ▶ Идентифициране на стресови ситуации (допитване до родители за типа на деструктивно поведение).
- ▶ Организиране на ситуациите в йерархия - от най-малко към най-силно стресираща.

- ▶ Да се има предвид, че предвид ситуацията, в която детето се намира, е много вероятно да се достигне до поява на деструктивно поведение.
- ▶ Груба физическа интервенция увеличава хаоса и прави детето по-френично в усилието му да запази контрол над ситуацията.

Фаза 2

- ▶ При среща с детето е препоръчително да му се даде време за адаптиране, като му бъде предложено подходящо занимание, за да може да се довери на средата и хората в нея.
- ▶ Атмосферата трябва да е доверителна и инструкциите да се подават с бавно и спокойно, като е добре детето да бъде вербално подкрепяно когато е спокойно и се държи подходящо.
- ▶ Ако детето разбира кратки инструкции е добре да бъде подготвено, че ще бъде правена манипулация. В противен случай могат да се използват обекти, стимулиращи сетивата (пясъчен часовник, музикална играчка и др.).
- ▶ Когато се забележи, че детето започне да проявява възбуда/безпокойство не бива да се прекъсва интервенцията, но е подходящо да се осигури често и продължително вербално подкрепление с цел деескалацията на напрежението. Например, може да му се каже колко добре се справя и скоро ще получи любимите неща, носени от родителите.

Фаза 3

След манипулацията се предоставят подходящи подкрепители или тези носени от възрастни независимо дали е имало деструктивно поведение или не.

Заклучение

За да бъде ефективен, всеки подход трябва да бъде пределно гъвкав, да разчита на позитивна подкрепа, да може да бъде регулярно оценяван и да работи за плавен преход към училищна среда.

Добрата програма би трябвало да включва работа освен с аутистичното дете, но и с родителите и учителите с цел осигуряване на умения във всякакви условия, както и лична емоционална подкрепа. Основна цел в терапевтичната работа е подобряването на качеството на живот на човека с аутизъм, което много често означава да се премахне негативната симптоматика и да се постигне максимална степен на автономност. Някои аутисти успяват да развият висока степен на самостоятелност, най-вече поради правилното и навреме стартирало обучение. Други обаче се нуждаят от помощ и подкрепа през целия си живот.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Oliver S. Understanding Autism, Oxford Brookes University, 1998.
2. Wing L. Autistic Spectrum: a Guide for Parents and Professionals, Constable, London, 1996.
3. Leaf R, McEachin J. A Work in Progress: Behavior Management Strategies and a Curriculum for Intensive Behavioral Treatment of Autism. Different Roads to Learning, New York, 1998.
4. Askew R. Autistic autonomy. New Scientist. 2008;197 (2647), цитиран по: Атанасова А. Терапевтични цели при нарушения от аутистичния спектър. Годишник на Софийския Университет „Св. Климент Охридски“, Философски факултет, Книга „Психология“, Том 101.
5. Breegman JD, Gerdtz J. Behavioural interventions. In Cohen J, Volkmar FR. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, 2nd Ed., John Wiley, New York, 1997, pp. 606-630.

НАЦИОНАЛНА ПОЛИТИКА И ПРАКТИКИ В СИСТЕМАТА НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ В ПОМОЩ НА ДЕЦА С РАЗСТРОЙСТВА ОТ АУТИСТИЧНИЯ СПЕКТЪР

Красимира Костадинова

Аутизмът в световното и регионално здравеопазване

Днес, в света, разстройствата от аутистичния спектър (РАС) се оценяват като значим здравен проблем. Държавите-членки на ООН и СЗО приеха през последното десетилетие с консенсус редица документи (декларации, конвенции, резолюции) посветени на РАС. По-важните от тях са: Резолюцията на Генералната асамблея на ООН от 2008 г. за обявяване на 2-ри април за ежегоден „Световен ден за повишаване на информираността за аутизма“ (*World Autism Awareness Day*). В Резолюцията на РК на СЗО за Югоизточна Азия от 2012 г. се подчертава необходимостта от *„комплексни и координирани усилия за управление на разстройствата от аутистичния спектър и разстройствата на развитието“*. Резолюцията на 67-та сесия на Генералната асамблея на ООН от 2012 г. е насочена към *„Посрещане на социално-икономическите нужди на отделни лица, семейства и общности, засегнати от разстройства от аутистичния спектър, нарушения в развитието и свързаните с тях увреждания“*; Резолюция на 67-та Световна здравна асамблея на СЗО от 2014 г. посочва нуждата от *„комплексни и координирани усилия за управление на разстройствата от аутистичния спектър“* (1, 2, 3, 4).

В тези документи се аргументира необходимостта от специално внимание към РАС. То се обосновава с нарастващия брой случаи на засегнати деца и широкото разпространение, ранната изява и дълготрайния ефект. Значение има и наличието на неидентифицирани или неправилно диагностицирани случаи. Подчертава се високата социално-икономическа цена на страданието, високият риск от стигма, свързан с нарушаване правата на засегнатите от аутизма и дискриминацията, което влошава качеството на живот и равноправното им участие в обществото. Налице е голямо разнообразие и индивидуални особености в изявата на РАС и потребностите на засегнатите хора. В този контекст планирането на ефективни политики за решаване на проблемите на засегнатите от РАС е предизвикателство към националните правителства (4).

В цитираните документи се препоръчват мерки за справяне с проблемите на засегнатите хора. Един от важните аспекти е необходимостта от промяна в нагласите на обществото към засегнатите от РАС и по-конкретно предотвратяване на социалното изключване. Това налага повишаване на нивото на информираност за аутизма. Постигането на по-добри резултати изисква прилагането

на терапевтични методи базирани на доказателства, на интегриран, междусекторен подход при планиране и предоставяне на услуги. Необходимо е също подобряване на здравно-информационната система, което да осигурява качествено събиране на данни относно продължителното проследяване на пациентите, Необходимо е също редовен обмен на добри практики между страните, както и приоритетно включване на РАС във всички национални политики и програми за ранно детско развитие и психично здраве на децата, разкриване на услуги в общността (4).

Отбелязва се, че прилагането на тези мерки е особено важно за страни с ограничени ресурси и ниски доходи на населението. За тях са характерни някои общи проблеми - недостиг и неравномерно териториално разпределение на кадрите и услугите; слабо развита система от интегрирани услуги в общността; ограничен достъп до специализирана психиатрична помощ на някои групи от населението; ограничени финансови ресурси (2).

През 2008 г. чрез съдействието СЗО е предложен нов подход към пациентите с РАС - „Глобална инициатива на общественото здраве за аутизма“ (GARHI) (5) чиято същност е изграждането на регионални мрежи за сътрудничество.

В рамките на GARHI, по инициатива на Autism Speaks и Albanian Children Foundation (ACF) през 2010 г. е създадена Мрежа за сътрудничество на страните от Югоизточна Европа - **Southeast Europe Autism Network (SEAN)**. Целта на мрежата е да работи за подобряване качеството на живот на хората с аутизъм в няколко насоки: повишаване на информираността на обществото и специалистите за РАС, обучение на специалисти в областта на ранната диагностика и интервенция, скрининг, методи на лечение, предоставянето на качествени услуги, както и провеждане научни анализи върху РАС (6). Министрите на здравеопазването от региона подписват в Тирана Декларация за аутизма (Tirana Pledge on Autism), с което поставят началото на **Мрежата на югоизточна Европа за аутизма (МЮОЕА)**. Тя включва следните държави: Албания, Босна и Херцеговина, Хърватия, Македония, Словения, Черна гора, Косово и България. Турция се присъединява като наблюдател в 2014 г. Националните координатори на мрежата отчитат на ежегодни срещи напредъка на всяка страна и се приема план за съвместни действия (7).

На 25 юли 2011 г. е подписана Dhaka Declaration on Autism Spectrum Disorders and Developmental Disabilities се създава мрежа за сътрудничество на страните от Южна Азия South Asia Autism Network (SAAN).

План за действие по отношение аутизма в България

Анализът на вида и качеството на оказваната помощ в България на засегнатите от РАС и техните семейства очертава редица дефицити в здравен, социален и образователен аспект. Това е особено изразено в нагласите, разбиранията и приемането от обществото на индивидите с аутизъм (7, 8).

По инициатива на Националния център за обществено здраве и анализи (НЦОЗА) и Гражданско движение „Помощ на лица с проблеми в развитието“ (ГДПЛПР) и във връзка с участието на България в SEAN в Министерството на здравеопазването (МЗ) е сформирана междуведомствена работна група. Тя разработи национален интегриран/междусекторен *план за действие „Мерки за подобряване на грижите в помощ на лица с аутизъм/РАС и техните семейства“*. Планът е утвърден от министъра на здравеопазването през 2013 г. Предлаганите мерки са насочени към цялостно решаване на проблемите на хората с РАС чрез обхващането на децата от най-ранна възраст и прилагане на комплексен подход и междуинституционално взаимодействие (9). Координацията по изпълнение на плана е възложена на НЦОЗА.

В предлаганите мерки са заложили **основните принципи за предоставяне на помощ за засегнатите от аутизма и техните семейства**, именно: равнопоставеност в обществото и осигуряване на достоен живот в условия, които поощряват активното им участие; гарантиране правото на специални грижи чрез ангажимент на държавата; гарантиране правото на свободен достъп до достатъчен брой и качествени услуги; комплексен подход и междуинституционално взаимодействие при планиране и предоставяне на услуги.

Ранното откриване и ранната интервенция са от съществено значение както за превенция на тежките последици при пациентите с РАС, така и за постигане на напредък в развитието на децата и компенсирание на дефицита чрез създаване на определени умения. Осъществяването на здравната помощ в извънболничната сфера (обществено-здравен подход) изисква проучване на потребностите в национален мащаб и съответно предоставяне на подходящи и достъпни услуги в общността. Това предполага прилагането в сферата на здравеопазването, образованието, трудовата заетост на *„Включващи/приобщаващи политики“*, както и участие на семействата на деца с РАС във вземането на решения за своевременното осъществяване на планираните за конкретния пациент мерки. Те целят: 1. Внедряване на добри практики и съответно подобряване качеството на услугите и интервенциите с оглед те да са индивидуализирани, комплексни и устойчиви. За целта се изисква ресурсно осигуряване и ефективна координация на структурите ангажирани в обгрижването на пациентите с РАС (медицински, здравни, социални, образователни). 2. Системно повишаване квалификацията на кадрите чрез продължаващо медицинско обучение. 3. Промяна в негативните обществени нагласи и превенция на стигмата чрез повишаване информираността за аутизма; 4. Въвеждане на механизъм за траен контрол и мониторинг на качеството на грижа за засегнатите от аутизма. Чрез изпълнението на посочените мерки трябва да се постигне подобряване на качеството на живота на засегнатите от РАС пациенти и техните семейства.

Планът за действие включва следните **приоритетни направления**:

I. Скрининг на аутизма. Скринингът е регламентиран в Наредба № 39 от 2004 г. за профилактичните прегледи и диспансеризацията на МЗ като елемент на профилактичната дейност с оглед установяване разпространението на определен признак, симптом или заболяване. Скринингът при аутизма има за цел

ранно откриване на отклонения в развитието и идентифициране на рисковите групи, които своевременно да се насочат към специализирана диагностика и медицинска помощ.

Една от предвидените дейности във връзка със скрининга е повишаване квалификацията на специалистите от извънболничната медицинска помощ (общопрактикуващи лекари и педиатри) за ранно откриване на аутизъм при деца до 3-годишна възраст. В НЦОЗА през периода септември-декември 2015 г. е проведено обучение на 93 лекари от извънболничната помощ, финансирано по Националната програма за подобряване на майчиното и детското здраве 2014-2020 г. на МЗ. Програмата на обучението бе насочена към придобиване на знания и умения за психодиагностика, откриване на отклонения и нарушения в развитието и прилагане на метод за бърз скрининг на аутизма (Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with Follow-Up, ©2009 Diana Robins, Deborah Fein & Marianne Barton). Издаден е CD с учебния материал (10).

Следващ етап е провеждането на скрининг за аутизма чрез национално представително проучване. Скринингът на аутизма съдейства за водене на точна статистика чрез регистриране на новодиагностицирани случаи, установяване разпространението на аутизма, анализиране на тенденциите, прогнозиране и планиране на услугите.

II. Ранна диагностика. Основна цел на това направление е възможно най-ранното (под 3-годишна възраст) поставяне на точна диагноза, основана на надеждни критерии по утвърдени стандарти, възприети в световната практика.

В тази насока са предвидени дейности за адаптиране и въвеждане на съвременни методи и подходи за по-сигурна диагностика на аутизма в най-ранна възраст от специализирани звена в клиниките на медицинските университети и повишаване квалификацията на медицинските и немедицински специалисти за екипна работа в областта на диагностиката.

III. Ранна интервенция. За постигане на ефективност и резултатност в грижите за децата с аутизъм и техните семейства е предвидено разработване на интервенционни програми и предоставяне на подходящи услуги в общността (вкл. услуги за ранна интервенция), повишаване капацитета на предоставящите ги специалисти, заедно с гарантиране на активното участие на родителите чрез обучение и подкрепа.

IV. Интегрирани услуги. Основната цел на направлението е междуинституционалното взаимодействие при планирането и предоставянето на услуги при гарантиране на достъпност, качество, разнообразие и комплексност. Създаване за потребителите на условия за достоен и независим живот и в крайна сметка преход от институционален към обществено-здравен подход. Този подход е отразен в направените допълнения към редица нормативни документи.

В чл. 125б от Закона за здравето (2015) **интегрираните здравно-социални услуги** са предвидени като дейности, чрез които медицински специалисти и специалисти в областта на социалните услуги предоставят здравни грижи и медицинско наблюдение и осъществяват социална работа, включително в домашна среда, в подкрепа на деца, хора с увреждания и хронични заболявания.

В закона за лечебните заведения (изм. и доп. от 18.09.2015 г.) се регламентира нов вид услуга чрез **„Центрове за комплексно обслужване на деца с увреждания и хронични заболявания“** (ЦКОДУХЗ). Приет е Правилник за устройството, дейността и вътрешния ред на тези Центрове.

Нараства броят на обслужваните деца с аутизъм чрез услуги в общността под различни форми: *„Дневен център за деца с увреждания“*, *„Център за социална рехабилитация и интеграция за деца“*, *„Център за обществена подкрепа“*. Създават се и специализирани структури за деца и младежи с аутизъм като: *„Център за социална рехабилитация и интеграция на лица с проблеми от аутистичния спектър“*, *„Център за психо-социална рехабилитация на деца с ментални проблеми/аутизъм“*, *„Дневен център за деца с аутизъм“* и др.

В процеса на реализиране на Визията за деинституционализация на децата и плановете към нея се разкриват алтернативни здравно-социални услуги и услуги за комплексно обслужване на деца с увреждания и хронични заболявания, които все по-активно се използват от потребители, засегнати от РАС (семеино-консултативни центрове, ЦНСТ, центрове за ранна интервенция, здравно-консултативни центрове за майчино и детско здраве, центрове за детско психично здраве, ЦКОДУХЗ).

V. Повишаване информираността на обществото за проблемите и възможностите на хората с аутизъм. Основна цел на това направление е промяна в нагласите, приемане и формиране на отговорно и позитивно отношение на обществото и професионалистите към лицата с аутизъм, социалното им включване, реализиране на правото им на независим и пълноценен живот. В този контекст в периода 2013-2016 г. са осъществени дейности под различни форми за постигането на този ефект.

VI. Обучение и квалификация на кадри – ресурсно осигуряване. Това направление предвижда дейности за повишаване квалификацията на специалистите във всички сфери, за овладяване на нови подходи, методи и практики в областта на превенцията, диагностиката, терапията, рехабилитацията, качествено предоставяне на здравно-социални и образователни услуги.

VII. Международно сътрудничество. В това направление са предвидени и реализирани дейности по установяване на партньорство и сътрудничество с други страни. То включва обучение на здравни специалисти по международни обучителни програми обмяна на опит в прилагането на добри практики в предоставянето на качествени услуги в общността за децата с аутизъм и техните семейства. Предвиждат се и съвместни разработки и проучвания. За периода 2011-2017 г. България е включена във всички инициативи на SEAN.

VIII. Здравно обслужване – терапия и рехабилитация. Предвидени са дейности в следните основни насоки: гарантиране на достъпа и осигуряване на качествено здравно обслужване, включително чрез адаптация и прилагане на терапевтични практики с доказана ефективност. Обучение на специалисти за прилагането на признати практики - АВА, ТЕАССН, Р.Е.С.С и др. Обръща се внимание на внедряването на съвременни методи за консултиране и подкрепа

на деца с аутизъм и техните семейства и осигуряване на комплексна медицинска и социална рехабилитация. Голяма част от дейностите са финансирани по Програма BG07 „Инициативи за обществено здраве“ и Норвежкия финансов механизъм на МЗ.

IX. Образование, включващо обучение интеграция. За осъществяването на включените в направлението цели значение има приемането на редица нови нормативни документи, като: „*Закон за предучилищното и училищното образование*“ в сила от 1.08.2016. В него се предвиждат мерки за приобщаващо образование на децата с увреждания. „*Държавен образователен стандарт за приобщаващо образование*“ (Наредба № 5 от 11.11.2016 г. на Министерския съвет). Регламентирано осигуряване на комбинирана форма на обучение - дневна и индивидуална по един или няколко учебни предмета от училищния или индивидуалния учебен план, утвърдена с указ на президента. През 2012 г. МОН подкрепя учредяването на Фонд за терапия на деца с аутизъм.

X. Трудова реализация. Планираните в това направление дейности са насочени към разширяване на възможностите за осигуряване на подходящи работни места на хора с аутизъм, включително чрез участието им в различни програми за адекватно професионално обучение. Цели се и осигуряване на подходяща работна и подкрепяща среда, съответстваща на потребностите и възможностите на хората с аутизъм. Принос за реализирането на дейностите в това направление имат застъпнически НПО в партньорство с работодателски организации.

XI. ТЕЛК. Основна цел на предвидените дейности е да се преразгледа подхода за удостоверяване на увреждане при деца, младежи и възрастни, правата и услугите, които следват от това с цел подобряване качеството на живот на хората с аутизъм и техните семейства и активно функциониране в обществото. В доклад на МЗ от 2013 г. се посочва необходимостта от оптимизиране на процеса на медицинската експертиза и привеждането ѝ в съответствие със световните стандарти чрез нормативни промени. УНИЦЕФ, в партньорство с МЗ, НЦОЗА и други институции, през 2015 г. инициира дискусии за въвеждане и използване на холистичното разбиране на увреждането, съгласно Международната класификация на човешката функционалност, уврежданията и здравето – за деца и младежи (ICF-CY), за гарантиране на приобщаващ подход.

В съответствие с поетите ангажименти съгласно резолюциите на СЗО и в процеса на международното сътрудничество в рамките на МЮЕА, за последните пет години в системата на здравеопазване са внедрени редица добри практики.

Подобряване на системата за събиране на данни, регистриране на случаите, създаване на регистър. Данни за децата с увреждания се получават от Информационна система за въвеждане и обработка на експертни решения за трайна неработоспособност/вид и степен на увреждане по следните индикатори: „Освидетелствани и преосвидетелствани деца под 16-годишна възраст с признати вид и степен на увреждане“ и „Хоспитализирани случаи на деца от 0 до 17 години“. Броят на децата с генерализирани разстройства на развитието

(ГРР) за 2009 г. е 409, за 2010 г.- 411, за 2011 г.- 436, 2012 г.- 447, 2013 г.- 797. От 2014 г. освен за ГРР се води статистика за „Аутизъм“: 2014 г. ГРР - 472; „Аутизъм“- 110; 2015 г.: ГРР- 499, „Аутизъм“-132 (НЦОЗА, Кратък статистически справочник «Здравеопазване»).

Събирането на данни се подобрява и чрез регистрация на случаите с аутизъм/РАС като самостоятелна нозологична единица в списъка на заболяванията, при които децата подлежат на диспансеризация по Наредба 39/2004 г. на МЗ, изм. и доп. от 2016 г. (по МКБ-10)

Начинът на регистрация и събиране на статистически данни все още поражда съмнения в тяхната достоверност, което затруднява използването им за анализи, планиране и вземане на управленски решения. Броят на хората с аутизъм в България е неизвестен, няма регистър.

Проучвания върху аутизма в България

В рамките на инициативите на SEAN през 2013 г. България се включи в провеждането на сравнително проучване на потребностите на полагащите грижи за деца с РАС, съвместно с Албания, Хърватия и Турция.

Целта на проучването е достигането на по-добро разбиране на потребностите на засегнатите от аутизма семейства и това да спомага за планирането на национално и регионално ниво на адекватни дейности, услуги, стратегии и политики в помощ на децата с аутизъм и техните семейства.

В България са анкетирани 153 лица от страната, предимно родители, полагащи грижи за деца с диагноза РАС. Общият брой изследвани лица от всички страни е 758. В разпределението на децата по пол преобладава мъжкия - 76% срещу 24% момичета. Данните сочат някои общи тенденции и проблеми в страните от региона по отношение средната възраст на диагностициране на аутизма, достъпът и удовлетвореността от услуги, стигмата, в сравнение с останалата част на Европа (11).

У нас средната възраст на поставяне на диагноза РАС е 46,6 месеца и е висока от средната за останалите страни от региона, участвали в проучването, която е 38,4 месеца. По отношение на професионалната помощ се установява по-ограничен достъп до услуги, в сравнение със страните от останалата част на Европа (средно 85% на 91%). Преобладаваща част от респондентите (63%) съобщават трудности или забавяне в получаването на услуги поради липсата на такива, заради цената или поради липса на информация. За две трети от семействата грижата за дете с аутизъм е свързана със сериозни финансови затруднения; между 42% и 50% са принудени да преминат на намалено работно време или да напуснат работа. В България на преобладаваща част от родителите се налага да пътуват повече от 50 км (в 50% от случаите и над 100 км.) за да се постави окончателна точна диагноза (12).

Резултатите от проучването убедително показват, че семействата на деца с РАС се нуждаят от подкрепа. В 76% от случаите анкетираните родители са

оценили като важна подкрепата от страна на предоставящите услуги, но повече от половината са изразили неудовлетвореност от получената подкрепа (12).

Въз основа на проучването може да се заключи, че повишаването на квалификацията на кадрите и подобряването на комуникацията са важни фактори за постигането на по-висока ефективност в помощта за семействата на деца с РАС.

Анализът на изпълнението на плана за действие в помощ на хората с РАС и техните семейства за периода 2013-2016 показва напредък по отношение на нормативното регламентиране, повишаване информираността на обществото и интереса на здравните специалисти към проблема, както и в предоставянето на иновативни интегрирани услуги. Налице е също подобряване на квалификацията на специалистите от извънболничната помощ. Може да се отчете и по-голяма обществена ангажираност към проблема – включване към приобщаващото образование на засегнатите деца. Сериозен остава проблема с кадрите в здравеопазването - недостиг и трайно намаляване на броя на психиатрите (практикуващи психиатри през 2013 г.-537, 2014 г.-555, 2015 г.-517) и с призната специалност „детска психиатрия“, при крайно неравномерно териториално разпределение. България е на последно място в Европа по показателя брой психиатри на брой население (около 1 на 14 хил.). Крайно недостатъчен е броят на останалите медицински и немедицински специалисти за екипна работа (психолози, логопеди, социални работници) в системата на психиатричната и извънболничната помощ. Някои професии са с драстично мален състав (клинични психолози, медицински сестри). Те практически отсъстват от екипите на психиатричните служби (клинична социална работа, психиатрично сестринство) или се нуждаят от осъвременяване на длъжността. Крайно неудовлетворителен е и броят на специализираните звена (към УМБАЛ, ЦПЗ и МБАЛ), в които се поставя диагноза и се оказва квалифицирана помощ на хората, засегнати от РАС, при това те са неравномерно териториално разпределени в страната. В тази връзка, периодичният мониторинг на изпълнението, актуализирането и реализирането на дейностите от междуинституционалния план за действие в помощ на хората с РАС и техните семейства е от съществено значение за постигане на цялостно и комплексно решаване на техните проблеми.

ЛИТЕРАТУРА:

1. United Nations. RES/62/139. Resolution adopted by the General Assembly 62/139 “World Autism Awareness Day”, 66 session, 21 January 2008.
2. WHO. SEA/RC65/R8. Resolution of the WHO Regional Committee for South-East Asia “Comprehensive and coordinated efforts for the management of Autism Spectrum Disorders (ASD) and Developmental Disabilities”, Fifth meeting, 7 September, 2012.
3. WHO. EB133.R1. “Comprehensive and coordinated efforts for the management of autism spectrum disorders”, 133rd session, 30 May 2013.
4. WHO. A67/17 “Comprehensive and coordinated efforts for the management of autism spectrum disorders”, Report by the secretariat, 67 World Health Assembly, 21 March, 2014.
5. Autism Speaks. Global Autism Public Health Initiative. Available at: <https://www.autismspeaks.org/science/research-initiatives/global-autism-public-health>
6. Autism Speaks. Autism Speaks and Albanian Children Foundation Partner to Advance Autism Research and Awareness. Available at: <https://www.autismspeaks.org/about-us/press-releases/first-lady-albania-attends-opening-new-autism-support-center-tirana>
7. The SEAN, A Regional Initiative on Autism and Public health, vol. 1, issue 1, January, 2014.
8. Kostadinova K. Policy, activities and services for people affected by autism in Bulgaria, 2013, 29-30 May, Sarajevo, BiH.
9. Amy Daniels. Families guide Bulgaria’s National Plan for Autism. Available at: <https://www.autismspeaks.org/wordpress-tags/southeast-europe-autism-network>
10. Костадинова Кр. Скрининг на аутизма в ранно детство (до 3-годишна възраст) (Обучителен модул за общопрактикуващи лекари и педиатри от извънболничната медицинска помощ). НЦОЗА, С., 2015, CD, ISBN 978-954-8404-28-0.
11. Daniels A, Como A, Herguner S, Kostadinova K, Stisic J, Shih A. Autism in Southeast Europe: A survey of caregivers of children with autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord, 08 May 2017, Springer Science+Business Media, NY.
12. Костадинова К, Странджева М, Манолова А. Актуални медико-психологични аспекти на помощта за деца с аутизъм в РБългария, Втора национална конференция „Психология в медицината“, Доклади, Тракийски университет, МФ, 9-10 февруари, 2017 г., Стара Загора.