МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ

РАННА ДИАГНОСТИКА И СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ С НАРУШЕНИЯ В НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОТО РАЗВИТИЕ

Доклади от Петата мултифасетна конференция върху детското развитие, 2 – 3 април 2021, Пловдив

Под редакцията на:
Иван Иванов и Владимир Пилософ

Пловдив, 2022

Ранна диагностика и съвременно лечение при заболявания с нарушения в нервно-психическото развитие

Доклади от Петата мултифасетна конференция върху детското развитие,

2 – 3 април 2021, Пловдив

Под редакцията на
Иван Иванов и Владимир Пилософ

Пловдив, 2022 г.
Медицински университет – Пловдив

Ранна диагностика и съвременно лечение при заболявания с нарушения в нервно-психическото развитие

Доклади от Петата мултифасетна конференция върху детското развитие,
2 – 3 април 2021, Пловдив

Авторски колектив

Албена Първанова Тодорова; Александра Димитрова Илиева;
Александър Дичев Дичев; Венета Сашова Божинова-Чамова;
Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла; Димитър Николов Чаталбашев;
Евгения Димитрова Христова; Елена Ангелова Тимова; Елена Петрова Андонова;
Елена Милкова Илиева; Златомира Георгиева Костова; Ивайло Людмилов Търнев;
Иван Венциславов Янков; Иван Олегович Литвиненко; Иван Стефанов Иванов;
Иглика Галенова Соткова-Иванова; Илияна Христова Пачева-Хаджиева;
Катерина Борисова Габерова; Маргарита Василева Панова;
Мария Савова Кацарова; Михаела Даниелова Барокова; Морис Аврам Гринберг;
Петър Иванов Руев; Ралица Велинова Йорданова-Козарева;
Светла Николаева Стайкова; Теодора Кънева Чамова; Тихомир Първанов Тодоров;
Фани Красимирова Гълъбова-Петрова

Под редакцията на

Иван Стефанов Иванов и Владимир Борисов Пилософ

Издателство

Медицински университет – Пловдив
гр. Пловдив – 4002, бул. „В. Априлов“ 15А
www.mu-plovdiv.bg
Отдел „Учебна и научна документация“
тел. 032/200-600; www.publisher.mu-plovdiv.bg
Предпечат инж. Ваня Янкова
Корица Николай Пейчев

С подкрепата на

Настоящото издание е реализирано с подкрепата на УНИЦЕФ България. Съдържанието на публикацията представя само възгледите на авторите и не отразява непременно политиките или възгледите на УНИЦЕФ. УНИЦЕФ не поема отговорност за начина, по който се използва представената информация.

ISBN 978-619-237-103-6

Списък на авторите

Албена Първанова Тодорова – биолог, специалист по молекулярна биология; професор, дбн; Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника“; Катедра „Медицинска химия и биохимия“, МФ, Медицински университет – София

Александра Димитрова Илиева – лекар; Катедра по физикална и рехабилитационна медицина, МФ, Медицински университет – Пловдив

Александър Дичев Дичев – лекар, рентгенолог; Отделение по образна диагностика, УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив

Венета Сашова Божинова-Чамова – лекар, специалист по неврология и детска неврология; професор, дм; Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, София; Катедра по неврология, МФ, Медицински университет – София

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

Димитър Николов Чаталбашев – лекар, специалист по анестезиология и реанимация; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Евгения Димитрова Христова – психолог, главен асистент; Департамент „Когнитивна наука и психология“, Нов български университет; Фондация „АСИСТ – Помагащи технологии“

Елена Ангелова Тимова – психолог; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; МЦ „Юник“, Пловдив; Център по детско развитие, НИМУ, Медицински университет – Пловдив

Елена Петрова Андонова – психолог, доцент; Изследователски център по когнитивна наука, Департамент „Когнитивна наука и психология“, Нов български университет, София

Елена Милкова Илиева – лекар, специалист по физикална и рехабилитационна медицина; професор, дм; Клиника по физикална и рехабилитационна медицина, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по физикална и рехабилитационна медицина, МФ, Медицински университет – Пловдив

Златомира Георгиева Костова – клиничен психолог, когнитивно-поведенчески психотерапевт; доцент, дпс; катедра „Психология“, Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“; Институт за психично здраве и развитие, филиал Пловдив

Ивайло Людмилов Търнев – лекар, специалист по неврология; професор, дмн; Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, София; Катедра по неврология, МФ, Медицински университет – София; Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

Иван Венциславов Янков – лекар, специалист по педиатрия и детска гастроентерология; гл. асистент, дм; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МФ, Медицински университет – Пловдив

Иван Олегович Литвиненко – лекар, специалист по педиатрия и детска неврология; професор, дм; Детска неврологична клиника, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, София; Катедра по педиатрия, МФ, Медицински университет – София

Иван Стефанов Иванов – лекар, специалист по педиатрия и детска неврология; професор, дм; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; МЦ „Юник“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МФ, Център по детско развитие, НИМУ, Медицински университет – Пловдив

Иглика Галенова Соткова-Иванова – лекар, специалист по педиатрия и детска неврология; главен асистент, дм; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МФ; Медицински университет – Пловдив

Илияна Христова Пачева-Хаджиева – лекар, специалист по педиатрия и детска неврология; доцент, дм; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МФ; Център по детско развитие, НИМУ, Медицински университет – Пловдив

Катерина Борисова Габерова – лекар, специалист по детска неврология; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; МЦ „Юник“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МФ; Център по детско развитие, НИМУ, Медицински университет – Пловдив

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

Мария Савова Кацарова – студент, МФ, Медицински университет – Пловдив; МЦ „Юник“, Пловдив

Михаела Даниелова Барокова – психолог, дп; Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

Морис Аврам Гринберг – психолог, професор, дп; Департамент „Когнитивна наука и психология“, Нов български университет, София; Фондация „АСИСТ – Помагащи технологии“

Петър Иванов Руев – лекар, специалист по оториноларингология и онкология; доцент, дм; Отделение по оториноларингология, МБАЛ „Тракия“, Стара Загора; Медицински колеж – Хасково, Тракийски университет, Стара Загора

Ралица Велинова Йорданова-Козарева – лекар, специалист по педиатрия и детска неврология; главен асистент, дм; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МФ; Център по детско развитие, НИМУ, Медицински университет – Пловдив

Светла Николаева Стайкова – клиничен психолог; главен асистент, дм; Катедра по психиатрия и медицинска психология, МФ, Медицински университет – София

Теодора Кънева Чамова – лекар, специалист по неврология; доцент, дм; Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, София; Катедра по неврология, МФ, Медицински университет – София

Тихомир Първанов Тодоров – биолог, специалист по молекулярна биология; дб; Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника“, София

Фани Красимирова Гълъбова-Петрова – лекар, специалист по детска неврология; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; МЦ „Юник“, Пловдив

Съдържание

Ранна диагноза на нарушенията в НПР и проект на UNICEF за ранна диагноза и ранна интервенция 9
Иван Иванов

Рехабилитация на слуховия дефицит при децата – Универсалния неонатален слухов скрининг като предпоставка за ранна кохлеарна имплантация..... 22
Петър Руев

Оценка и предиктори на езиково развитие..... 33
Елена Андонова

Начални данни за приложение на теста за развитие на петгодишна възраст NDT 5 в клинични условия 42
Елена Тимова, Иван Иванов, Ралица Йорданова-Козарева, Катерина Габерова, Мария Кацарова

Ранна диагноза на епилепсията – видове епилептични пристъпи и разграничаване от неепилептичните пароксизми в кърмаческа и ранна детска възраст 51
Ралица Йорданова-Козарева, Иван Иванов

Травматично родителство 66
Златомира Костова

Психологично консултиране по повод тревоги за развитието на деца до тригодишна възраст 79
Светла Стайкова

Ефективните терапии и интервенции за аутизъм: Програма на СЗО за обучение на родители и други лица, полагащи грижи за деца с проблеми в развитието..... 93
Михаела Барокова

Съвременни средства за допълваща и алтернативна комуникация за деца с комплексни комуникативни потребности 105
Морис Гринберг, Евгения Христова

Мозъчна пластичност при едностранна церебрална парализа 123
Катерина Габерова, Илияна Пачева-Хаджиева, Иван Иванов

Съвременни методи на лечение на двигателните нарушения при церебрална парализа – доказателства и опит 138
Елена Илиева, Александра Илиева

Основи на генната терапия 150
Даниела Авджиева-Тзавелла

Лечение на спинална мускулна атрофия с Nusinersen – едногодишен опит. 160
Фани Гълъбова-Петрова, Иван Иванов, Илияна Пачева-Хаджиева, Ралица Йорданова-Козарева, Иглика Соткова-Иванова, Димитър Чаталбашев, Александър Дичев

Генна терапия при прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен 171
Иван Литвиненко

Болест на Niemann-Pick тип C – клинична характеристика и възможности за лечение 180
Теодора Чамова, Илияна Пачева-Хаджиева, Венета Божинова-Чамова, Иван Иванов, Тихомир Тодоров, Албена Тодорова, Ивайло Търнев

Хранителни добавки, повлияващи митохондриалната дисфункция – възможна биомедицинска терапия при разстройства от аутистичния спектър..... 190
Илияна Пачева-Хаджиева

Новите антиепилептични лекарства в терапията на детските епилепсии..... 206
Венета Божинова-Чамова

Лечение и профилактика при деца с исхемичен мозъчен инсулт 227
Маргарита Панова

Енцефалопатия в детската възраст, причинена от вируса на човешката имунна недостатъчност (HIV) 239
Ралица Йорданова-Козарева

Перкутанна ендоскопска гастростомия при деца с нарушения в НПР – индикации и терапевтичен ефект 246
Иван Янков

Ранна диагноза на нарушенията в НПР и проект на UNICEF за ранна диагноза и ранна интервенция

Иван Иванов

Периодът след раждането в първите 5 – 7 години, и особено в първите три години от живота, се определят като чувствителен за физическото и нервно-психическото развитие (НПР). В тези етапи от развитието мозъкът, сензорните и невромускулните структури съзряват морфологично. Наблюдава се интензивно сензорно, моторно, речево, социално и когнитивно развитие, формулирани днес като ранно детско развитие (РДР, early childhood development, ECD) (1). От качеството на РДР до голяма степен зависи бъдещото цялостно индивидуално развитие. Според Й. Йосифов и сътр. (2018) РДР определя благополучието, физическите параметри, душевното здраве, сърдечно-съдовия статус, грамотността, математическите умения, склонността към престъпления и икономическата активност през целия живот (2).

При нарушение в РДР е налице риск за негативни отклонения в житейската реализация на индивида, което има и своето обществено отражение. Приема се, че при 10 – 20% от децата се открива през живота поне едно отклонение от нормалното (типичното) НПР (1).

Ранната диагностика и ранната интервенция при нарушения в НПР са ключови задачи при определяне на здравната политика на национално и международно ниво (1, 3). Американската асоциация по педиатрия (ААП) предлага съвременен модел на скрининг за нарушения в НПР, включително и за поведенчески и емоционални проблеми – фиг. 1 (4).

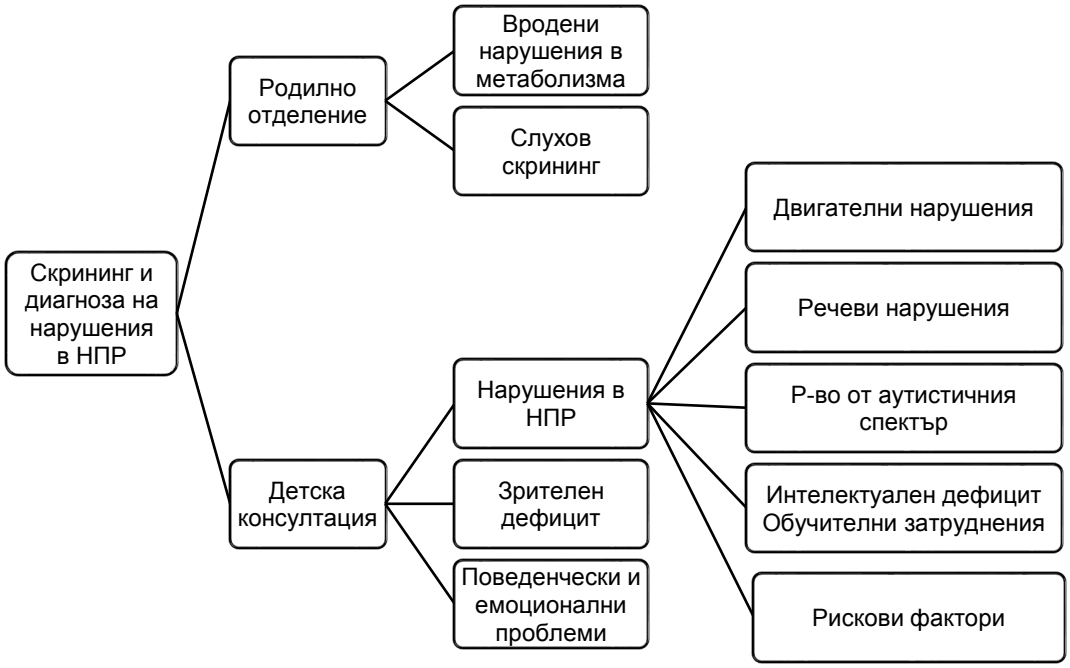
У нас обхватът и качеството на диагностиката и терапията на нарушенията в НПР, особено в периода на РДР, показват множество дефицити по отношение на методология и координация (2, 5).

Ранна диагностика на нарушения на НПР в България и съвременни препоръки

Методология

Съгласно Наредба 8/3.11.2016 г. всички деца подлежат на контрол на НПР до навлизане в училищна възраст (6). Съгласно програмата „Детско здравеопазване“ на НЗОК оценката на психическото развитие се извършва ежемесечно през първата година след раждането, на всеки три месеца през втората,

и един път годишно до 7-годишна възраст. Тя се осъществява от общопрактикуващите лекари (ОПЛ) и евентуално от педиатри (7). За оценката на НПР до 3-годишна възраст се препоръчва методиката на Манова-Томова. Не е посочена методика за по-късна възраст. В нормативния документ няма конкретни и указания за необходими диагностични и терапевтични процедури при установяване на нарушения в НПР.



Фиг. 1. Скрининг за установяване на нарушения в ранното детско развитие според Американската педиатрична асоциация (4).

Според СЗО съвременните *концепции* за ранна диагностика и интервенция са следните:

- Равни права за всички деца – акцент върху деца с увреждания, бедни, мигранти, малцинства и др.
- По-голямо ангажиране и „овластяване“ на семействата (empowering families) – чрез осигуряване на информация, услуги и достъпни политики още от преконцепционния период.
- Съвместна дейност на правителството и обществото – междусекторно сътрудничество, участие на академични организации, гражданско общество, бизнес и др.
- Базирани на доказателства стратегии и дейности (1).

Подпомагането на усвояването на функционалните умения от детето, овластяването на родителя в този процес и протичането му в естествената среда са ключовите елементи на тази концепция са (фиг. 2) (8).

Фиг. 2. Препоръчителни характеристики на интервенцията в ранното детско развитие (8).

Промени са налице и в *методологията* на ранната диагностика на нарушенията в НПР, като се препоръчва тристъпален модел, включващ:

- Наблюдение (надзор, контрол, surveillance) от ОПЛ и педиатъра при всеки преглед независимо от повода (4).
- Скрининг на няколко определени възрасти за всички деца, или незабавно при тези със съмнение за нарушение в развитието. Прилагат се скринингови инструменти за обща оценка на НПР и за аутизъм (4). ААП препоръчва провеждането на *скрининг* при всички деца на 9-, 18- и 30-месечна и 4–5-годишна възраст със специфични цели за всяка възраст (табл. 1). Доказано е, че при липса скрининг около половината от нарушенията в НПР се откриват едва при постъпване в детска градина или училище (4).
- Диагностична оценка със съответни диагностични инструменти само за деца със скринингови резултати за повишен риск за нарушение. Осъществява се от съответни специалисти – психолози, логопеди, детски невролози, детски психиатри, педиатри и др. (4).

Табл. 1. Препоръки на Американската академия по педиатрия за скрининг за нарушения в развитието на различни възрасти (4)

Възраст в месеци	Обект на изследване
Общ скрининг	
9	Зрение, слух, моторика, комуникация (зрителен контакт, повикване по име, посочване, вокализация, жестове)
18	Фина моторика, реч и комуникация
30	Моторно, езиково и когнитивно развитие
48 – 60	Реч, говор, координация, когниция, внимание, поведение
Скрининг за разстройства от аутистичия спектър (РАС)	
18	За начална клинична изява на РАС
24	За евентуална късна поява на симптомите или пропуски на 18-мес. възраст

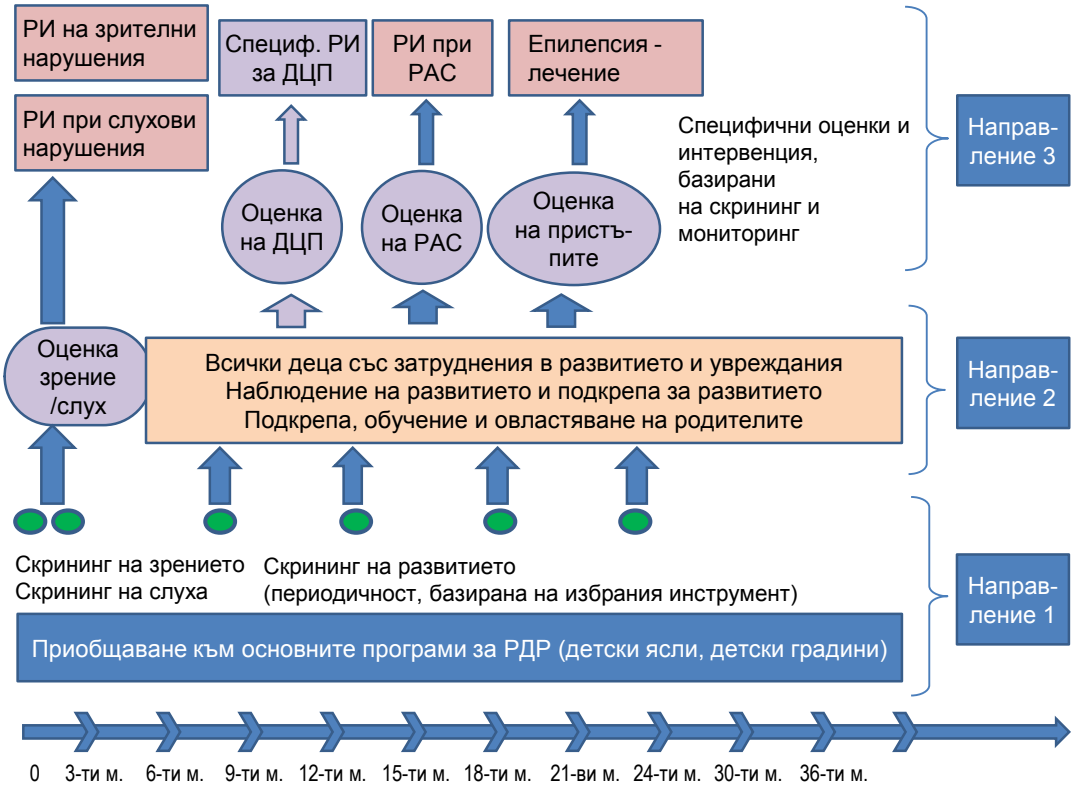
За максимално ефективно разпределение на ресурсите и навременност на интервенцията се оформят три групи деца (фиг. 3):

- Всички деца: Подлежат на универсален скрининг за слух, зрение, метаболитни заболявания, нарушения в НПР и РАС. Всички получават подкрепа за нормално развитие. При установяване на повишен риск децата се насочват към следващата група.
- Деца в риск: Насочват се към ранна интервенция, която цели подобряване на НПР и излизане от рисковата група. При липса на задоволителен ефект от интервенцията децата остават в рисковата група и подлежат на диагностична оценка.
- Деца с увреждания: Те са с доказано от специалист заболяване. При тях се провежда целенасочена, съобразена с диагнозата по-интензивна терапевтична интервенция с цел постигане на максимално възможното за всяко дете функционално развитие (9).

Ключов елемент в предлаганата схема за поведение е, че терапевтичната интервенция започва от момента на установяване на риска, преди поставяне на диагноза (9).

В онтогенетичен контекст първият масов скрининг е този за слуха и зрението. Масовият скрининг в тези две области и оценката на установените децата в риск трябва да приключат до около 3-мес. в. като тези с нарушения е необходимо да започват съответна рехабилитация. В следващите месеци се извършва скрининг за нарушенията в двигателното развитие и диагностика на церебрална парализа (ЦП), както и скрининг за изоставане в други области на НПР и диагностика на аутизъм и речево изоставане. Деца от всяка възраст, които имат пароксизмални състояния, суспектни за епилептични пристъпи, се изследват за епилепсия и проследяват (фиг. 4).

Фиг. 3. Принципи на ешелониране и изразходване на ресурсите за ранно идентифициране и интервенция на нарушенията в НПР на UNICEF (9)



Фиг. 4. Етапи и цели на скрининг и оценка на UNICEF (РДП – ранно детско развитие, РИ – ранна интервенция) (9)

Церебрална парализа

Диагностиката на ЦП е процес, основаващ се на периодичното проследяване в първите години след раждането на двигателното развитие и неврологичния статус и своевременно насочване към специалист. Методите на изследване са описани в „Национален консенсус за диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с церебрална парализа“. Най-ранната възраст за поставяне на диагнозата ЦП според консенсуса е 18 месеца, но при визуализирани с КТ или МРТ лезии и установен неврологичен дефицит диагнозата може да се постави и по-рано. При установяване на симптоми на ДЦП преди 18-мес. възраст се препоръчва използването на диагнозата „Специфично разстройство в развитието на двигателните функции“. Тази диагноза е преходна, насочва към определена степен на риск за развитие на ЦП и подчертава необходимостта от проследяване и включване на адекватна физикална терапия и лечение при необходимост (10).

В публикация от 2017 международен екип, воден от Iona Novak и сътр., се посочва, че диагноза ЦП може са се постави и преди 6-месечна възраст (11). Следващи статии подкрепят това твърдение (12, 13). Диагнозата на ЦП преди 5-месечна коригирана възраст се основава на методики, които показват висока чувствителност за ЦП, съответно: МРТ на мозъка – 86 – 89%; изследване на т. нар. general movements (GM) по Prechtl – 98%; Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) – 90%. След 5-месечна коригирана възраст препоръчваните диагностични методики са МРТ, HINE и Developmental Assessment of Young Children (DAYC) със съответна чувствителност 86 – 89%, 90% и 83%. Съчетанието на няколко последователни абнормни резултата от GM или HINE с абнормна МРТ дава по-висока диагностична точност, отколкото единствено клинично изследване (11).

МРТ може да бъде частично заместена от трансфонтанелната ехография (ТФЕ). Чрез нея надеждно се диагностицира кистична перивентрикуларна левкомалация и големи интравентрикуларни и паренхимни хеморагии (III и IV ст.) (14). Периодично изследване на недоносени новородени до термина на раждане има чувствителност 76 – 86% и специфичност 95 – 99% за ЦП (15) и е метод на избор в неонаталния период (14). При доносените деца с хипоксично-исхемична енцефалопатия дифузната хиперехогенност в неонаталния период има 62,5% позитивна и 97,5% негативна предиктивна стойност за тежко увреждане (вкл. ЦП) (16)Същите показатели по отношение атрофичната дилатация на ликворните пространства (вентрикулни и/или субарахноидни), установена след неонаталния период, са, съответно, 83,3% и 62,5% (16). МРТ се препоръчва на 40-седмична гестационна възраст за потвърждаване на установени на

ТФЕ лезии, определяне на размера им и търсене на допълнителни лезии (14), както и в по-късна възраст при търсене на обяснение за моторно увреждане при нормална ТФЕ.

Изоставане в НПР

Понастоящем диагностиката на изоставането в НПР у нас се основава на субективната преценка на изследователя, а до 36 месечна възраст – и на методиката на В. Манова-Томова (2). Контролът на НПР често се пропуска при профилактичните прегледи (2). Това е предпоставка за късна диагноза на глобално изоставане в НПР, интелектуален дефицит, ЦП, речевото развитие, разстройство от аутистичния спектър и други чести нарушения.

Приложението на скринингова методика за НПР е средство за ранна диагноза на тези нарушения. Известни са множество такива методики, но малко от тях са валидирани за български деца (табл. 2). Резултатът от повечето методики е дихотомно категоризиране на детето – с или без риск от изоставане в НПР. Малко от тях предоставят и количествена оценка на състоянието.

Разстройство от аутистичния спектър

Отнася се за заболяване с много висока честота – до 1:44 деца (22). Проучване в България показа, че първите симптоми на РАС се появяват средно към 18,5 (от 6 до 84)-месечна възраст, докато възрастта на поставяне на диагнозата е 39,7 (12 – 132)-месечна възраст (23). Голямото закъснение се обяснява с недооценка на комуникативните невербални нарушения, така и с рядкото използване на скринингови и диагностични методики (23, 24).

Скринингът за РАС се базира на изследването на емоционално-социалното и речево развитие и на резултатите от специализирани за РАС скринингови методики. Последните са важни, тъй като НПР при тези деца често е не само изоставащо, но и девиантно, т.е. не следва траекторията на типично развитие. Известни са множество скринингови методики – Early Screening for Autistsic Traits (ESAT), Baby and Infant Screen for Children with aUtIsm Traits (BISCUIT), Quantitative CHecklist for *Autism (Q-CHAT),* Screening Tool for *Autism* in Toddlers and Young Children (STAT), Rapid Interactive screening Test for Autism (RITA), Child Behavior Checklist-Revised (CBCL-R), Ages and Stages: Social-Emotional (ASQ:SE), Social communication questionnaire (SCQ) (24).

M-CHAT е сред най-често използваните скринингови тестове. Преведен е на български и е достъпен и като приложение на смартфон. Приложим е за деца от 16 до 30 мес. възраст и представлява родителски въпросник с 23 въпроса, 6 от които са особено важни („критични“) (26).

Табл. 2. Скринингови инструменти за нарушения в невро-психическото развитие

Методика	**Характеристики**
Въпросник за възрасти и етапи – 3 (Ages and Stages Questionnaire, ASQ, -3) (17)	Възрастово-специфични родителски въпросници през 2 мес. до 2 г. в. и през 3-6 мес. до 5 г. в. Въпросите са разделени в 5 области с по 6 въпроса за всяка област. Всеобхватен съвременен широко използван скрининг.
Научи проявите. Действай рано (Learn the signs. Act early) (18)	Родителски въпросници на Центъра за контрол и превенция на заболяванията на САЩ. Налични са за голям брой възрасти. Свободно достъпни. Съдържат и инструкции за стимулиране на НПР.
Денвърски скринингов тест за развитието – второ издание (DDST-II) (19)	Обективен (извършва се от изследовател). Широко използван. Валидиран за България. Бърз. Изисква сертификат и кит с материали.
Скали на Capute: Когнитивен адаптивен тест/ Клинични лингвистични и слухови показатели (Capute Scales: clinical adaptive test/ clinical linguistic and auditory milestones, CAT /CLAMS) (4)	Изследва решаването на проблеми и речта на деца от 0 до 36-м. в. Дава ниво на функциониране. Един от първите скринингови тестове. Не е валидиран в България.
Скринингов тест за НПР на деца на Bayley (Bayley Infant Neurodevelopmental Screener) (4)	Изследва груба, фина моторика, реч и социални и игрови умения на деца от 0 до 24-м. в. Оценката е на три нива – нисък, умерен и висок риск от изоставане в НПР.
Ръководство за мониториране на детското развитие (Guide for Monitoring Child Development, GMCD) (4)	Инструмент за скрининг и мониториране на НПР до 42 мес. възраст. Представлява структурирано интервю за около 10 мин. с отглеждащия детето. Изисква опит от изследователя.
Въпросник за силни страни и трудности (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ) (4)	Въпросник за психосоциални проблеми на деца от 3 до 16-г. в.
Родителска оценка на развитийното състояние /+ показатели за развитие (Parents' Evaluation of Developmental Status (PEDS)/ + Developmental Milestones (PEDS:DM) (4)	Въпросници с по 10 въпроса за родители на деца от 0 до 7-г. в. PEDS:DM е за медицински специалисти.
Дортмундски скринингов тест на детското развитие (DESK 3-6) (20)	Тест за деца от 3 до 6-г. в. НПР се оценява в 5 области. Валидиран в България.
Скринингов тест за развитие на 5-годишна възраст (NDT5) (21)	Съвременен тест, създаден е чрез изследване на български деца. Приложим за деца на 5-годишна възраст. Налична кратка версия от 40 показателя. Дава точкова оценка в 5 области на НПР. Лесен, безплатен, достъпен.

Зрителни нарушения

В програмата „Детско здравеопазване“ на НЗОК се изисква „обща“ оценка на зрението два пъти през първата година – на 6- и 12-месечна възраст, но без да се определя методиката. Впоследствие от 2- до 7-годишна възраст веднъж се определя зрителната острота, а от 7- до 18-годишна възраст веднъж годишно трябва да се изследват зрителната острота и цветното зрение. На фона на тези изисквания скринингово изследване в детска градина, публикувано през 2010 г., установява, че 27% от децата на възраст от 3 до 6 години са с отклонения в зрителния статус, но само 6% са били преглеждани до тогава от офталмолог (27).

Ретинопатията на недоносеното е обект на специално внимание с оглед високата честота, рискът от инвалидизация и наличието на терапевтични опции. Съществува национален консенсус за ретинопатия на недоносеното, според който индикации за проследяване са деца родени преди 32 г. с. и с тегло под 1500 г, или родени под 2000 г, които са били на апаратна вентилация или с вътречерепни кръвоизливи, обменно кръвопреливане, тежка интрапартална асфиксия или сепсис. Проследяват се от (детски) офталмолог от 4-та седмица след раждането през около 2 седмици (28).

Масовият зрителен скрининг може да бъде подобрен чрез увеличаване на обхвата и прецизиране на методиките, използвани от ОПЛ и педиатри:

1. Изследване на т. нар. фундусов (червен) рефлекс – отразяване на светлина от ретината при просветляване с фенерче или офталмоскоп. Препоръчва се при новородени и при всеки следващ профилактичен преглед. Осигурява ранна диагноза на ретинобластоми вродена катаракта, за която оптималното време за операция е между 4- и 6-седмична възраст.

2. Подобряване на оценката на зрителната острота и периферното зрение по време на изследването на НПР. Оценява се наличието на заглеждане (появява се към 20-дневна възраст), проследяване само с поглед (от 1-месечна възраст), проследяване с обръщане на главата (от 2-месечна възраст), посягане и улавяне играчка (от 4-месечна възраст), посягане към троха (1 – 2 мм) (от 12-месечна възраст) (29).

Слухов дефицит

Увреждане на слуха се открива при 1–4/1000 новородени и само 2% от лицата с намален слух на 18-годишна възраст са имали нормален слух в неонаталния период. С оглед доминиращата конгенитална етиология на слуховия дефицит у нас е приета Национална програма за неонатален слухов скриринг (30), която цели обхващане на всички новородени. Този скрининг трябва да

осигури начало на рехабилитация и слухово протезиране до 6-месечна възраст. Определени са и групи деца с повишен риск от слухов дефицит, които подлежат на селективен скрининг (виж статия на доц. Петър Руев в настоящото издание).

При изоставане в речевото развитие, аутизъм, хиперактивност, невнимание или друго поведенческо нарушение или регрес в училищния успех също се препоръчва селективен скрининг. Трябва да се има предвид, че наличието на реакция към силен шум не е достатъчен критерий за изключване на слухов дефицит, тъй като увреждането може да засегне само високите честоти и така да наруши речевото разбиране (29).

Пилотен проект на UNICEF за подобряване на ранна диагностика и интервенция при нарушенията в РДР

Стартирането на проекта е предвидено през 2021 г. в четири общини – Сливен, Нова Загора, Хасково и Чирпан. В повечето от тях има значителни ромски общности с нисък социално-икономически и образователен статус. В някои от тях работят и патронажни сестри.

Скринингът ще се извършва от ОПЛ с помощта на патронажните сестри. Ще се използва ASQ-3 и засега ще се прилага само на 9- и 18-месечна възраст Целта е ранно установяване на изоставане в НПР – двигателно, речево, социо-комуникативно или глобално.

При децата в риск ще се провежда ранна интервенция в центрове за ранна интервенция към съответните общини. Там ще се отчита и ефектът от ранната интервенция. При липса на подобрение децата ще се насочват към лекари-специалисти за диагностична оценка.

Чрез този проект се очаква постигане на следните резултати:

- Всеобхватност. Целта е обхващане на максимален брой деца в общността.
- Подобряване на методологичната база – въвеждане на съвременен стандартизиран инструмент – ASQ3.
- Спестяване време на ОПЛ, тъй като въпросникът се попълва у дома и по време на прегледа се проверява пълнотата и евентуално верността на някои от отговорите.
- Ранна интервенция, веднага след поставяне на детето в рисковата група.

• Реализиране на подход, който е центриран върху семейството, при който родителят се разглежда като партньор при диагностиката и рехабилитацията.

• Овластяване на родителя за подкрепа на развитието.

• Подкрепата на развитието протича в естествената среда на детето, а не в здравно или социално заведение.

• Подобряване комуникацията и взаимодействието, особено междусекторното – в случая между структури на МЗ (ОПЛ, специалисти в доболнична и болнична помощ) и социални услуги (Центрове за обществена подкрепа и други).

Заключение

Ранната диагноза и интервенция при нарушения в НПР има важно значение за успешната бъдеща реализация на индивида и за благосъстоянието на обществото. Необходими са интензивни и целенасочени действия по въвеждане на съвременните скринингови концепции и методики у нас. Настоящият проект на UNICEF е част от тези усилия и съдържа редица предизвикателства като въвеждане на нова скринингова методика, нова концепция за терапевтична интервенция, засилено участие на семейството в скрининга и интервенцията, търсене на ефикасно взаимодействие между структури от различни министерства с различна професионална подготовка, манталитет, терминология. Все пак проектът може да разчита на отдадеността и професионализма на медицинския и педагогически персонал, на традициите в ранната диагноза на някои болести като ЦП, на ангажираността на семействата, общността, общината и държавата.

Изказвам сърдечна благодарност към г-жа Вера Рангелова и екипът на УНИЦЕФ – България за помощта при подготовката на тази статия.

Литература

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. Framework on Early Childhood Development in the WHO European Region. WHO, Copenhagen, 2019.
2. Кънева В. (ред.). Ранното детско развитие в България. Изследване на системите подкрепящи ранното детско развитие, взаимовръзките и взаимодействието между тях и с родителите. Фондация "За нашите деца", София, 2018 г.
3. World Health Organization. (2020). Innovating for early childhood development: what have we learned to strengthen programming for nurturing care? Meeting report, Geneva, Switzerland, 13-14 June 2019. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/345648. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [One screen] [Last accessed on: March 3, 2022]

4. Lipkin PH, Macias MM, AAP Council on Children with Disabilities, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. Promoting Optimal Development: Identifying Infants and Young Children with Developmental Disorders Through Developmental Surveillance and Screening. Pediatrics. 2020;145(1):e20193449
5. Световна банка. България. Ранно детско развитие. SABER 2014. Available at: http://documents.worldbank.org/curated/en/274491468224990408/pdf/859870BULGARIA0CD0Bulgaria0BG027005.pdf [One screen] [Last accessed on: JuLy 16, 2020].
6. МЗ. Наредба № 8 от 3 ноември 2016 г. за профилактичните прегледи и диспансеризацията;
7. НЗОК. Приложение № 15 „Дейности на ОПЛ по имунопрофилактика, програма „Детско здравеопазване“, профилактични прегледи на ЗЗОЛ над 18 години, формиране на рискови групи при ЗЗОЛ над 18 години и програма „Майчино здравеопазване“. https://www.nhif.bg/get_file?uuid=e57041bc-4aba-4484-a967-b2b2140703ba [Един екран] [Видян последно на 3.3.2022]
8. Vargas-Baron & Hix-Small. Ситуационен анализ на услугите за малки деца със затруднения в развитието и с увреждане в България. UNICEF, София, 2019.
9. Hans Forssberg. Model of the early identification and intervention system. (presentation) UNICEF- Bulgaria Expert Meeting, Sofia, Oct. 2019.
10. Божинова В, Чавдаров И, Миланов И. Национален консенсус за диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с церебрална парализа 2019. Българско дружество по неврология. http://www.nevrologiabg.com/science/consesuses/konsensus-diagnostika-rehabilitatsia-lechenie-i-administrirane-na-detsa-s-tserebralna-paraliza/ [Един екран] [Видян последно на 3.3.2022]
11. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, Cioni G, Damiano D, Darrah J, Eliasson AC, de Vries LS, Einspieler C, Fahey M, Fehlings D, Ferriero DM, Fetters L, Fiori S, Forssberg H, Gordon AM, Greaves S, Guzzetta A, Hadders-Algra M, Harbourne R, Kakooza-Mwesige A, Karlsson P, Krumlinde-Sundholm L, Latal B, Loughran-Fowlds A, Maitre N, McIntyre S, Noritz G, Pennington L, Romeo DM, Shepherd R, Spittle AJ, Thornton M, Valentine J, Walker K, White R, Badawi N. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA Pediatr. 2017 Sep 1;171(9):897-907. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689.
12. Byrne R, Noritz G, Maitre NL; NCH Early Developmental Group. Implementation of early diagnosis and intervention guidelines for cerebral palsy in a high-risk infant follow-up clinic. Pediatr Neurol. 2017 Nov;76:66-71.
13. Maitre NL, Burton VJ, Duncan AF, Iyer S, Ostrander B, Winter S, Ayala L, Burkhardt S, Gerner G, Getachew R, Jiang K, Lesher L, Perez CM, Moore-Clingenpeel M, Lam R, Lewandowski DJ, Byrne R. Network implementation of guideline for early detection decreases age at cerebral palsy diagnosis. Pediatrics. 2020 May;145(5):e20192126.
14. de Vries LS, Cowan FM. Should cranial MRI screening of preterm infants become routine? Nat Clin Pract Neurol. 2007 Oct;3(10):532-3.
15. De Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. J Pediatr. 2004 Jun; 144(6):815-20.
16. Иванов И. Възможности на образната трансфонтанелна ехография при проследяване на доносени деца с неврологична патология (сравнителни клинико-ехографски проучвания). Дисертация / Автореферат. Пловдив, 1998.
17. Brookes. ASQ3.Available at http://agesandstages.com/products-pricing/asq3/ [Multiple screens] [Last accessed on: March 13, 2022].
18. Centers of Disease Control and Prevention. Learn the signs. Act early. Available at https://www.cdc.gov/ncbddd/actearly/index.html [Multiple screens] [Last accessed on: March 13, 2022].
19. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The DenverII: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. Pediatrics. 1992 Jan;89(1):91-7.

20. Фондация "Хестия". DESK 3-6 R (Дортмундски скрининг тест на детското развитие). Достъпен на: https://hestiabg.com/bg/tests/desk-3-6r/ . [Един екран] [Видян последно на 21.5.2022]
21. Йорданова Р, Иванов И. Тест за нервно-психическо развитие на петгодишни деца (NDT5). Методично ръководство. МУ-Пловдив, 2019. Достъпен на: https://nimu.mu-plovdiv.bg/nimu_root/wp-content/uploads/2021/03/Тест-за-НПР-на-5г.в.-NDT5.pdf
22. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, Furnier SM, Hallas L, Hall-Lande J, Hudson A, Hughes MM, Patrick M, Pierce K, Poynter JN, Salinas A, Shenouda J, Vehorn A, Warren Z, Constantino JN, DiRienzo M, Fitzgerald RT, Grzybowski A, Spivey MH, Pettygrove S, Zahorodny W, Ali A, Andrews JG, Baroud T, Gutierrez J, Hewitt A, Lee LC, Lopez M, Mancilla KC, McArthur D, Schwenk YD, Washington A, Williams S, Cogswell ME. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2018. MMWR Surveill Summ. 2021;70(11):1-16.
23. Ivanov I, Pacheva I, Timova E, Iordanova R, Galabova F, Gaberova K, Petkova A, Kotetarov V, Panova M, Tonchev N, Franz L.The route to autism spectrum diagnosis in pediatric practice in Bulgaria. Diagnostics (Basel). 2021 Jan 11;11(1):E106.
24. Iskrov G, Vasilev G, Mitev M, Nikolova R, Stoykova M, Stefanov R. Practice patterns for early screening and evaluation for autism spectrum disorder diagnosis in Bulgaria. J Autism Dev Disord. 2021;51(3):778-789.
25. Zwaigenbaum, L.; Penner, M. Autism spectrum disorder: Advances in diagnosis and evaluation. BMJ 2018;361: k1674.
26. Еюбова С. Българска версия на ревизираният модифициран чек лист за аутизъм – M-CHAT R/F. – В: Сборник доклади от Международна научна конференция „Нови технологии в диагностиката и терапията на нарушения в развитието". 2018; том 3. София: НБУ. ISBN 978-954-535-863-0, с.34-40.
27. Маринов В. Скринингово изследване на зрителния анализатор на деца от 3 до 6 години в район "Южен" на гр. Пловдив. Наука и младост. Сборник с доклади от научни сесии 2009 и 2010 г. МУ-Пловдив, 2010, стр. 121-126.
28. Трифонова К, Трифонов Зл, Славейков К. Профилактика на зрителните нарушения в детската възраст в условията на общата практика. 2012; https://gpnews.bg/профилактика-зрителните-нарушени.
29. Lisauer T., Carrol W. Illustrated textbook of pediatrics. Elsevier, 2018.
30. Министерски съвет. Национална програма за неонатален слухов скрининг 2006-2010 г. Достъпна в: http: /www.strategy.bg/StrategicDocuments/View.aspx?lang=bg-BG&Id=490. [Един екран] [Видян последно на 12.3.2022]

Рехабилитация на слуховия дефицит при децата – Универсалния неонатален слухов скрининг като предпоставка за ранна кохлеарна имплантация

Петър Руев

Слухови увреждания

Увреждания на слуха имат честота ~1÷3/1000 за физиологичните отделения за новородени и ~2÷4/1000 за интензивните отделения [1]. Под понятието слухови увреждания разбираме перманентната двустранна или едностранна, звукоприемна или звукопроводна загуба на слуха, средно 40 dB или повече за честотния спектър от 500 до 4000 Hz [1]. Целта е всички новородени с такава загуба на слуха да бъдат открити в най-ранна детска възраст. Различаваме няколко типа слухови увреждания. Тези, които засягат външното и средното ухо определяме като звукопроводни, тези които засягат вътрешното ухо – като звукоприемни или невросензорни слухови увреждания. Една част от тях определяме като ретрокохлеарни увреждания. В тази категория причисляваме т. нар. аудиторна или слухова невропатия. Под това събирателно понятие (Auditory Neuropathy / Dyssynchrony Spectrum Disorder, ANSD) разбираме нарушение на слуха, при което кохлеята приема нормално звуците, но сигналите, напускащи кохлеята, са дезорганизирани или самият слухов нерв не обработва звука нормално. Честота на слуховата невропатияне е точно определена и варира от 1% до 10% от всички деца със слухов дефицит [2].

Слухови увреждания – честота

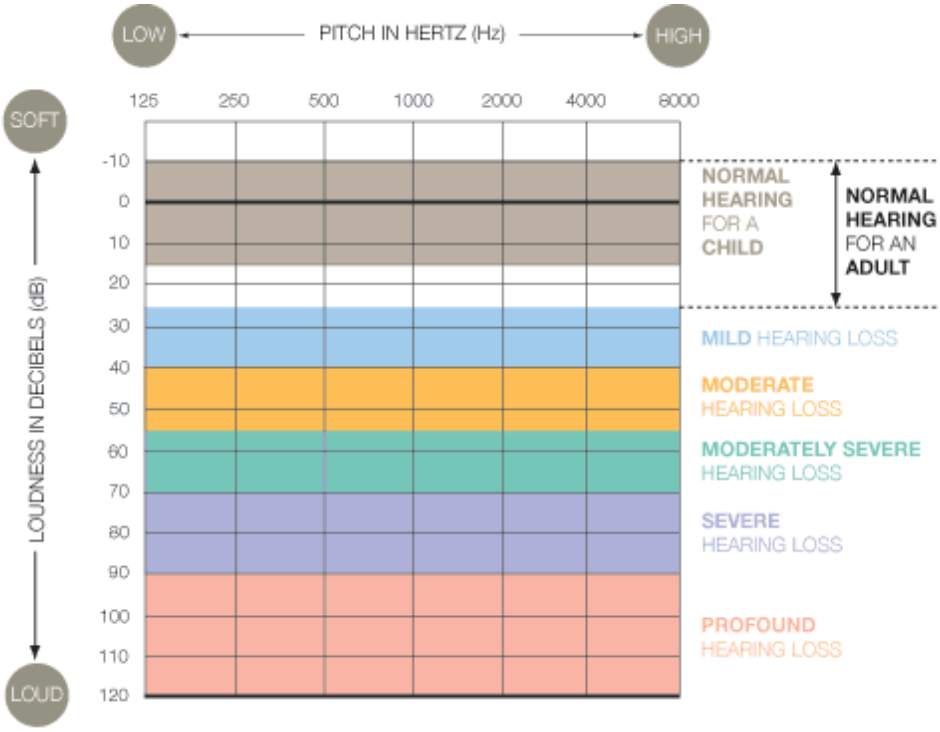
Честота на слуховите увреждания в България е съизмерима с честотата на слуховите увреждания в Европа. Ние през 2002 г. установихме честота на слуховите увреждания в Старозагорски окръг 1.63/1000 [3]. Едно по-старо проучване на Г. Стаматов през 1983 г. установява честота на слуховите увреждания в Старозагорски окръг 0.78/1000 [4]. Като цяло заболеваемостта на вродените слухови увреждания в България е съизмерима с тази, съобщена от други автори по света [5].

Степен на увреждания на слуха

Четиридесет процента от вродените слухови увреждания в ранна детска възраст са над 70 dB средна слухова загуба за честотният интервал

500 – 4000 Hz, които обозначаваме като тежки. Близо 80% от вродените слухови увреждания са двустранни, а 20% – са едностранни.

На Фигура 1 е представена международно приетата класификация на слуховите увреждания при деца и възрастни.



Фигура 1. Международно приета класификация на слуховите увреждания при деца и възрастни (https://www.terracehearing.com/learning/diagnosing-hearing-loss).

Легенда:
NORMAL Hearing for a CHILD – нормален слух при деца
NORMAL Hearing for an ADULT – нормален слух при възрастни
MILD Hearing Loss – лека загуба на слуха
MODERATE Hearing Loss – умерена загуба на слуха
MODERATELY SEVERE Hearing Loss – умерено тежка загуба на слуха
SEVERE Hearing Loss – тежка загуба на слуха
PROFOUND Hearing Loss – дълбока загуба на слуха

Слухови увреждания – етиология

В едно наше предишно проучване в колаборация с Университета в Тюбинген, Германия, установихме, че за България най-честата вродена мутация водеща до слухова загуба е тази на свързващият белтък Connexin 26 (GJB2) [6]. Въпреки напредъка в генетичната диагностика при 20% до 40% от случаите с вродени слухови увреждания етиологията остава неуточнена. От друга

страна трябва да отбележим, че само 2% от децата до 18-годишна възраст със слухови увреждания имат нормален слух при раждането, т.е. децата развиват придобита или късно появяваща се слухова загуба в много малък процент.

Развитие на говора

Актуалността на проблема за навременното откриване на слуховите увреждания в ранната детска възраст идва от факта, че децата със слухови увреждания, открити в резултат на проведен неонатален слухов скрининг, имат 2,5 пъти по-добро развитие на говора през първите 5 години от живота, сравнени с децата със слухови увреждания, които не са били подложени на неонатален слухов скрининг, т.е. при които намалението на слуха е открито след 6-месечна възраст. Освен това е доказано, че слабите, но персистиращи слухови увреждания у децата водят до забавено развитие на говора и речта [7].

Неонатален слухов скрининг

Под понятието „Универсален неонаталенслухов скрининг“ (УНСС) се разбира цялостната програма по откриване на вродената и придобита глухота в неонаталната и кърмаческа възраст и рехабилитацията на тези деца [8]. Исторически погледнато различаваме два вида неонатален слухов скрининг: скрининг при всички новородени и скрининг само на рисковите за увреда на слуха новородени. Установено е, че близо 45% от новородените с увреждания на слуха не притежават рискови фактори за слухова увреда, т.е. ако скринираме само децата с рискови фактори за слухова увреда ще открием само около половината от децата с вродена слухова загуба [9]. Затова в световната практика вече е общоприето становището за изследване на всички новородени.

Целта на скриринга е откриване на децата със слухови увреждания най-късно до края на 6-я месец от живота. Това може да се реализира успешно само ако инициалния слухов скрининг обхваща над 95% от новородените, а процентът на обхванатите деца за повторни изследвания е над 85%. Един от показателите за успешно проведен слухов скриниг е минимум 85% от децата със слухови увреждания да бъдат открити и диагностицирани до края на 3-я месец от живота.

Преди въвеждането на УНСС в България средната възраст на откриване на децата с увреждане на слуха е била около 24 – 30 месеца. Сега, въпреки въвеждането на задължителния масов слухов скрининг, средната възраст за установяване на слуховите увреждания е все още висока – около 18 месеца. По наши данни има съществена разлика между регистрираните новородени със съмнения за увреждане на слуха в отделните области на България. Ясно се

открояват пет области: София – град, Пловдив, Стара Загора, Плевен и Сливен, където има голям брой регистрирани деца с отклонение от нормата при проведения слухов скрининг, което е косвен показател за акуратността на провеждания слухов скрининг. В останалите области липсват убедителни данни за ефективност на скрининга. Необходими са много усилия слуховия скрининг да бъде адекватен за всички региони на страната и да отговаря на актуалните критерии за успех на скрининговите програми. За съжаление липсват точни данни по региони какъв процент от отпадналите от първоначалния скрининг деца биват подложени на последващи тестове.

Рискови фактори за увреждания на слуха

Рисковите фактори за слухова увреда са общоприети и показани на Таблица 1 [10].

Таблица 1. Рискови фактори за слухова увреда

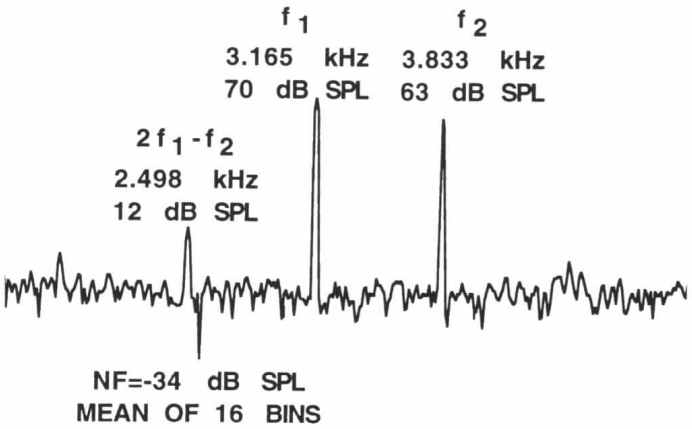
- Фамилна анамнеза за вродена или късноповяваща се увреда на слуха
- Преждевременно раждане (< 32 г.с.)
- Конгенитална инфекция (Toxoplasmosis, Rubeolla, Cytomegalovirus, Syphilis, и Herpes type II)
- Краниофациални аномалии на темпоралната кост
- Тегло при раждането под 1500 грама
- Тежко депресивно състояние при раждането (APGAR 0-4/1 min. или 0-6/5 min.; липса на спонтанно дишане за 10 min.; персистираща хипотония до 2-я час от живота)
- Хипербилирубинемия (> 17 mg/dL), изискваща обменно кръвопреливане
- Ототоксични медикаменти > 5 дни: аминогликозидни антибиотици (Gentamycin, Amikacin, Tobramycin, Kanamycin, Streptomycin) и/или бримкови диуретици
- Ранна постнатална инфекция асициирана със слухова загуба (вирусен или бактериален менингит)
- Механична вентилация > 5 дни
- Синдроми асоциирани със слухова загуба (CHARGE, Pendred, Goldenhar, Usher, Neurofibromatosis-II, Wardenburg и др.)
- Травма на главата или интракраниален кръвоизлив
- Неврологични заболявания, засягащи вътрешно ухо, ЧМН VIII, мозъчен ствол, таламус, темпорална мозъчна кора и съответните проводни пътища.

Както вече споменахме, не при всички деца със слухова увреждания в неонаталния период откриваме рискови фактори за слухова увреда. От друга страна откриването на рискови фактори за слухова увреда служи за определяне на децата за активно проследяване.

Методи за слухов скрининг

Под понятието скрининг се разбира изследване на група от обикновено асимптоматични индивиди за откриване на онези, които имат висока вероятност за дадено заболяване, чрез прилагане на нескъп диагностичен тест [11]. Такива нескъпи диагностични тестове в програмите за слухов скрининг са автоматизираните обективни тестова за регистриране на слухови стволови евокирани потенциали (ABR) или за регистриране на отоакустични емисии (OAE).

Отоакустичните емисии като обективен метод за изследване на слуха имат следните особености. Те се регистрират при нормален слух, а липсата им насочва към слухова загуба над 30 dB. Те не зависят от неврологичното състояние и съзряване на организма, т.е. те могат да бъдат надежден обективен метод за изследване на слуха веднага след раждането. Различаваме два вида отоакустични емисии: транзиторниевокираниото акустични емисии (TEOAE) и дисторзионни продукти на отоакустични емисии (DPOAE). TEOAE все повече се налагат като стандарт в инициалния неонатален слухов скрининг, докато DPOAE имат предимството, че могат да се регистрират и в по-шумна акустична среда, т.е. в условията на интензивните неонатологични отделения. На Фигура 2 е показано схематично принципът за регистриране на DPOAE.



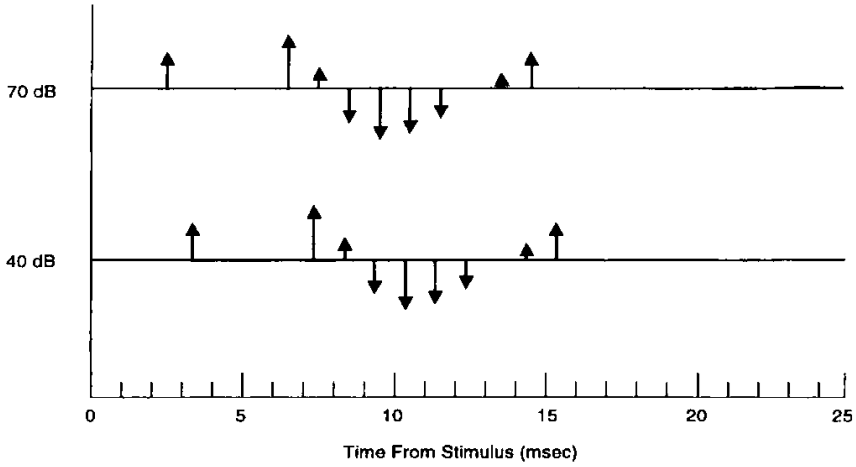
Фигура 2. Принцип на DPOAE, където отговора 2f1-f2 е очаквания дисторзионен продукт на предизвиканите отоакустични емисии.

Инициален неонатален слухов скрининг може да се извърши еднакво успешно с TEOAE или с DPOAE. Автоматизираните системи за регистриране на отоакустични емисии (A-OAE) имат чувствителност 100% при сравнително ниска специфичност (близо 60%), което налага повторни изследвания на отпадналите от инициалния слухов скрининг новородени. Повторният слухов

тест може да се извърши отново самостоятелно с А-ОАЕ или в комбинация с автоматизирани системи за регистриране на слухови стволови евокирани потенциали (А-ABR). ТЕОАЕ самостоятелно (като инициален или повторен скринингов тест) е най-често използвания скринингов метод в България, като близо 95% от апаратите за слухов скрининг базирани на регистриране на отоакустични емисии използват ТЕОАЕ за оценка на слуха на новородените.

Апаратите за слухов скрининг са така конфигурирани, че да бъдат лесно приложими в практиката от широк кръг специалисти. В България, поради изискванията на НЗОК, скринингът се провежда предимно от педиатри/неонатолози (> 70%). Останалият медицински персонал, провеждащ скрининга включва медицински сестри (> 5%), акушерки (> 20%), техници (< 1%), аудиолози (< 5%) и други.

Използването на слуховите стволови евокирани потенциали като скринингов метод се базира на доказването на V вълна, която има прагова характеристика. Регистрираните слухови стволови евокирани потенциали се сравняват по девет характерни точки в региона на V вълна и след нея с предварително зададена крива, получена от нормално чуващи новородени [12], т.е. говорим за автоматизирана оценка на степента на подобност (еднаквост) на две отделни криви (Фигура 3).



Фигура 3. Алгоритъм за регистриране на V вълна на слуховите стволови евокирани потенциали по девет очаквани характерни точки преди и след нея.

Автоматизираните системи за регистриране на слухови стволови евокирани потенциали имат чувствителност и специфичност близка до 100%. Те могат да се използват самостоятелно или в комбинация с отоакустични емисии за оценка на слуховия дефицит.

Програма за универсален неонатален слухов скриннг

Програмите за Универсален неонатален слухов скрининг се реализират на няколко нива на диагноза и няколко нива на компетентност (Таблица 2). В България УНСС е въведен през 2015 година. Основа за разработването на програмата за УНСС е послужил пилотен проект за въвеждане на УНСС, проведен в Университетска болница към Тракийски университет, Стара Загора [2].

Таблица 2. Нива на диагностика в рамките на програмата за Универсален неонатален слухов скрининг (УНСС)

Ново	**Къде?**	**Как?**
I ниво Скрининг	Родилни отделения Неонатални интензивни отделения	Двустъпален слухов скрининг с отоакустични емисии (Otoacoustic Emission, OAE): 1. Инициален слухов скрининг преди изписването от отделението (случаите с нормален резултат се отбелязват като “PASS”); 2. Случаите с абнормен резултат (отбелязва се като “REFER”) са за повторно изследване 3 – 4 седмици след първото изследване.
II ниво Ранна диагноза	Специализирани аудиологични центрове	Кърмачетата, които са с абнорменразултат от повторното изследване се насочват за цялостна аудиологична оценка с OAE, слухови стволови евокирани потенциали, тимпанометрия и др. Двустранно слухопротезиране.
III ниво Лечение и рехабилитация	Специализирани аудиологични центове по кохлеарна имплантация	Оценка на резултатите от слухопротезирането. Допълнително извършване на честотно-специфични слухови стволови евокирани потенциали (Auditory Steady-State Response, ASSR) и/или електрокохлеография (Electrocochleography, ECochG), с евентуално последваща кохлеарна имплантация.

Слуховия скрининг е само първия етап от цялостната програма за рехабилитация на децата със слухови увреждания. Първото ниво на слуховия скрининг включва инициалния и повторния слухов скрининг, извършени в неонатологичните отделения. Цялостната аудиологична оценка е следващия етап и включва: отоскопия, тимпанометрия, OAE (TEOAE, DPOAE), ABR тестване, оценка на поведението, а в някой случаи и образни изследвания (ядрено-магнитен резонанси/или компютърна-аксиална томография).

Определени са сроковете за отделните етапи на скрининга [1]:

- Повсеместен неонатален слухов скриниг ➜ през 1-я месец.
- Цялостна аудиологична оценка на децата, с абнормен резултат от първоначалното тестуване ➜ до края на 3-я месец.
- Рехабилитация и слухопротезиране ➜ не по-късно от 6-я месец.
- Решение за кохлеарнаимплантация ➜ около 1-вата година, след 6 месеца адекватно двустранно слухопротезиране.

• Интердисциплинарно обгрижване ➔ в течение на месеци и години; проследяване на рисковите за слухови увреди деца.

Кохлеарна имплантация

Кохлеарната имплантация е едно от най-големите постижения в съвременната отология. Тя се прилага успешно в целия свят и в България през последните 20 – 30 години. Първата кохлеарна имплантация в МБАЛ „Тракия“, гр. Стара Загора, е извършена през 2013 година, а до края на 2020 година в Тракийския Център по Кохлеарна имплантация са извършени над 50 такива операции. Публикуваните у нас и на световните форуми резултати потвърждават еднозначно ползата от кохлеарните имплантатни системи. Те са подходящи за пациенти с дълбока невросензорна загуба на слуха. Индикациите за кохлеарна имплантация при деца са налице, когато липсва успех след 6-месечно адекватно слухово протезиране. Тя е показана при:

- деца до 24 месеца с много тежка или дълбока загуба на слуха (> 90 dB);
- деца над 24 месеца с тежка загуба на слуха (> 70 dB).

Какво е кохлеарен имплант (CI)

Кохлеарната имплантатна система или съкратено кохлеарен имплант (CI) е най-новото постижение на микроелектрониката и медицината за стимулиране на слуховото възприятие на индивиди с тежка и много тежка (дълбока) невросензорна загуба на слуха. Състои се от външна и вътрешна част (Фигура 4). Външната част включва: речеви процесор, кутия за батерии и предавателна намотка, а вътрешната част се състои от имплантат с магнит и електрод. CI работи като звуците се улавят от микрофона и се превръщат в електрически сигнал. Този сигнал се приема от речевия процесор, където се „кодира“ (преобразува се в специална комбинация от електрически импулси).Тези импулси се изпращат към предавателна намотка, която ги предава през кожата по индукционен път към имплантата. Имплантатът изпраща комбинация от електрически импулси към електрода в кохлеата. Слуховият нерв улавя тези слаби електрически импулси и ги изпраща към мозъка. Мозъкът интерпретира тези сигнали като звукови образи, за което е необходимо обучение (рехабилитация).

Фигура 4. Кохлеарен имплант (външно и вътрешно тяло).

Оперативна техника

Съвременната оперативна техника включва следните схематично представени последователни стъпки:

- каудалноретроаурикуларно кожно ламбо с оформяне на краниално периостално ламбо; по-тънките кохлеарни импланти предполагат и по-малък кожен разрез, а запазвайки мускулите ретроаурикуларно се оформя субпериостален джоб за импланта;
- мастоидектомия с идентификация на наковалнята и мониторинг на лицевия нерв;
- задна тимпанотомия с идентификация на нишата на кръглото прозорче;
- фиксиране на импланта;
- въвеждане на електрода през мембраната на кръглото прозорче след локално и системно въвеждане на ГКС; прилагаме възможно най-дълбоко въвеждане на електрода (Complete Cochlear Coverage) при голям избор на

електроди, съблюдавайки индивидуалното намаление на слуха и индивидуалната анатомия на кохлеята;

• в края на оперативната интервенция като стандартна процедура, особено при пациенти, при които се очаква труден рехабилитационен процес, се извършва интраоперативна телеметрия и се измерва стапедиалния рефлекс;

• послойно възстановяване и зашиване на периосталното и ретроаурикуларното кожно ламбо;

• в ранния постоперативен период се извършва рентгенография на кохлеята по Stenvers;

• включване на импланта на 30-я ден след операцията.

Заключение

При децата средната възраст на кохлеарната имплантация досега беше относително висока поради липсата на въведен Универсален неонатален слухов скриниг (УНСС). С въвеждането на УНСС в Република България се очаква средната възраст на кохлеарната имплантация значително да се намали. Така по-ранната рехабилитация ще доведе до по-добри резултати. Освен това, трябва да се отбележи, че успехът на кохлеарната имплантация зависи и от участието на родителите в целият процес на слухово-речевата рехабилитация.

На сегашния етап от развитието на медицинската практика единствената възможност за ранно откриване на вродената глухота е въвеждането на УНСС. За успеха на скрининга е необходима стройна координация на всички звена в него с периодично обучение на участващия медицински и друг персонал.

В заключение, ранната слухово-речева рехабилитация на децата със слухови увреждания е необходима предпоставка за постигане на максимална лингвистична и комуникативна компетентност, а въвеждането на повсеместен УНСС е отговорна задача от национално значение.

Литература

1. JCIH Year 2000 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs, Joint Committee on Infant Hearing (JCIH), Position Statement 2000(II):27.
2. Romolo Daniele De Siati, Flora Rosenzweig, Guillaume Gersdorff, Anaïs Gregoire, Philippe Rombaux and Naïma Deggouj, Auditory Neuropathy Spectrum Disorders: From Diagnosis to Treatment: Literature Reviewand Case Reports, J. Clin. Med. 2020, 9, 1074.
3. Руев ПИ, Дисертация, Стара Загора, 2003.
4. Стаматов ГН, Кандидатска дисертация, Пловдив, 1983.
5. VanNaarden K, Decouflé P, Caldwell K. Prevalence and characteristics of children with serious hearing impairment in metropolitan Atlanta, 1991-1993. Pediatrics 1999;103(3):570-5.

6. Koitschev A, Rouev P, Boteva A, Dimov P, Pfister M. Molecular Genetic Aspects of Hereditary Hearing Impairment. Pro Otology 2003;l:18-20.
7. Christine Yoshinaga-Itano, Diane Coulter BA, Vickie Thomson MA The Colorado Newborn Hearing Screening Project: Effects on Speech and Language Development for Children With Hearing Loss JJournal of Perinatology2000(20):132–137.
8. Joint Committee on Infant Hearing. Pediatrics 1995;95:152-6.
9. G W Mauk, K R White, L B Mortensen, T R Behrens The effectiveness of screening programs based on high-risk characteristics in early identification of hearing impairment EarHear 1991;12:312-9.
10. Emmanouil Nisotakis, Vasilios Chalkiadakis, Pavlos Marangoudakis, Antonios Tzagkaroulakis, Thomas Nikolopoulos. RISK FACTORS AFFECTING HEARING IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT NEONATES Journal of Hearing Science 2016(6):3.
11. Dircks JH. (Ed.) Stedman's coucise medical dictionary. Baltimore, 1997:787.
12. Peters G., An automated infant screener using advanced evoked response technology. Hearing Journal 1986;39:25-30.

Оценка и предиктори на езиково развитие

Елена Андонова

Този доклад представя накратко някои аспекти и данни за оценка и предиктори за езиково развитие с акцент върху ранна детска възраст. Усвояването на словесната комуникация е основна задача на развитието в началото на жизнения път. То прокарва пътека за по-нататъшна реализация на човешкия потенциал в общността и намира отражение във всички области от живота. Повечето деца успяват да развият уменията си без усилия, навременно и на добро ниво, но има и отклонения от типичното развитие. Важна цел на оценката е да разграничи нетипичното развитие, което може да се прояви под формата на забавяне в темповете на нарастване на уменията, например при така наречените късно проговорили деца, но може да се характеризира и с по-различна траектория на езиковото развитие, например с по-голямо от обичайното разминаване между обема на пасивния речник (наричан още *рецептивен*) и на активния речник (наричан също и *експресивен*) или с неравномерно в сравнение с типичното развитие усвояване на лексика и граматика. Забавянето или изоставане от „графика“ е един от най-ранните показатели за дефицити на развитието, при това забавянето в езиковото развитие е показател за дефицити не само в езиковата област, а и за общо познавателни проблеми, дори и за социалното и емоционално развитие на детето. Двете основни теми на този доклад касаят предикторите за нетипично развитие и как се извършва оценка на езиковото развитие.

Значение на ранното езиково развитие

Значението на ранното езиково развитие е установено чрез множество изследвания, но тук се посочват само някои лонгитудинални изследвания, три от които с особено големи извадки от по няколко хиляди деца. Те не се отнасят директно за българската среда, тъй като са проведени в Австралия, САЩ, Норвегия и други, но все пак очертават дългосрочното влияние на ранното комуникативно развитие. Проблеми от този период се проявяват в по-късни етапи от живота при намиране и задържане на работа, социална адаптация, психично здраве и др. [1]. В лонгитюдно изследване на 4,329 австралийски деца [2] се установява, че по-слабите езикови нива на 4–5-годишните се свързват със значително по-ниски резултати на тези деца на възраст 7 до 9 години по всички оценявани показатели, включително четене, писане, успех в училище, по-лоши отношения с връстниците си, повече психически тормоз. От друго

популационно изследване на 19,919 деца в Норвегия [3] става ясно, че посещаването на детска градина или ясла на 1.5- и 3-годишна възраст е свързано с намален риск детето да проговори късно. При национално представително лонгитюдно проучване на 4,983 австралийски деца авторите включват в анализите оценка за 31 различни фактора, свързани с детето, родителите, семейството, и общността, за които има предишни данни, че са предиктори на нарушения на речта и установяват, че 19 от тях действително имат собствена предиктивна сила и при тяхната извадка [4]. Измежду тях рискови фактори са пол (мъжки), слухови проблеми, относително по-реактивен темперамент. Едновременно с това защитни фактори, които се отразяват положително на развитието, са по-устойчив и общителен темперамент и по-високи нива на майчино благополучие. Наблюдават се разлики и по отношение на присъствието на по-голям по възраст брат или сестра в семейството, ако родителите говорят друг език освен английски, както и подкрепа за ученето на детето у дома от страна на родителите.

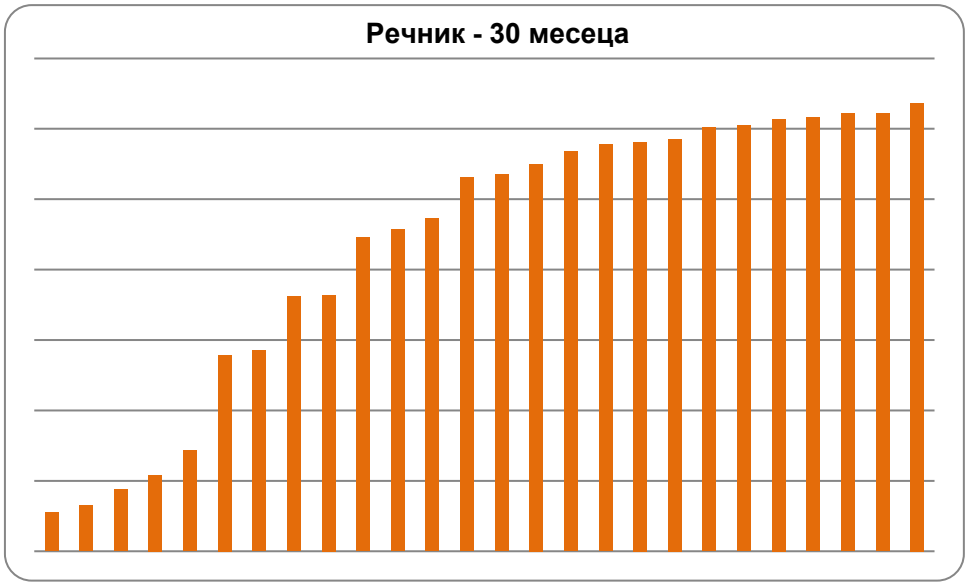
Като цяло при тези и други изследвания е установено, че нивото на ранно езиково развитие до голяма степен е предиктор за по-нататъшния успех на детето и в езиково отношение, и в училище, включително в такива продължителни изследвания, които показват асоциативна връзка дори в зряла възраст по отношение на намиране, задържане на работа, психично здраве, социална адаптация, семеен статус и много други. Какво се има предвид под „предиктори“? Става дума за променливи, включени в статистически модели с цел да се провери дали и доколко имат асоциативна връзка с променливи от по-късно състояние на системата, организма и ако е така, то в каква степен и посока е тази връзка. Те са част от дизайна на лонгитюдни изследвания, които са продължително проследяващи развитието в дадена област в различни периоди или отрязъци от времето и при които се търси сравнение на различията в по-ранен етап с различията при по-късните етапи – дали тези различия се запазват или по някакъв начин видоизменят, например дали децата, които в по-ранен етап от детството са имали по-слаби постижения, са успели да наваксат или в по-късния етап отново показват по-слаби резултати, така че да остават без съществена промяна по отношение на относителното ниво на развитие и в училищните години например.

Оценка на ранното езиково развитие

След като се изясни колко голямо е значението на ранното езиково развитие, приоритет за обществото е да разработи инструменти за неговата оценка в колкото се може по-ранна възраст, което е предпоставка за евентуално

въвеждане на полезни програми за интервенции в семейството, в детските заведения и др. Защо е важно оценката да се извърши възможно по-рано? На първо място, защото е известно, че ранните интервенции водят до по-добри резултати, а също така, че установените вече езикови нарушения към 5-годишна възраст остават без съществена промяна и в училищните години [5]. За да се установят отклонения от типичната траектория на развитие ся необходими инструменти, с които да се направи оценка на нивото на езиково развитие. Това обаче представлява сериозно предизвикателство по няколко причини.

Съществуват някои причини от по-общ характер за това предизвикателство. В първите години, особено в първите три, има голяма динамика в развитието на децата в много области, но особено в езиково отношение. Данните от изследвания за български език [6, 7, 8], както и изследвания в чужбина [9], сочат наличието на огромни индивидуални различия по отношение на периода на поява на езикови умения, например някои деца проговарят преди първия си рожден ден, някои доста по-късно, макар че има значение и каква ще бъде дефиницията за „проговаряне“. На една и съща възраст ще откриете деца, усвояващи български език, които знаят 60 думи, и други, които знаят 600, което представлява десетократна разлика. На фиг. 1 се открояват големите индивидуални различия в обема на експресивния речник на 26 деца на 30-месечна възраст по данни от инструмента ВЕРБА-2, представен накратко по-долу.



Фиг. 1. Разпределение на обема на експресивния речник на 26 деца, усвояващи българския език на 30-месечна възраст, измерен през инструмента ВЕРБА-2.

При наличието на такива огромни индивидуални различия не е тривиално да се установи какво всъщност е характерно за типичното езиково развитие в ранна възраст. У нас оценката на езиковото развитие се среща с допълнителни затруднения поради недостига на инструменти, доказали своята надеждност и валидност на оценката. В този контекст в бъдеще има широко поле за изява на млади специалисти, които да посрещнат предизвикателството за разработването им. От друга страна това ще изисква организацията на целенасочено обучение на специалисти в прилагането на разработените инструменти в по-широк мащаб. Наред с това идва друга важна тема за обсъждане, а именно какви са възможностите у нас оценката на езиковото развитие на децата да стане елемент от обичайната практика на педиатри и други специалисти? Вторият съществен проблем е – след като се разработят добри качествени инструменти и се приложат в практиката за оценка, какви ще са механизмите за отклик на средата на потребностите на деца, които имат нетипично или забавено развитие на езиковите умения, тоест след оценката какво и как трябва да се случи така че да бъдат подпомогнати тези деца.

Отвъд конкретната ситуация у нас е добре да се посочат някои основни принципи и проблеми на оценката. Първият особено важен принцип е, че оценката би трябвало да се провежда въз основа не на един-единствен метод или инструмент, а да бъде широко-обхватна и многостранна и затова се препоръчва триангулация на методите, което означава да се търси информация за едно и също явление, ниво на развитие на детето и т.н. от поне три източника или множество източници и да се търси какво е сходството на получената информация и къде има разминаване, изискващо допълнителни усилия и последваща оценка.

На второ място, оценката на речниковия обем трябва да включва не само уменията за продукция на думи, но и за разбирането им. Това е важно, защото в по-ранните етапи децата разбират многократно повече, отколкото казват. Тази асиметрия продължава всъщност през целия жизнен път, но тя е особено характерна за ранните години. При това, именно степента, в която има разминаване между разбиране и продукция, понякога е сигнал за нетипично развитие. Изборът на подходящи методи и инструменти за оценка зависи в голяма степен и от възрастта на детето, неговия моноезичен или двуезичен статус и много други социо-демографски показатели. Не на последно място, проблеми могат да възникнат и при липсата на добра подготовка на специалиста, прилагащ инструментите в практиката и в идеалния случай би следвало в нея да участват различни специалисти – от педиатри и психолози до логопеди, учители и др.

Основните методологии за оценка с така наречената *триангулация* включват три основни техники. Първата е чрез набирането и анализ на речеви извадки, които представляват регистрирано и записано наблюдение на речта при общуване на дете в естествена среда. Получените речеви извадки се транскрибират и подлагат на анализ за граматична сложност, дължина на изказа, лексикално богатство и така нататък. Тази методология често се използва в клиничната практика на някои страни, но у нас тя не е разработена. За да се приложи подобен метод у нас, е необходимо не само разработването му, което е нелека задача, но и определена експертиза от страна на специалистите и достигането до обем от данни, които позволяват създаването на определени норми и стандарти.

Втората част от методологията се основава върху тестове, представляващи стандартизирани методики с нормативни показатели, а такива у нас има недостатъчно. Третата методика са така наречените *родителски доклади* или информация за развитието на детето, подадена от родителя. Тя обикновено се получава през инструменти под формата на въпросници, в които родителите в чеклист формат отбелязват с „да“ или „не“ дали детето произвежда или разбира дадена дума или тип фрази, дали съчетава думи в изказа и така нататък.

В идеалния случай именно тази тройка от методологии би трябвало да се приложи при оценката на езиково развитие. Проблем обаче е първо, че у нас няма подобни тестове за езиково развитие, а второ и по света специализираните тестове под три-годишна възраст не са достатъчно надеждни и валидни поради огромните индивидуални различия в развитието на децата. Същевременно те са много трудоемки и изискват сериозни ресурси за разработване, както и за прилагането им понякога. Те изискват целенасочено обучени специалисти. В тази ранна детска възраст е важно доколко успешно може да се проведе оценката, което зависи много и готовността на детето да участва във взаимодействие с експерта, който прилага теста, в обстановката, в която тя се извършва.

У нас от години се разработват различни инструменти за оценка на езиковото развитие. През 2013 година бях част от колектива, който създаде скрининг-теста за тригодишни деца, прилаган широко в мрежата на детските градини у нас [10] като автор на езиковата субскала на скрининг-теста, а от 2012 година работя по българската адаптация на най-реномирания и известен инструмент с родителски доклади – въпросниците за родители за комуникативно детско развитие на Мак Артър Бейтс [9]. В българския си вариант тези инструменти се наричат ВЕРБА (Въпросник за езиково развитие – българска адаптация [6, 7, 8]).

В разработки на инструменти за оценка на езиковото развитие участват и други специалисти, но все още не разполагаме с ясно очертани норми за различните възрасти, особено под 3 години. Може би най-масово прилаган е скрининг-тестът за тригодишни деца, който обаче няма отделни норми за езиковата субскала, а има само общи показатели за развитие по петте области общо. За този скрининг-тест ще споделя само, че включих в езиковата субскала компоненти от трите основни области: активен речник или експресивна реч и назоваване, пасивен речник или иначе наричана рецептивна реч или разпознаване на значението на думи и една трета част за граматични умения.

Резултатите от проведените анализи показват някои основни предиктори за езиковото ниво на развитие на тригодишните деца у нас. Важен предиктор е образованието на майката. Децата на майки със средно и висше образование имат категорично по-високи резултати от тези с по-ниско образование. Вторият предиктор е социо-икономическият статус на средата на детето, измерен през доходите на семейството, които се отразяват върху развитието на детето.

Децата, растящи в семейна среда с ниски доходи – под 600 лв. и особено под 300 лв. месечно, са със значително по-ниски показатели на развитие от останалите. Влияние оказва и типът населено място – най-засегнати са децата от малките населени места като селца или малки градове. Съществено значение има и езиковият статус на детето, особено във взаимодействие с типа населено място – двуезичните деца от малките населени места имат по-ниски стойности на езиково усвояване, а двуезичните деца от големите населени места са с по-високи стойности на езиково усвояване от останалите.

ВЕРБА – Въпросник за езиково развитие – българска адаптация

Ще представя накратко един друг особено полезен и използван инструмент, за който вече има разработена българска версия. Това са въпросниците за родители ВЕРБА, споменати по-горе [6, 7, 8].

ВЕРБА-1 за деца на възраст от 8 до 16 месеца („Думи и жестове“) има следната структура. Първа част („Първите думи“) съдържа „Първи признаци на разбиране“, „Изрази“, „Проговаряне“ и най-дългия раздел „Речников запас (кои думи знае детето)“, в който се дава информация за пасивния и активен речников запас от 418 думи в 19 категории думи. Родителите посочват за всяка дума дали детето я разбира, разбира и казва (независимо от точността на изговаряне), или не разбира и не казва. Втората част „Действия и жестове” проследява развитието на жестовете, игрите и обичайните дейности, действията с

предмети, играта на родител, подражание на други действия на възрастните, символна игра (предмети за заместване науж).

ВЕРБА-2 за деца на възраст от 16 до 30 месеца („Думи и изречения“) е съставен от две части: „Детските думи“ и „Изречения и граматика“. Първата част „Детските думи“ съдържа информация за активния речников запас на детето, тоест думите, които детето казва, и раздел за това как децата използват думите. Родителите отговарят за всяка от 638 думи в 22 смислови категории дали детето я казва, макар и по детски, свой начин, а не непременно според зрялото произношение на възрастния говорител на български език. Чрез въпросите за това „Как децата използват думите“ се оценява дали те често, понякога или все още не говорят за неща, хора и случки в миналото или бъдещето или за такива, които са отсъстващи от комуникативната ситуация. Втората част „Изречения и граматика“ е насочена към развитието на граматиката. В нея се съдържа информация за употребата на граматични морфеми (окончания на думи според граматичните категории род, число, време, също рано усвоявани предлози) и дължината на изказа, измервана чрез информация от родителя за трите най-дълги изречения на детето. Накрая следват две специфични части за оценка на нивото на граматична сложност. При първата „Сложност 1“ родителят сравнява изразите във всяка една от 43 двойки фрази и посочва онзи израз, който най-много прилича на начина, по който говори детето в момента. При втората част „Сложност 2“ се намират четири *айтема* (проби), всеки с по три варианта на изказ, измежду които отново родителят избира изказа, който най-много прилича на казваното от детето.

Понастоящем се събират данни с въпросника за деца от 8 до 16 месеца ВЕРБА-1, а с въпросника за деца от 16 до 30 месеца вече има събрани данни за няколкостотин деца и има готовност да се пристъпи към стандартизация с достатъчно голяма извадка. Разработен е и кратък вариант за по-големите. Извършените дотук анализ с ВЕРБА-2 потвърждават, че основен предиктор от социо-демографските фактори у нас е нивото на образование на майката. За разлика от изследвания за други езици и култури [9, 11], влиянието на пола на децата, усвояващи българския език, не се оказа съществено, а поредността на раждане на детето в семейството няма принос като предиктор [7, 8].

Предиктори за езиково развитие в изследвания в други страни

Кои са често срещаните предиктори в изследвания извън България? Те се оформят в три основни групи – фактори в семейството, пол на детето и речта

на детето, измерена в по-ранен етап. Социо-икономическият статус оказва влияние върху нивото на речеви умения през богатството и сложността на езиковите стимули и среда [12, 13]. Неговото влияние е опосредствано чрез езиковата „храна“ и средата на израстване, до която имат достъп децата, оттам и върху ранните умения и впоследствие върху нивата в по-късните периоди.

При анализа на детска реч се изследва обикновено обем на експресивна реч, на рецептивна реч и особено внимание се обръща на късно проговорилите деца, дали и доколко те могат да компенсират своите по-ниски нива в един по-късен етап. Тук заслужава да се спомене един от множеството анализи от последните години [14], който предлага мета-анализ на множество лонгитюдни изследвания (с интервали от 5 до 28 месеца) на деца на възраст между 18 и 28 месеца. След прилагане на критерии за подбор на публикациите и изследванията, в мета-анализа остават 23 публикации за 20 извадки с общо 2,134 деца. Открояват се две групи фактори или предиктори. В първата група се намират характеристики на речта на детето в по-ранен етап. Рецептивната реч, тоест разбирането на думи, има най-голямо значение – тя отчита 12% от дисперсията. Макар и в по-малка степен се открояват също така и някои социо-демографски фактори. При този анализ полът на детето всъщност няма приносно значение, както и фамилната история по отношение на нарушения. От социоикиномическите фактори зависи само около 1% от дисперсията в нивото на езиково развитие в този ранен етап.

Заключение

Накрая следва отново да подчертаем значението на оценката в ранна детска възраст, както и необходимостта от разработване на инструменти за оценка на езиковото развитие на български език, повишаване на квалификацията на специалисти за прилагане на методи на оценка в практиката. Само така ще стане възможно да се премине към създаването и успешното прилагане на програми за интервенция и обучение на родители, които да подпомогнат детското езиково развитие. Необходими са системни и многостранни изследвания на езиковото развитие у нас, за да може те да послужат за основа на обосновани стратегии и държавни политики в бъдеще.

Библиография

1. Clegg, J., Hollis, C., Mawhood, L., & Rutter, M. (2005). Developmental language disorders– a follow-up in later adult life. Cognitive, language and psychosocial outcomes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(2), 128-149.
2. McCormack, J., Harrison, L. J., McLeod, S., & McAllister, L. (2011). A nationally representative study of the association between communication impairment at 4–5 years and children's life activities at 7–9 years. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 54, 1328-1348.
3. Lekhal, R., Zachrisson, H. D., Wang, M. V., Schjølberg, S., & von Soest, T. (2011). Does universally accessible child care protect children from late talking? Results from a Norwegian population-based prospective study. *Early Child Development and Care*, 181(8), 1007-1019.
4. Harrison, L. J., & McLeod, S. (2010). Risk and protective factors associated with speech and language impairment in a nationally representative sample of 4-to 5-year-old children. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 53(2), 508-529.
5. Aram, D. M., & Hall, N. E. (1989). Longitudinal follow-up of children with preschool communication disorders: Treatment implications. *School Psychology Review*, 18(4), 487-501.
6. Andonova, E. (2015). Parental report evidence for toddlers' grammar and vocabulary in Bulgarian. *First Language*, 35(2), 126-136.
7. Андонова, Е. (2022). *Ранно езиково развитие. Лексика*. София: Издателство на Нов български университет.
8. Андонова, Е. (под печат). *Ранно езиково развитие. Граматика*. София: Издателство на Нов български университет.
9. Fenson, L., Dale, P. S., Reznick, J. S., Bates, E., Thal, D. J., Pethick, S. J., Tomasello, M., Mervis, C.B., & Stiles, J. (1994). Variability in early communicative development. *Monographs of the society for research in child development,* 59 (5, serial no. 242).
10. Атанасова-Трифонова, М., Атанасов, Д., Пенева, Л., Андонова, Е., Мутафчиева, М., & Колчева, Н. (2014). *Скрининг тест за тригодишни деца /Ръководство/*. София: Булвест Принт.
11. Eriksson, M., Marschik, P. B., Tulviste, T., Almgren, M., Pérez Pereira, M., Wehberg, S., Marjanovič-Umek, L., Gayraud, F., Kovacevic, M., & Gallego, C. (2012). Differences between girls and boys in emerging language skills: Evidence from 10 language communities. *British journal of developmental psychology,* 30(2), 326-343.
12. Hart, B., & Risley, T. R. (1995). *Meaningful differences in the everyday experience of young American children*. Paul H Brookes Publishing.
13. Hoff E. (2013). Interpreting the early language trajectories of children from low-SES and language minority homes: implications for closing achievement gaps. *Developmental Psychology*. 49(1), 4–14.
14. Fisher, E. L. (2017). A systematic review and meta-analysis of predictors of expressive-language outcomes among late talkers. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 60(10), 2935-2948.

Начални данни за приложение на теста за развитие на петгодишна възраст NDT 5 в клинични условия

Елена Тимова, Иван Иванов, Ралица Йорданова-Козарева, Катерина Габерова, Мария Кацарова

Въведение

Скрининговото изследване има за цел да установи увеличен риск или суспектни данни за заболяване. То има ключово значение в случаите, когато стандартното клинично изследване не насочва към подобно заболяване. При липса на скрининг за нарушения в нервно-психическото развитие (НПР) само 20 до 50% от случаите с такива нарушения се установяват преди начало на посещение на детска градина или училище (1, 2). Навременната терапевтична интервенция намалява тежестта и негативния ефект на нарушенията в НПР и подобрява перспективите пред засегнатите деца (3).

Тестът за НПР на петгодишна възраст (NDT5) е създаден специално за нашата страна, като се базира на резултатите на 434 случайно подбрани български деца. Предназначен е за откриване на суспектни нарушения в НПР при деца на петгодишна възраст (4). Той може да се прилага и при по-малки деца за доказване на нормално НПР, както и при по-възрастни деца за подкрепа на подозирано изоставане в НПР. Тестът е изграден въз основа на съвременните концепции за НПР и предоставя точкова оценка като цяло и по области. Пълният тест се състои от 89 показателя, разпределени в 12 области, а краткия – от 40 показателя в 5 области – двигателно (координационно) развитие, речево развитие, артикулация, невербален интелект и поведение. С оглед скрининговия характер, целящ минимизиране на фалшиво-отрицателни резултати, праговата стойност, над която резултатът се приема за абнормен, е X+1SD от резултатите за всеки показател на изследваните деца (4).

Въпреки добития опит с използване на NDT5 все още няма анализ на резултатите от неговото приложение в клиничната практика.

Целта на настоящото проучване е да предостави начални данни за ползата и предизвикателствата при приложението на NDT5 в клиничната практика.

Материал и методи

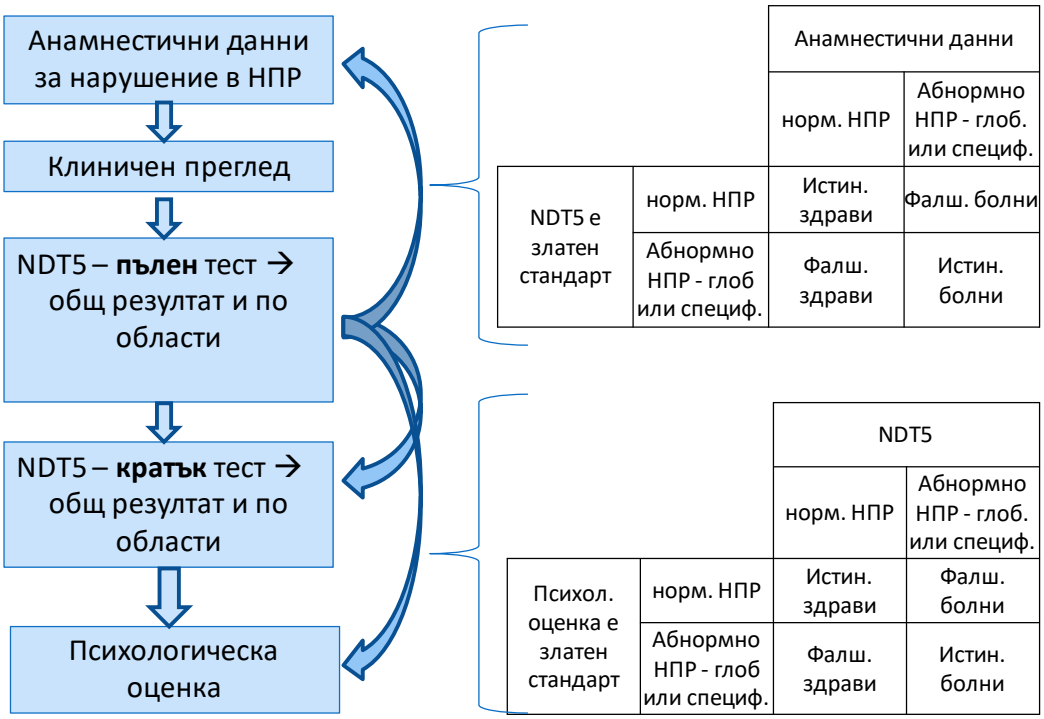
Включени са 32 деца (23 момчета и 9 момичета) с общо 35 изследвания с NDT5 (три деца имат по две изследвания), проведени от октомври 2019 до март 2021 г. в МЦ „Юник“ и в Клиника педиатрия на УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив. Средната възраст по време на изследването е 5 г. 7 мес., като при 7 изследвания по повод изоставане в НПР децата са над 5-годишна възраст, а при други 3, които са тествани за отхвърляне на изоставане в НПР, изследването е на възраст 4 г. 10 – 11 мес. При всички деца са попълнени структурирани анамнеза и неврологичен статус от детски невролог (ИИ, РЙ, КГ). Осем деца с абнормен резултат от NDT5 имат оценка от психолог (ЕТ). Всички родители дадоха съгласие за провеждането на изследването.

По анамнестични данни поводът за изследването е нарушения в експресивната реч – при 17 деца, в рецептивната реч – 5 деца, дефицит на внимание с хиперактивност – 10, разстройство от аутистичния спектър (РАС) – 9, несръчност – 4, артикулационно нарушение – 7, и глобално изоставане в НПР – 2 деца, като някои имаха данни за повече от едно нарушение. Други 8 деца бяха изследвани в рамките на контролен преглед по повод добре контролирана епилепсия без да имат анамнестични данни за нарушения в НПР.

Изследването бе проведено с пълния вариант на NDT5. Оценката бе извършена чрез сумиране на точките за пълния и за краткия вариант на теста както по области, така и като краен (общ) резултат. Крайните резултати бяха определяни като абнормни, когато надхвърляха праговите стойности – 96 точки за пълния и 64 т. за краткия вариант. Резултатите от пълния вариант на NDT5 бяха съпоставени с резултатите от краткия вариант като крайна оценка и оценки по области, като област „двигателно развитие“ от краткия тест с праг 15 т. бе сравнена с всяка една от областите „груби двигателни умения“ с праг 11 т., „фини двигателни умения“ (9 т.), „координация“ (21 т.), „неволеви движения“ (1 т.), „централен двигателен неврон“ (14 т.); област „артикулация“ от краткия тест с праг 21 т. бе сравнена със същата област на пълния тест (23 т.); област „речево развитие“ на краткия тест (21 т.) – със същата област в пълния тест (21 т.); област „невербален интелект“ (18 т.) – с област „перцепция и невербален интелект“ (20 т.) от пълния тест; област „поведение“ от краткия тест (5 т.) – с области „внимание“ (3 т.) и „поведение“ (8 т.) от пълния тест.

При психологическото изследване бяха използвани следните методики: **Скалата за интелигентност на Уекслер за деца (Wechsler Intelligence Scale for Children)** при деца над 6 г. в., Профил на развитие – 3 **(Developmental Profile-3)** при деца под 6 г. в., Диагностична схема за наблюдение при аутизъм (Autism Diagnostic Observation Schedule).

Изследвано бе и съвпадението на резултата от пълния тест, подкрепен от клиничното изследване, с анамнестичните данни, както и с резултата от психологическата оценка (фиг. 1).



Фиг. 1. Методика и съпоставки на резултати в проучването.

Резултати

Изпълнимост на теста

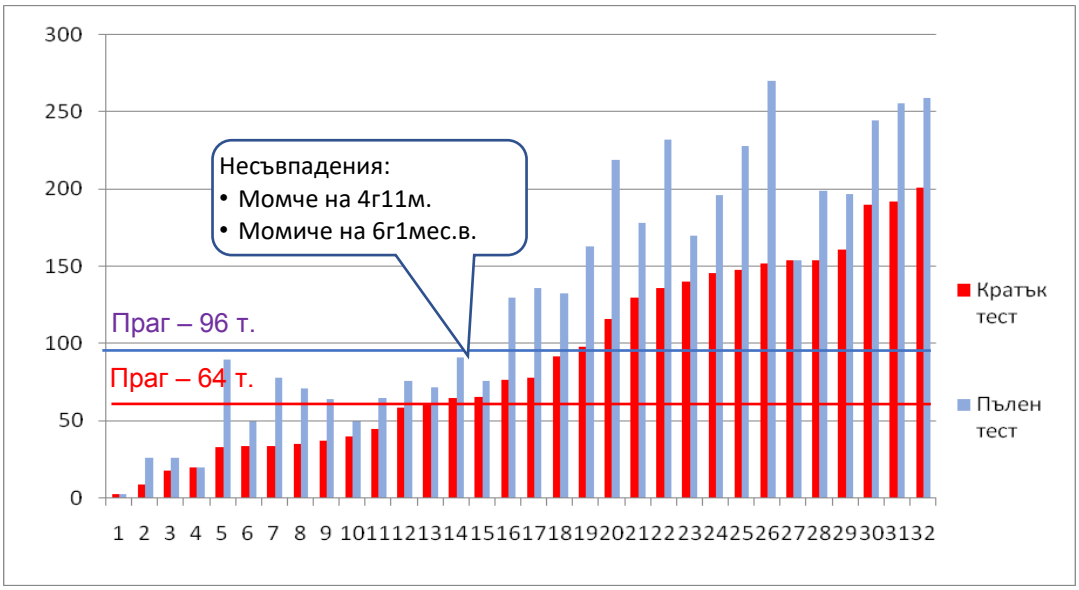
При 33 (94%) от 35 изследвания NDT5 бе приложен цялостно. Не бе изпълнен изцяло само от две деца с РАС на 5 г. 4 мес. в. и 5 г. 10 мес., като второто бе изследвано повторно на 7 г. в. и показа абнормен резултат – 219 т. При едно дете липсваха резултатите от краткия тест, поради което то отпадна от анализа.

Резултати от теста и сравнение между пълен и кратък вариант

Абнормни крайни резултати бяха получени при 17 (53%) от 32 изследвания с пълния тест и при 19 (59%) от 32 изследвания с краткия тест (фиг. 2).

Съвпадението на крайните резултати, представени дихотомно като нормални или абнормни, бе налично при 30 (94%) от 32 изследвания.

Несъвпадение бе установено само при 2 изследвания, при които абнормни резултати бяха получени само за съкратения тест (66 т. за съкратения и 76 т. за пълния тест при едното дете, и 65 и 91 т. съответно при второ дете) (фиг. 2).



Фиг. 2. Резултати от пълния и краткия тест за всяко изследване.

Съвпадението по области между пълния и краткия тест е представено на табл. 2. При пет деца бяха установени абнормни резултати само в пълния тест в областите на двигателното развитие (фини двигателни умения – съответно 17 и 18 т. при 2 деца, груби двигателни умения – 17 т. при дете, груби двигателни умения и координация – съответно 21 и 18 т. при едно дете, и 12 и 25 т. при второ дете), докато резултатите за двигателно развитие в краткия тест при тези пет деца бяха нормални – от 6 до 13 т. Едно дете получи абнормен резултат за невербален интелект само в краткия тест (25 т.) при резултат в границите на нормата (19 т.) в пълния тест за област „перцепция и невербален интелект“ и добавени още 6 т. от показателя „изрязване на кръг“, който се включва в област „невербален интелект“ на краткия тест.

Табл. 2. Съответствие на резултатите между пълен и кратък тест по области

Области на НПР	Съвпадение	Абнормност само в пълен тест	Абнормност само в кратък тест
Двигателно развитие	27	5	0
Речево развитие	32	0	0
Артикулация	32	0	0
Невербален интелект	31	0	1
Поведение	32	0	0

Диагностицирани нарушения в НПР чрез клиничен преглед и NDT5

На база на клиничното изследване от детски невролог и резултата от NDT5 при 31 от изследваните 33 деца бяха установени поне едно нарушение в НПР: нарушения в двигателното развитие (координацията) – 26 деца, в експресивната реч – 20, в рецептивната и експресивна реч – 20, интелектуален дефицит – 15, артикулационни нарушения – 15, дефицит на внимание и хиперактивност – 14, РАС – 3, други нарушения при 5 деца – 2 с хипакузис, 1 с тикове, 1 със стереотипии, 1 с агресивно поведение.

Съответствие на анамнестичните данни с резултата от NDT5 и клиничното изследване

Резултатите са представени на табл. 3.

Едно от децата с РАС имаше абнормен резултат от NDT5 за показателите „ехолалия“, „избягване на зрителен контакт“ и „стереотипии“, а второ дете с РАС бе с клинични прояви на с-м на Аспергер при нормален резултат от NDT5. И двете бяха класифицирани като истински болни в табл. 3. Третото дете с РАС бе предварително диагностицирано с РАС и интелектуален дефицит на 5 г. в. При първия преглед на 5 г. 7 мес. в. то изпълни само малка част от показателите, които не бяха последващо анализирани, а при втория преглед на 7 г. 4 мес. в. имаше абнормен резултат в повечето области на NDT5 и резултат 219 т., но без абнормост в посочените по-горе три показателя за РАС, поради което то бе класифицирано като фалшиво положително по отношение РАС в табл. 3.

В групата „Други нарушения“ в табл. 3 при две деца, насочени за консултация по повод речево изоставане или дефицит на внимание и хиперактивност, бе установен намален слух и те са класифицирани като фалшиво здрави.

От осемте деца, изследвани с NDT5 на контролен преглед по повод епилепсия при 7 бяха установени поне едно нарушение: в двигателното (координационното) развитие при 4 деца, в експресивната реч – при 4, в рецептивната и експресивна реч – 1, артикулационни нарушения – 2, дефицит на внимание и хиперактивност – 3. Всичките 7 деца бяха класифицирани като фалшиво здрави в табл. 3.

Съпоставяне на резултата от NDT5 и клиничното изследване с психологическата оценка

Осем деца с абнормен краен резултат от NDT5 бяха подложени на задълбочена оценка от психолог. Резултатите са представени на табл. 4.

Табл. 3. Съпоставянето на анамнестичните данни за нарушение в НПР с резултата от NDT5 и клиничното неврологично изследване

Нарушения в НПР	Истин. здрави	Фалш. болни	Фалш. здрави	Истин. болни	Общо
Поне 1 нарушение	2	0	7	23	32
Наруш. в двигателното (координ.) разв.	7	1	19	5	32
Нарушение в експресивната реч	10	2	5	14	31*
Наруш. в рецептивната и експесивнареч	28	1	2	0	31*
Интелектуален дефицит	17	0	11	3	31*
Артикулационно нарушение	16	1	4	10	31*
Дефицит на внимание/хиперактивност	16	2	7	7	32
Р-во от аутистичния спектър	24	4	2	2	32
Други нарушения	26	1	2	3	32

*Без оценки за съответните нарушения при едно дете поради липса на разбиране на български език.

Табл. 4. Съпоставянето на резултата от NDT5 и клиничното неврологично изследване с психологическата оценка

Нарушения в НПР	Ист. здрави	Фалш. болни	Фалш. здрави	Ист. болни
Поне 1 нарушение	0	0	0	8
Наруш. в двигателното (координ.) разв.	0	1	0	7
Нарушение в експресивната реч	2	0	1	5
Наруш. в рецептивната и експесивна реч	5	0	3	0
Интелектуален дефицит	3	1	0	4
Артикулационно нарушение	5	0	0	3
Дефицит на внимание/ хиперактивност	0	0	1	7
Р-во от аутистичния спектър	6	0	2	0

Обсъждане

NDT5 е създаден за прецизно изследване на деца в тясна възрастова група с оглед важността на ранна диагностика на множеството нарушения в НПР, които са определящи за бъдещата училищна успеваемост, социализация и реализация в обществото (1, 3). Високата честота (над 10%) на нарушения в НПР и предимно слабата им клинична изразеност налагат приложението на скринингов инструмент за тяхната суспекция и насочване за диагностична оценка (1, 2). NDT5 се основава на обективна оценка, което го прави по-надежден от родителските въпросници (4). В сравнение с скрининговите инструменти с големи възрастови диапазони, напр. от 0 до 6 г. в. при DDST-2 (5), броят тестови показатели при NDT5 е в пъти по-голям. Тези предимства на

NDT5 са заложени в неговата конструкция и те заедно с ниския праг за абнормност и съвременните тестови показатели, селектирани и групирани на база на прецизна методология и анализ, са предпоставка за висока надеждност като скринингов инструмент.

NDT5 се доказва като изпълним тест, след като 33 от 35 деца успяха да го завършат. Проблем с изпълнението на теста може да се очаква при деца с РАС и/или интелектуален дефицит, както е при двете незавършили теста деца в настоящото проучване. Самата невъзможност или нежелание за изпълнение на теста могат се приемат като данни, насочващи към интелектуален дефицит или РАС. Невъзможната речева комуникация с изследваното дете също може да затрудни изпълнението на речевите задачи и налага превеждане на теста на съответния език.

Кратката версия на NDT5 бе създадена, за да съкрати времето на изследване наполовина и да обобщи резултатите в съвременни области на НПР (4). Настоящото проучване показва много висока честота на съвпадение (при 30 от 32 изследвания) на крайните резултати от пълния и краткия тест. Несъвпадението при двете изследвания се дължи слабата изразеност на нарушението в НПР, което води до слабо абнормни резултати от краткия тест и близки до прага за абнормност резултати от пълния тест. Въпреки несъвпадението, краткият вариант NDT5 запазва скрининговия си характер и не пропуска тези случаи, а ги насочва за диагностична оценка.

Сравнението между краткия и пълния тест по области показва също много добро съвпадение на резултатите. Като предимство на краткия тест може да посочи по-балансираното представяне на отделните области с намаляване относителната тежест на двигателните показатели в сравнение с пълния тест, и създаване на областта на невербален интелект.

Ключовата роля на скрининга за идентифициране на неподозирани нарушения в НПР се доказва при сравнението му с анамнестичните данни за нарушения в НПР. Една трета от случаите с риск от интелектуален дефицит са установени само благодарение на NDT5. Същото се отнася и за една шеста от случаите с нарушение в експресивната реч, над половината от случаите с нарушение в двигателното развитие, една пета от децата с дефицит на внимание и хиперактивност. Повечето от тези деца са насочени за изследване по отношение едно нарушение в НПР, а NDT5 показва засягане и на други области. Ролята на скрининга за идентификация на НПР се доказва и при диагнозата на намален слух при деца с речеви или поведенчески проблеми, както и при установяването на поне едно нарушение у считаните за здрави 7 от общо 8 деца с епилепсия.

Сравнението на резултатите от NDT5 и неврологичното изследване с психологическата оценка показа също добро съвпадение в малката група болни деца. Все пак, може да се предположи по-ниска чувствителност на NDT5 към изоставане в рецептивната реч, както и към РАС, когато е леко изразен или съчетан с интелектуален дефицит, поради което е уместно допълването му с речеви тестови елементи, както и използването на специфични скринингови инструменти за РАС.

Недостатък на настоящото проучване е малкият брой изследвани деца, поради което не могат да са правят значими количествени изводи. Въпреки това, то дава представа за приложимостта на NDT5 и насоки за бъдещи по-мащабни проучвания.

Изводи

Приложението на NDT5 върху малка група пациенти в неврологичната клинична практика предоставя данни, насочващи към следните изводи:

- NDT5 е приложим при мнозинството петгодишни деца.
- При около половината от изследваните в неврологичната практика случаи се откриват абнормни резултати, насочващи към нарушение в НПР.
- Краткият вариант на NDT5 е надежден инструмент, тъй като е налице е висока степен на съвпадение с резултатите от пълния тест като цяло и по области.
- Благодарение на скрининга с NDT5 при голяма част от смятаните за здрави деца се откриват нарушения в НПР, а при тези с едно нарушение се установяват и други. Това доказва необходимостта от масово приложение на теста.
- Резултатите от NDT5 най-често се потвърждават от психологическото изследване. Възможна е известна хиподиагностика на нарушения в рецептивната реч, което изисква добавяне на речеви тестови елементи, както и хиподиагностика на РАС, когато е леко изразен или съчетан с интелектуален дефицит, поради което за тези случаи трябва да се прилагат специфични за РАС скринингови тестове.

Литература

1. Lipkin PH, Macias MM, AAP Council on Children with Disabilities, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. Promoting optimal development: identifying infants and young children with developmental disorders through developmental surveillance and screening. Pediatrics. 2020;145(1):e20193449
2. Ages and Stages Questionnaire. Available at: https://agesandstages.com/. Last accessed on 21.07.2022. Multiple screens
3. Duncan GJ, Magnuson K. Investing in Preschool Programs. JEconPerspect. 2013, Spring;27(2):109-132.
4. Йорданова Р, Иванов И. Тест за нервно-психическо развитие на петгодишни деца (NDT5). Методично ръководство. МУ-Пловдив, 2019. Достъпен на: https://nimu.muplovdiv.bg/nimu_root/wp-content/uploads/2021/03/Тест-за-НПР-на-5г.в.-NDT5.pdf
5. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, et al. The DENVER II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. Pediatrics. 1992;89:91–97.

Ранна диагноза на епилепсията – видове епилептични пристъпи и разграничаване от неепилептичните пароксизми в кърмаческа и ранна детска възраст

Ралица Йорданова-Козарева, Иван Иванов

Въведение

Епилепсията е сред най-честите неврологични заболявания в детска възраст. Честотата ѝ варира от 33.3 до 82/100 000 (1), като тя е най-висока в първите години от живота и намалява в юношеска възраст (2).

Съвременното определение на епилепсията е „мозъчно заболяване, характеризиращо се с трайно предразположение за генериране на епилептични пристъпи и с невробиологични, когнитивни, психологични и социални последствия от това състояние“ (3).

За епилепсия се приемат болестни състояния, отговарящи на някое от следните условия:

- Поне 2 непровокирани (или провокирани) пристъпа, наблюдавани през период по-голям от 24 часа.
- Един непровокиран (или провокиран) пристъп и наличие на фактори, които определят по-голяма (над 60%) вероятност за последващи пристъпи, т.е. подобна на тази след 2 непровокирани пристъпа (напр., пристъп 30 дни след мозъчен инсулт или пристъп при установени мозъчни структурни абнормности и епилептиформена ЕЕГ).
- Диагноза епилептичен синдром (напр., роландова епилепсия, синдром на Landau-Kleffner, епилептична енцефалопатия с продължителни комплекси пика-бавна вълна по време на сън) (3).

Необходимостта от своевременната, ранна диагноза на епилепсията се обосновава със следното: отнася се за хронично мозъчно заболяване с трайно предразположение за генериране на епилептични пристъпи; засяга 2 до 5% от децата (по-висока честота поради по-ниския гърчов праг при тях); своевременното начало на лечението подобрява прогнозата; при епилептичните енцефалопатии епилептиформената активност води до забавяне в развитието или регрес (3).

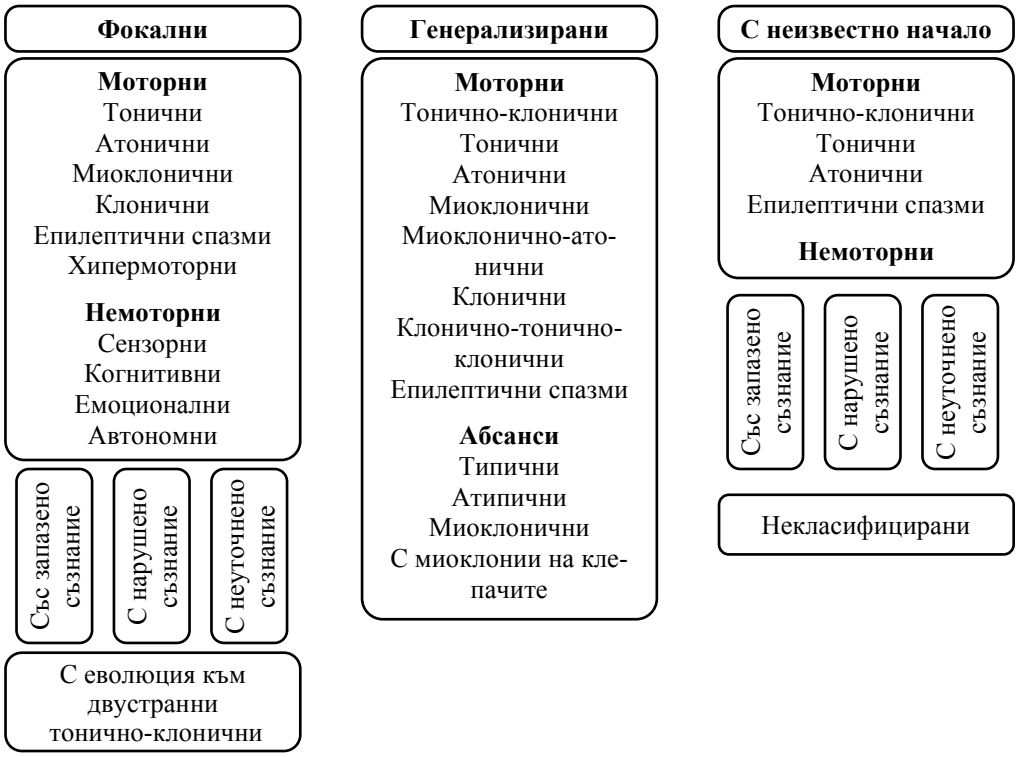
Първият етап на диагностичния процес изисква характеризиране на пристъпа и разграничаване на епилептични от неепилептични пристъпи (3), което в различните възрастови групи нерядко е предизвикателство. В около 25% от

случаите поставената първоначално диагноза *„Първи епилептичен пристъп“* е погрешна (4). За избягването на диагностични грешки е необходимо добро познаване на различните видове епилептични и неепилептични пристъпи и пароксизми.

Епилептични пристъпи

Те представляват епизоди от внезапно настъпващо количествено и/или качествено нарушение в съзнанието, сензорните, двигателните, автономни и психични функции. Епилептичните пристъпи са израз на хиперсинхронни разряди на коровите неврони, чиято клинична изява зависи от локализацията на разрядите в мозъчната кора и разпространението им в мозъка (3).

Според последната класификация от 2017 година на Международната лига срещу епилепсията (ILAE), епилептичните пристъпи се класифицират като фокални, генерализирани и с неизвестно начало (фиг. 1) (5).



Фигура 1. Класификация на епилептичните пристъпи (3, 5)

Фокални епилептични пристъпи

Те пристъпи произхождат от коровите невронни мрежи, по-рядко от подкоровите, остават локализирани в едната хемисфера и клинично се изявяват с или без промяна на съзнанието.

• *Без увреда на съзнанието.* Разграничават се моторни, сензорни, автономни, верзивни (с обръщане на главата и/или погледа) и психични. Те са краткотрайни и могат да прогресират във фокални с увреда на съзнанието или двустранни тонично-клонични.

• *С увреда на съзнанието.* Налице е промяна в съзнанието, изразяващо се в спиране на движенията, автоматизми и постиктална обърканост. В случаите с фокус в мезиотемпоралните области се наблюдават ороалиментарни автоматизми (преглъщане, мляскане), други автоматизми (напр. стереотипии с ръце), дистонни феномени и постиктална обърканост. При фокус от фронталния дял са характерни изразени двигателни автоматизми като „каране на колело“ и др., и бързо възстановяване след пристъпите. Фокалните епилептични пристъпи също могат да прогресират към двустранни тонично-клонични (3). Необходимо е да се подчертае, че при фокалните епилептични пристъпи пристъпната семиотика съответства на функцията на съответния лоб.

Фокални моторни пристъпи

При тях се наблюдава двигателна активност в резултат на намалена или повишена контракция на мускул или мускулни групи и се характеризират с разнообразна клинична изява, както следва:

Клонични пристъпи – продължителни повтарящи се ритмични потрепвания, с възможно ангажиране на дисталната част на крайника, целия крайник или едната страна на тялото. Разпространението на пристъпа с постепенно обхващане на частите от тялото съответно на представителството им в първичната моторна кора (т.нар. хомункулус) се определя като *„Джаксънов марш“*.

Тонични пристъпи – отнася се за повишен мускулен тонус, продължаващ няколко секунди до минути.

Миоклонични пристъпи – кратки, асиметрични трепкания и движения с продължителност под 1 секунда. Понякога се групират в рамките на няколко минути и еволюират в клонични пристъпи.

Епилептични спазми. Наблюдава се внезапна едностранна флексия, екстензия или съчетание на флексия и екстензия на проксималните и трункусните мускули с продължителност около 1 – 2 секунди. Обикновено се изявяват в серии.

Атонинин пристъпи. Представлява за внезапна загуба на мускулен тонус без видимо предшестващо миоклонично или тонично съкращение на

мускулатурата на главата, торса, челюстта или крайника, обикновено с продължителност над 500 милисекунди, но под 2 секунди.

Хиперкинетични пристъпи. Характеризират се с включване най-често на проксималните мускулни на крайниците и аксиалната мускулатура с голяма амплитуда. Поради това те се определят като *„въртене на таза“, „подскачане“, „люлеещи движения“* и други масивни движения на тялото.

Верзионни моторни пристъпи. Те се продължително спрегнато отклонение настрани на очите, главата и/или тялото.

Автоматизми. Изразяват се в координирана стереотипна безсмислена неволева двигателна активност. Най-често се наблюдават при фокалните пристъпи с нарушено съзнание, но могат да се изявят и по време на пристъп със запазено съзнание.

- *Орофациални* – свиване на устни, дъвчене, преглъщане, примигване с очи.
- *Мануални* – едностранно или двустранно опипване, потупване, манипулиране с ръце.
- *Педални* – едностранни или двустранни движения на стъпалата или краката. Те могат да включват ходене, тичане, въртене в кръг, каране на колело и други. Амплитудата на движението наподобява нормалното движение, но обикновено е по-бавно или по-бързо в сравнение с фокалните хиперкинетични пристъпи. Освен това, автоматизмите са и по-сложни и по-стереотипни.
- *Персеверативни* – движението представлява необичайно продължение на предхождащото пристъпа движение.
- *Вокални* – единични или повтарящи се звуци като писъци или мрънкане.
- *Вербални* – единични или повтарящи се думи, фрази или кратки изречения.
- *Сексуални* – сексуално поведение.
- *Други* – автоматизмите могат да включват кимане с глава, събличане и редица други автоматизирани движения.

Моторни пристъпи с негативен миоклонус. Налице е внезапно нарушение на нормална тонична мускулна активност с продължителност под 500 ms без видима предхождаща миоклония. По-кратки са от фокалните атонични пристъпи.

Двустранни моторни пристъпи. Започва в едната хемисфера, но още в началото на пристъпа бързо се ангажират и двустранни мускулни групи. Някои фронтално дялови пристъпи имат двустранна моторна компонента в началото на пристъпа, често с асиметрична поза. Обикновено се наблюдава екстензия на

горен крайник (в лакътя), контралатерален на хемисферата, от която пристъпът започва (често със свит юмрук и флексия в китката), заедно и флексия в лакътя на срещуположния горен крайник. Този пристъп обикновено се описва като *„поза на фехтовчика“* или *„Фигурата 4“* и се дължи на активиране на суплементарната моторна кора и съседното адверзивно поле във фронталния лоб. Съзнанието по време на пристъпа може да запазено, което често е причина да се определя неправилно като неепилептичен пароксизъм.

Фокални немоторни пристъпи

Фокални сетивни пристъпи. Включват различни усещания в началото на пристъпа, но без видими (обективни) данни за пристъпно нарушение.

- ***Соматосензорни пристъпи.*** Произхождат от соматосензорната кора и се характеризират със сетивни феномени като изтръпване, мравучкане, усещане за преминаване на електрически ток, усещане за движение или желание за движение.
- ***Зрителни пристъпи.*** Произхождат от окципиталния дял и се представят с елементарни зрителни халюцинации (мигащи или трептящи светлини или цветове с различни форми), скотоми или амавроза. По-сложните зрителни халюцинации като виждане на оформени образи се класифицират като *фокални когнитивни пристъпи*.
- ***Слухови пристъпи.*** Произхождат от латералния горен темпорален лоб и се характеризират с прости слухови феномени, включващи бръмчене, звънене, барабанене или единични тонове. По-сложните слухови халюцинации като чуване на гласове се приемат за *фокални когнитични пристъпи*.
- ***Олфакторни (мирисни) пристъпи.*** Обикновено произхождат от мезиотемпоралната или орбитофронталната кора. Характеризират се с усещане на миризми, най-често неприятни.
- ***Вкусови пристъпи.*** Произхождат от париеталния оперкулум и инсулата и се представят с усещане за кисело, солено, сладко, горчиво или метален вкус.
- ***Вестибуларни пристъпи.*** Произхождат от париеталния кортекс, темпро-парието-окципиталната връзка и темпоропариеталната кора. Проявяват се със замаяност, световъртеж или чувство за въртене.
- ***Други сетивни пристъпи*** – усещане за температурни промени – топло-студено, замаяност или главоболие.

Фокални когнитивни пристъпи. Установява се наличието на променена когнитивна функция, която може да е негативен (отпадане) или положителен феномен, като например натраплива мисъл, усещанията deja vu, deja vecu, jamais vu и др.

Автономни (вегетативни) пристъпи. Още в началото на пристъпа се установява функционално нарушение на автономната нервна система, напр. коремна болка, побледняване, зачервяване, увеличена чревна перисталтика, дефекация, енуреза и др.

Емоционални пристъпи. Характеризират се с промени в емоциите и настроението по време на пристъп.

Пристъпи с поведенчески арест. Наблюдава се забавяне или спиране на двигателна активност. Спирането на двигателната активност е характерно начало на много други пристъпи. Поради това отнасянето на пристъпа към тази група е основателно, ако това нарушение е продължително и доминиращо в пристъпната семиотика.

Генерализирани епилептични пристъпи

Те също произхождат от зона на мозъчна кора, но поради много бързото разпространение по корови и подкорови невронни мрежи клиничните прояви започват едновременно двустранно, може и асиметрично, и на ЕЕГ началото на пристъпа е двустранно синхронно (3).

Видове генерализирани епилептични пристъпи:

Абсансни пристъпи

Типични абсанси. Наблюдават се под формата на кратки епизоди (под 20 сек.) на нарушено съзнание без аура и без послепристъпна обърканост, при които няма или рядко има автоматизми. Провокират се от хипервентилация или фотостимулация. Започват в детска или юношеска възраст като рядко могат да персистират и в по-късна възраст. В предучилищна и училищна възраст често се приемат за разсеяност и водят до влошена училищна успеваемост. Често остават неразпознати до появата на генерализиран тонично-клоничен пристъп. В ЕЕГ при типичните абсансни пристъпи се установяват генерализирани пароксизми от комплекси острие – бавна вълна 3 – 3,5 Hz.

Атипични абсанси. При тях, в сравнение с типичните абсанси, се наблюдава по-бавно начало и по-слабо нарушение на съзнанието. Пациентът може да продължава започната дейност по-бавно или с грешки. Съчетават се често със загуба на мускулен тонус на главата, тялото и крайниците, както и с леки миоклонични потрепвания. Атипичните абсанси са по-чести при пациенти с нарушения в НПР или интелектуален дефицит, предимно при синдром на Lennox-Gastaut. Иктална ЕЕГ е от генерализирани синхронни бавни комплекси пика – бавна 2 – 2,5 Hz.

Миоклонични абсанси. Това са редки пристъпи, най-често дневни, с продължителност 10 – 60 секунди с различно по степен засягане на съзнанието.

Характеризират се с ритмични миоклонични потрепвания на ръцете и раменете съчетано с тонична абдукция на раменете, което води до постепенно повдигане на ръцете по време на пристъпа на фона на продължаващи миоклонии. Те обикновено са двустранни, но могат да са едностранни и асиметрични. Понякога има и периорални миоклонии и ритмични потрепвания на главата и краката. Типични са епилепсията с миоклонични абсанси (синдром на Tassinari).

Абсанси с миоклонии на клепачите. Отнася се за пристъпи с (или без нарушения в съзнанието), съчетани с кратки повтарящи се ритмични бързи (6 – 7 Hz) миоклонии на клепачите и едновременно отклоняване на очните ябълки нагоре и екстензия на главата. Обикновено са многократни и краткотрайни (под 6 секунди). Провокират се от мигаща светлина или затваряне на очите и са характерни за епилепсията с миоклонии на клепачите (синдром на Jeavons).

Генерализирани моторни пристъпи

Тонично-клонични пристъпи. При тях са характерни генерализираните тонични изпъвания на крайниците с времетраене няколко секунди с последващи ритмични движения и продължителна постикталнао бърканост. Съществуват и варианти като тонично-клонични-тонични пристъпи, клонично-тонично-клонични пристъпи и миоклонични-тонично-клонични пристъпи. Първично генерализираните тонично-клонични пристъпи се различават от фокалните пристъпи с прогресията към двустранни тонично-клоничнии по липсата на фокално начало и аура. Икталната ЕЕГ се състои от първично генерализирани синхронни комплекси от острия, или множество острия, и бавни вълни, често с повишена амплитуда във фронталните области.

Тонични пристъпи. При тях при сънливост, заспиване или събуждане се наблюдава за секунди внезапна тонична екстензия или флексия на главата, тялото и/или крайниците. В ЕЕГ има разряди от генерализирана синхронна активност от остри вълни или острия.

Клонични пристъпи. Отнася се за двустранни синхронни ритмични моторни прояви, по-често с увредено съзнание. Те обхващат едновременно горните и долните крайници. В икталната ЕЕГ се установяват двустранни ритмични епилептични разряди.

Миоклонични пристъпи. Те се изразяват в краткотрайни (под 1 секунда), асиметрични трепкания и движения. Могат да се групират в серии за по няколко минути и да еволюират до генерализирани тонично-клонични пристъпи. В икталната ЕЕГ се регистрират бързи комплекси полпика – бавна вълна.

Атонични пристъпи. Характерна е краткотрайната внезапна загуба на постурален тонус, което води до падане и нараняване. В ЕЕГ най-често се

установява генерализиран разряд полипика – бавна вълна, също както при миоклоничните пристъпи, като загубата на мускулен тонус съвпада с бавната вълна.

Миоклонично-атонични пристъпи. Отнася се за миоклонични пристъпи или серии от миоклонии, последвани от атонични пристъпи. Засягат се главата и крайниците, което може да доведе до падане. Миоклоничният пристъп може да бъде трудно забележим.

Епилептични спазми. Аналогични са фокалните епилептични спазми, но проявите са двустранно синхронни. Типични са за епилепсията с инфантилни спазми (синдром на West), където са при деца в кърмаческа възраст на серии при събуждане и заспиване и се съчетават с влошаване на НПР и хипсаритмия на ЕЕГ.

Неепилептични пароксизми в детска възраст

Отнася се за разнородна група от повтарящи се моторни, поведенчески или соматични феномени. Семиотиката им е различна и включва загуба на съзнание, припадъци, главоболие, повръщане, прилошаване, коремна болка, неритмично дишане, нарушения на съня, емоционални и психични нарушения. Тези повтарящи се симптоми са с внезапно начало и край и с продължителност от няколко секунди до минути. Могат да се появят във всяка възраст и погрешно да се диагностицират като епилептични, което води до необосновано антиепилептично лечение. При неепилептичните пароксизмални състояния в икталната ЕЕГ не се регистрира епилептиформена активност, което е основен диференциално-диагностичен критерий за разграничаването им от епилетичните пароксизми (6). По-често специфичната семиотика на отделните нееппилептични пароксизми позволява диагноза още при наблюдение или описание на пристъпа и не се налага провеждане на ЕЕГ.

Неепилептични пароксизми в неонаталния период

Предимно поради незрелост на мозъчната кора при новородените е налице намален инхибиторен контрол. Това е предпоставка у новородените, особено при недоносените, да се наблюдават пароксизми – множество внезапни, най-често краткотрайни, моторни феномени, които засягат различни части на тялото. Те са възрастово-зависими и самоограничаващи се. Диференциалната диагноза между епилептичните пристъпи и неепилептичните пароксизми в неонаталния период нерядко е трудна без ЕЕГ, като понякога се налага и извършване на продължително видео-ЕЕГ мониториране с цел записване на пристъп (7).

Таблица 1. Диференциална диагноза на неепилептичните неонаталните пароксизмални моторни феномени

Пароксизмален моторен феномен	**Тремор или неонатална хипервъзбудимост** (8)	**Хиперекплексия (изразен рефлекс на стряскане)** (9)	**Миоклонии** (10)
Семиотика	Леко ритмично потрепване на един крайник при активно движения или на крака при стъпване; потрепване на брадичката.	Внезапно потрепване на цялото тяло с/без генер. тонична контракция	Внезапни, често масивни и ритмични, потрепвания на крайници
Етиология	Физиологичен, при ХИЕ, ИКХ, хипогликемия, хипокалциемия, сепсис, хипотермия, хипертиреоидизъм, синдром на отнемането при майки-наркомани	Физиологиен; патологичен когато е ексцесивен – всл. мозъчни увреждания или генетичен дефект в глицина	Физиологичен – бенигнен неонатален миоклонус в сън. Патологиен неепилептичен (ХИЕ, ИВХ, глицинова енцефалопатия, синдром на отнемане). ДД с ранна миоклонична епилептична енцефалопатия.
Отговор на външни стимули	Изявява се обикновено по време на плач или на стрес	Провокира се от различни сетивни стимули – внезапен силен звук, почукване по основата на носа, други	Може да се провокира от сетивни стимули.
Време на изява	По-често са по време на активно будно състояние в сравнение със спокойно будно състояние	В будност	Бенигнен миоклонус – само по време на сън
Отговор на клинични маньоври	Изчезват при внимателна пасивна флексия или при обхващане на крайника	Физиологичният рефлекс на стряскане има хабитуация (изчезва при продължаване на стимула). Преустановя се с маньовърът на Vigevano (свиване на главата и краката към тялото)	Няма
ЕЕГ	Липсва епилептиформена активност.	Възможни са бързи пики от миогенен произход по време на тоничния спазъм, последван от забавяне на основната активност по време на апнея, брадикардия и цианоза.	При бенигнен неонатален миоклонус в сън – нормална.
Прогноза	Физиологичният тремор изчезва с нарастване на възрастта. Евентуална ХИЕ или друга патология определя прогнозата.	Рискове от: - чести падания и инвалидизация – забавено ранно двигателно развитие, което около 3 г.в. може да се преодолее. - синдром на внезапна смърт на кърмачето поради централна или обструктивна апнея	Зависи от етиологията. Бенигнения неонатален миолконус в сън е самоограничаващ се до около 6 месечна възраст.

Съкращения: ИВХ – интравентрикуларна хеморагия; ХИЕ – хипоксично-исхемична енцефалопатия; ИКХ – интракраиална хеморагия.

Неонатална свръхвъзбудимост (тремор, jitteriness). Това е най-честото двигателно нарушение, което се наблюдава при около 2/3 от новородените. Характеризира се с повтарящ се фин тремор на крайниците, който най-често е фокални или асиметричен. При него липсват очни движения или автономни прояви. Дължи се на усиленият рефлекс на разтягане (stretch reflex) поради незрялост на спиналните инхибиторни пътища или поради преходно завишени нива на катехоламини (12, 13).

Хиперекплексия (изразен рефлекс на стряскане). Отнася се нормален несегментен, стволов миоклонус в отговор на неочаквани стимули, койтосе появява обикновено около 6-седмична възраст и при здравите индивиди се запазва цял живот. Физиологичният рефлекс на стряскане има две фази: ранен моторен отговор, последван от кратък период (250 – 300 мсек) на намалена двигателна активност, и последващ късен моторен отговор. Хиперекплексията е абнормно усилен рефлекс на стряскане в отговор на неочаквани стимули (тактилни, слухови, зрителни, вестибуларни). След стимулация внезапно настъпва страх, набръчкване на лицето, флексия на главата и раменете, аддукция на ръцете, флексия на тялото и краката, завършващи с отпускане на тялото. По време на този епизод съзнанието е запазено. Продължителните епизоди могат да предизвикат апнея, цианоза или синдром на внезапна смърт на кърмачето. За спешно преодоляване на епизод от хиперекплексия се използва маньовъра на Vigevano, при който внезапно се свива главата и краката към тялото с цел преодоляване на хипертонуса. Дългосрочното лечение включва приложение на бензодиазепини (клоназепам) (9).

Миоклонии. Могат да произхождат от всяка част на централната нервна система – мозъчна кора, подкорови структури, мозъчен ствол, гръбначен мозък или периферни нерви (10). Дължат се на физиологични или патологични състояния:

Бенигненен неонатален миоклонус в сън. Относително често нарушение – при 0,8–3/1000 новородени. Отнася се за повтарящи се ритмични миоклонии на ръцете и краката с продължителност от няколко секунди до минути само по време на сън. но е разграничаването на миоклоничните и фокалните епилептични пристъпи от бенигнения миоклонус в сън. Обикновено изчезва около 4–6-месечна възраст. Дължи се вероятно на незрялост на невроналните структури за двигателен контрол в сън и на генетични фактори. Не влияе на развитието и не се лекува. Антиепилептичните медикаменти могат да го влошат (14, 15).

Патологични неепилептични миоклонии се наблюдават при хипоксично-исхемична енцефалопатия, интракраниални хеморагии, глицинова енцефалопатия, синдром на отнемането и други мозъчни увреждания (7, 10). Трябва да

се диференцират от ранната миоклонична енцефалопатия, която е един от тежките епилептични синдроми. Дължи се на мозъчно, метаболитно или генетично увреждане и се характеризира със силно увредено НПР, залпово-потисната активност на ЕЕГ и лоша прогноза (11).

Неонатална дистония. Представляват тонични контракции на мускулни групи или цялото тяло, често със заемане на необичайни пози. Типично е накланянето на главата настрани или назад гастроезофагеален рефлукс (синдром на Sandifer). Дистонии могат се наблюдават при лезии на базалните ганглии (тежка остра асфиксия, остра билирубинова енцефалопатия, вродени метаболитни заболявания), неокортикални малформации, нарушения на субкортикалните моторни пътища, интраутеринна експозиция на кокаин и други. Диференцирането им от епилептични пристъпи изисква ЕЕГ (16).

Т.нар. „общи движения“ (General movements, GM). Спонтанната двигателна активност се проявява с множество модели, които се появяват интраутеринно още в осмата лунарна седмица и непрекъснато се обогатяват до достигане на 3-месечна постанатална възраст. Тогава настъпва т.нар. основна трансформация на двигателната активност според H. Prechtl, при която неволевата спонтанна активност се измества от волевите целенасочени движения. *„General movements“* са специфичен модел на двигателна активност, която обхваща цялото тяло. В периода около термин и през първите два месеца след термин те се представят като т.нар. *„извиващи движения“ (writhing movements, WM).* Характеризират се с малка до средна амплитуда, бавна до умерена скорост и елиптични по форма, като започват от един крайник, постепенно обхващат цялото тяло, след което бавно намаляват и след пауза следва нов цикъл. При здравите деца на възраст 6 до 9 седмици след термин видът на GM се променя от WM към т.нар. *„fidgety movements (FM)“*. Те представляват кръгови движения с малка амплитуда и умерена скорост на китките, стъпалата или трункуса, които сменят локализацията си и се наблюдават в над половината от времето в будно спокойно състояние извън периодите на фокусирано внимание. Персистират до 15–20-седмична възраст. Изследването на GM преди 4-месечна възраст (по-конкретно изследване на FM между 9–15-седмична възраст) е много полезно за оценка на риска за церебрална парализа и изоставане в нервно-психическото развитие (13, 17).

Неепилептични пароксизми в кърмаческа и ранна детска възраст

Афектно-респираторни пристъпи (АРС). Те се наблюдават при около 5% от децата и обикновено се изявяват между 6-месечна и 5-годишна възраст

в две клнични форми – *ацианотични и цианотични пристъпи*. Честотата на пристъпите е вариабилна – от няколко пъти дневно до един на 3 – 4 месеца.

Ацианотичните АРС се провокират от внезапна лека травма или уплаха могат да се предшестват от кратък плач. Пристъпите представляват побледняване, отпускане и загуба на съзнание за секунди, под една минута. Причината е ваготония, водеща до брадикардия. При събуждане детето е отпаднало. Потежки са при деца с подлежаща анемия. Лечение обикновено не се налага и прогнозата е добра.

Цианотичните АРС съставляват около 65% от всички АРС. При тях изразеният афект вследствие неизпълнение на желание или по друга причина води до продължителен плач със спиране на дишането с отворена уста, отклоняване главата назад, бързо прогресираща цианоза и евентуално загуба на съзнание и отпускане. Вследствие хипоксията може да последват миоклонии или опистотонус, които не са епилептични. По време на тези пристъпи детето трябва да се постави в стабилно странично положение за предпазване от аспирация. При чести пристъпи терапията е поведенческа и евентуално седативна. Антиепилептичните медикаменти нямат ефект върху АРС. Необходимо е изключване на анемия и сърдечна малформация (18).

Пристъпи от потреперване (Shuddering attacks). Това са неепилептични пароксизмални епизоди, при които е налице бързо ниско амплитудно потреперване на главата, врата и тялото. Оприличават на движението на животно, което изтръсква вода от козината си. Появяват се след 4–6-месечна възраст и изчезват около 6–8-годишна възраст. Възможно е да се предизвикат от уриниране, сукане или хранене. Продължителността им е кратка (1 – 2 секунди), но могат да се повторят до над 100 пъти през деня. Не налагат лечение (19).

Spasmus nutans. Това е рядко пароксизмално нарушение, състоящо се от триадата кимане с главата, нистагъм и тортиколис. Появява се през първата година и изчезва около 3–6-годишна възраст. Spasmus nutans може да бъде идиопатичен и симптоматичен (интракраниални тумори, диенцефален синдром, субакутна некротизираща енцефалопатия, при някои ретинални увреждания). Диференциалната дагноза между идиопатичния и симптоматичен spasmus nutans е трудна, което налага образни и офталмологични изследвания (21).

Стереотипии. Отнася се изключително разнообразни движения при кърмачета и в ранна детска възраст – кимане с глава, пляскане с ръце, махане или пърхане с ръце, клатене на тялото, ходене на пръсти. Имат продължителност от няколко секунди до минути. Усилват се при афект, страх и скука и се повтарят многократно през деня. Чести са при деца с разстройство от

аутистичния спектър, особено при липса на експресивна реч. Могат да бъдат прекратени волево или чрез фокусиране на вниманието върху някаква задача. Разграничават се първични и вторични (при подлежащо неврологично, развитийно или поведенческо разстройство) (20).

Прекурсори на мигрена. Диагностицират се чрез стереотипна повтаряемост, фамилна анамнеза за мигрена и изключване на други заболявания.

Бенигнения пароксизмален тортиколис е характерен за по-малката възраст (от 2-месечна до 3–4-годишна възраст). При него се наблюдава завъртане и накланяне на главата на една страна, понякога придружено с гадене, повръщане и бледост. Епизодите могат да продължат от 1 – 2 часа до няколко дни. Провеждането на образно изследване на ЦНС е задължително с цел изключване на пространство-заемащ процес в задната черепна ямка (23). В диференцална диагноза е и гастро-езофагеална рефлуксна болест.

Бенигненият пароксизмален световъртеж се изявява в първите 1 – 2 години и отзвучава около 5–6-годишна възраст. Започва внезапно със замаяност в будно състояние, изплашен вид и нестабилна походка. Тези епизоди продължават от минути до часове. Между епизодите неврологичният статус, ЕЕГ и образните изследвания са нормални (22).

Цикличното повръщане също може да бъде мигренен прекурсор, но изисква изключване на структурни и метаболитни заболявания.

Заключение

Разграничаването на епилептични от неепилептични пароксизми се основава на подробни данни за пристъпната семиотика, възрастта, провокиращите фактори, общият и неврологичния статус в първите години от живота. Нерядко видеозаснемането на пристъпи е достатъчно за диагностицирането на някои неепилепилептични пароксизми. Много често обаче се налага провеждане на ЕЕГ, а понякога и иктална видео ЕЕГ, с цел доказване на неепилептичния характер на пристъпите, както и за характеризиране на епилептичните пристъпи.

Диагнозата *„Епилепсия“* се поставя при наличие най-малко на два епилептични пристъпа или един пристъп и висока вероятност от последващ пристъп на база на епилептиформена активност на ЕЕГ или данни за мозъчно структурно увреждане.

Диагностичният процес при епилепсия се осъществява в 4 последователни етапа (3) (фиг. 2):

1. Характеризиране на пристъпа – отхвърляне на неепилептични пароксизмални състояния със специфична семиотика (виж по-горе), както и

синкопи, преходни исхемични атаки, инсулти, нарушения на съня, метаболитни нарушения, травми, инсулти, интоксикация с медикаменти (3). Фебрилните гърчове са епилептични по патофизиология, но не са прояви на епилепсия в периода от 3 мес. до 5–6-годишна възраст при нормален неврологичен статус и НПР, липса на рецидиви и липса на епилептиформена активност на ЕЕГ.

2. Определяне на вида на епилептичния пристъп според пристъпната семиотика и ЕЕГ (3).

3. Класифициране на епилептичния синдром на база вида на епилептичните пристъпи, ЕЕГ, възрастта, неврологичния статус и ефекта от лечението.

4. Изясняване на етиологията на заболяването с невроизобразяващи, лабораторни, метаболитни, генетични и други изследвания.

Фигура 2. Диагностичен процес при пациенти с епилептични пристъпи.

Библиография

1. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. Epileptic Disord. 2015;17(2):117-23.
2. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. Epilepsyresearch. 2011;95(1-2):110-8.
3. Миланов И, Захариев З, Божинова В. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Българскаеврология. 2020;21(Supplement 1):1-34.
4. Chitre M. Pitfalls in the diagnosis and misdiagnosis of epilepsy. Paediatrics and Child Health. 2013;23(6):237-42.

5. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):522-30.
6. Tatlı B, Güler S. Non epileptic paroxysmal events in childhood. Turk Pediatri Ars. 2017;52(2):59-65.
7. Facini C, Spagnoli C, Pisani F. Epileptic and non-epileptic paroxysmal motor phenomena in newborns. The Journal of Maternal-Fetal& Neonatal Medicine. 2016;29(22):3652-9.
8. Armentrout DC, Caple J. The jittery newborn. Journal of Pediatric Health Care. 2001;15(3):147-9.
9. Saini AG, Pandey S. Hyperekplexia and other startle syndromes. Journal of the neurological sciences. 2020;416:117051.
10. Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonic disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. Ther Adv NeurolDisord. 2011;4(1):47-62.
11. Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society. 1990;7(3):380-408.
12. Shuper A, Zalzberg J, Weitz R, Mimouni M. Jitteriness beyond the neonatal period: a benign pattern of movement in infancy. J Child Neurol. 1991;6(3):243-5.
13. Sims M, Artal R, Quach H, Wu PY. Neonatal jitteriness of unknown origin and circulating catecholamines. J Perinat Med. 1986;14(2):123-6.
14. Egger J, Grossmann G, Auchterlonie IA. Benign sleep myoclonus in infancy mistaken for epilepsy. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7396):975-6.
15. Maurer VO, Rizzi M, Bianchetti MG, Ramelli GP. Benign Neonatal Sleep Myoclonus: A Review of the Literature. Pediatrics. 2010;125(4):e919.
16. Fernández-Alvarez E, Nardocci N. Update on pediatricdystonias: etiology, epidemiology, and management. DegenerNeurolNeuromuscul Dis. 2012;2:29-41.
17. Иванов И. Прогностично значение на т.нар. "General movements". Практическа педиатрия. 2009(9):8.
18. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Breath-Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. Current pediatric reviews. 2019;15(1):22-9.
19. Wang JJ, Goldman RD. Shuddering attacks: A benign phenomenon in children. Canadian family physician Medecin de famillecanadien. 2021;67(2):107-8.
20. Singer HS. Motor stereotypies. Semin Pediatr Neurol. 2009;16(2):77-81.
21. Gottlob I, Zubcov A, Catalano RA, Reinecke RD, Koller HP, Calhoun JH, et al. Signs distinguishing spasmus nutans (with and without central nervous system lesions) from infantile nystagmus. Ophthalmology. 1990;97(9):1166-75.
22. Ralli G, Atturo F, de Filippis C. Idiopathic benign paroxysmal vertigo in children, a migraine precursor. Int J PediatrOtorhinolaryngol. 2009;73 Suppl1:S16-8.
23. Gelfand AA. Episodic Syndromes That May Be Associated With Migraine: A.K.A. "the Childhood Periodic Syndromes". Headache. 2015;55(10):1358-64.

Травматично родителство

Златомира Костова

Детското психично здраве е обект на грижа на много равнища: медицина (във всичките ѝ измерения), психология, специална педагогика, психотерапия. Отношение има не само директния подход към детето, но и осигуряване на защитена и подкрепяща среда от неговите близки – семейството. Когато в семейството се касае до загуба на здраве, особено при дете, възникват остри травматични реакции: ***тревога, страх, безпомощност, гняв, тъга, болка, безнадеждност*** (ако прогнозите са неблагоприятни).

Семейна психическа травма при загуба на здраве

V. Lingiardi, N. McWilliams (2017) определят описаното състояние на психична болка като **Тип I:** неочаквана (катастрофална) шокова травма, за която няма конкретна причинно-следствена връзка. Тази категория наскоро беше разширена, като се включват болести и медицински състояния, които се появяват или развиват неочаквано, както и всяко текущо лечение и необходима рехабилитация (често продължаваща във времето и е физически или емоционално болезнена) (табл. 1).

Съобщаването на диагнозата „Разстройство в невропсихичното развитие“ в различните му аспекти води до свръхмерни реакции, емоционална перцепция на събитието като заплаха. Открива се процес, който във времето повлиява върху всички сфери от живота на семейството. Предизвиканите реакции задвижват преживявания, които са с различен характер у всеки от членовете на семейството: родители, сиблинги, разширено семейство (бабите и дядовците). Първичният образ за живота на семейната двойка, техните мечти, перспективи, надежди са сринати – новата картина е неразпознаваема. Това води до промени на личностно равнище, отразява се върху жизнеността и самочувствието им. Всеки от тях индивидуално е изправен пред криза, през която предстои да премине. Изходите са различни и зависят от индивидуалните ресурси. За да бъдат съпроводени по пътя на интегриране на новото статукво, е **необходимо да се вникне в психологичните преживявания на всеки от тях.** В тези преживявания основно е въвлечена **майката като грижеща се „на първа линия“.**

Табл. 1. Основни засегнати димензии, наблюдавани при семейна психична травма през загуба на здраве

Семейна психична травма – Личностно значима за всички членове в различни димензии:
Променя у членовете на семейството възприятията за тези събития, с които е свързана травмата;
Максималната емоционална интензивност на възприятията;
Влияе върху всички сфери от живота, съизмерима е с екзистенциалната криза (тревожно-депресивна симптоматика, невро-вегетативна);
Оказва влияние на няколко поколения в семейството;
Нарушава първичния образ за живота и важните за членовете на семейството междуличностни отношения;
Води до промени на личностно равнище у членовете на семейството;
Влияе на жизнеността и самочувствието на всички членове на семейството. МАЙКАТА

В наше изследване върху емоционалните преживявания на майки, посещаващи Институт за психично развитие, филиал Пловдив, свързани с отглеждането на дете с нарушение в невропсихичното развитие, се очерта завишено ниво на симптоматичен дистрес (20). ***Депресивна*** и ***страхово-тревожна*** тенденция са основни в психичното им функциониране. Водещата завишена тенденция „Депресия“ като симптомокомплекс, е с прояви, свързани с тревожност и натрапливо поведение. Известно е, че тревожните и депресивни разстройства са най-честите форми на непсихотични, но инвалидизиращи психични разстройства *(тук не се разисква поставяне на медицинска диагноза, а тенденция в личностово функциониране, обект на психологична подкрепа)*. Преживяваните емоции, съпътстващи тези тенденции, са свързани с ***тъгата, мъката, вината, срамът, страхът и тревогата,*** които са с висока интензивност и свързани помежду си, но често неосъзнавани[2] (фигура 1).

Фигура 1. Емоции през травмата

Емоции при семейна психическа травма поради загуба на здраве

Тъгата е активирана от преживяването за загуба и разочарование, предизвикано от „крушение“ на надеждата[3], от загуба на представата за „идеалното дете“. ***Тъгата и мъката*** са емоции, които се причиняват от загубата на нещо обичано, любимо и представлява апел за помощ. В екстремни случаи, нейната продължителност и интензивност я превръща в дисфункционална, патологична и така се появява депресията.

Тези състояния от своя страна провокират чувството за самота, загуба, психична изолация. Емоцията на ***тъгата*** се преживява като ***мъка, униние, тежко отчаяние***. Предизвикват се спомени и за други печални събития, свързани с възприемането на себе си, другите, света. Интензивното преживяване води до болка (като душевно преживяване). Спецификата на емоционалния профил в състояние на ***тъга***, се характеризира с по-голямо значение на емоциите на ***страха*** и интереса (при ситуации, свързани с тъжен емоционален опит).

Грижите за детето с нарушения в невропсихичното развитие, съпътствани от скептицизъм по отношение на крайна цел, води до комплекс от чувства – **„умора-*униние-тъга*“**. Този комплекс е с вероятност да прераства в чувство на дълбоко разочарование. Майките споделят за: „Силна стеснителност в отношенията с другите“; „Чувството, че другите хора не ви разбират и не ви съчувстват“; „Чувството, че хората са недружелюбни или че не ви понасят“.

Известно е, че регулацията и овладяването на ***тъгата*** са възможни на три равнища: посредством включване на другите емоции, посредством психологична работа върху когнициите и посредством активни действия. Необходимо е включване и в трите направления, например, провокиране на радост и интерес от дейност, които изискват пълно себеотдаване, могат да редуцират интензивността на преживяваната ***тъга.*** В противен случай интеракцията ***„тъга-гняв“*** (емоции в негативен регистър) може да предпостави формиране на невротична тревога, а интеракцията ***„тъга-срам“*** – болезнена стеснителност. Преобладаващата емоция при ***мъката*** е ***тъгата.*** J. Block (1957) установява, че съществува положителна корелация със ***страха и гнева, безпокойството и завистта, вината.***

Мъката *има основна функция да осигури психичната адаптация на индивида*. Според J. Bowlby (1988) адаптивното значение на ***мъката*** се състои в мотивирането на индивида да запълни понесената загуба. При майките, отглеждащи детето, което не са очаквали, се разгръща поведение на свръхобгрижване, поставяне на детето на върха на семейната йерархия, до пълно отдаване на време и психична енергия. Продължителната ***тъга*** се явява и вътрешен

мотиватор на гнева. Рязката промяна на жизнения стереотип, разбиването на надеждите и очакванията, предизвикват гневни чувства. Много често майките говорят за линията на живота си, определяйки два периода – „преди“ и „след“ разбирането на диагнозата на своето дете.

Наред с гнева са и ***вината и срамът***. Обвиненията могат да са към другите, към себе си като преживяване на траура. ***Срамът*** често идва от близкото обкръжение, което показва осъдително отношение, свързано с критика за „недостатъчни грижи“ и внимание към детето, неефективно родителстване.

Вината оказва дълбоко влияние върху психичния свят на участниците в изследването и могат да бъдат открити много рано в процеса на социализация още в детска възраст[6]. Арън Бек, 2005 г. смята, че ***вината*** и самокритиката възникват като резултат от приписване на причини за събития и отговорност за неуспех върху себе си[7]. Условие за преживяването на ***вина*** е вътрешния локус на контрол. След интензивен дистрес индивидите започват да изпитват ***вина,*** със спомена от травматичното събитие. E. S. Kubani SB Watson (2003) концептуализират свързаната с травма ***вина*** като конструкт, съставен от различни взаимодействащи компоненти – афективни и когнитивни. Авторите определят този тип ***вина*** като „неприятно чувство, придружено от убеждението, че човек е трябвало да мисли, чувства или действа по различен начин.“ Тя се появява в следствие на когнитивно изкривяване, че „..е можело да се случи по друг начин...“. Свързва се с негативна оценка за собственото поведение. Емоции, свързани с преживяването на ***вината са тъгата и страхът.*** Майката многократно си задава въпросите: „Защо на мен?“; „Какво ще бъде, когато мен вече няма да ме има“. Характерни са висока степен на напрежение, умерена степен на импулсивност и снижена увереност в собствените възможности. Индивидът е обречен на преживяването на ***вина*** затова, че не може да реализира възможностите си. Автори асоциират ***вината*** с ***тревогата,*** които активират защитен механизъм, с който да бъде отменена „извършената постъпка“ в опит да бъде неутрализирана вредата, която е причинена от вътрешните действия[3].

K. Kugler and W. H. Jones (1992) дефинират ***вината*** като „дисфорично чувство, свързано с признаване за преживяно насилие над персоналните релевантни морални или социални норми“ и може да бъде адаптивно или маладаптивно[9]. Прекомерната склонност към самообвинение може да доведе или до дезадаптация, или до психопатология – от ниско самоуважение, депресия, тревожност до симптоми в разстройство на хранителното поведение, обсесивно-компулсивно разстройство, посттравматично стресово разстройство и суицидни тенденции[10],[11],[12],[13],[14].

Тъгата, вината, срамът и гневът, насочени към себе си са специфични за депресията, която е съпроводена с преживяване на ***мъка***. Процесът на депресивното функциониране може да се представи в няколко основни наблюдения. Депресията е свързана с негативно мислене.[15] Депресивното настроение води до негативно мислене и зависими от състоянието спомени.[16] Не е възможно да бъдат идентифицирани негативните автоматични мисли, предхождащи настроението. При една и съща негативна мисъл е възможно да се проявят различни афекти, и не самата мисъл, а уязвимостта към нея активира негативното себевъзприемане[17]. В отговор на интензивно стресово събитие, преживяването за загуба или провал провокира емоция на ***тъга*/дистрес.** Тази емоция, със съпътстващата ѝ тенденция да бъде преживяна, е първичната емоционална реакция. При дисфункционален депресогенен отговор, негативно себевъзприемане (маладаптивна емоционална схема, базирана на ранен опит за загуба или увреда), ***страх и срам,*** автоматичните мисли се активират от ***тъгата***/дистреса. Първоначалната емоционална реакция предизвиква схематичен прототип на емоционалния опит, съхранен в паметта. При депресивно преживяване отрицателните мисли се активират от самата емоционална схема, т.е. от първичния емоционален отговор и от съзнателната концептуална обработка. Така, когато майката се чувства тъжна, се проявява депресивно мислене. Важно е да се отбележи, че активирането на основната маладаптивна емоционална схема от първичната емоция, която е от основно значение както на устойчив набор от негативни когниции, така и на негативни възгледи за себе си, характерни за депресията. Така преживяването на ***тъга*** и дистрес в отговора на загуба или провал отключват депресивните възгледи за себе си, формирани от минал опит. T. Smith (1996) смята, че депресивните индивиди показват в по-голяма степен отрицателни емоционални спомени от ранен опит. Това показва, че техните спомени не са свързани с активирания стрес от актуално събитие, предизвикващ депресията, а за по-ранен жизнен опит. Тази констатация е в подкрепа на идеята, че провокирането на основна маладаптивна емоционална схема е важна при създаването на депресивен опит. Невъзможността за естествено преживяване на първичната реакция на ***тъга*** може да се обясни и със специфичната социо-културна среда. Липсата на систематизирани програми за превенция на стреса при майки (и бащи), сблъскващи се със съдбата да отглеждат дете с разстройство в невропсихичното развитие. Програми, осигуряващи ефективна подкрепа в приемането на реалния образ на детето.

Тъгата и мъката са емоции, които се причиняват от загубата на нещо обичано, любимо и представлява апел за помощ. В екстремни случаи, нейната продължителност и интензивност я превръщат в дисфункционална,

патологична и така се появява депресията. Тази перспектива разглежда депресията не като болест, а като управляем, обратим проблем в научаването. Съществува и депресия, провокирана от болест, която причинява нарушение на равновесието на невротрансмитерно ниво, без да се наблюдава промяна в социалния контекст. Терапевтичната помощ е най-напред в посока справяне с депресията.

Страхът е в следствие на фактора необичайност, като естествен негов активатор. Може да бъде засилен или редуциран при липса/присъствие на базисно чувство за безопасност и сигурност. Много често реакциите в родителската двойка след научаване на диагнозата са различни. Майки споделят, че техните съпрузи „стават по-затворени“, не говорят, или отричат „проблема“ у детето. Недостъпността на единия партньор предпоставя чувството за самота и незащитеност и засилва ***страховото*** преживяване. Преживяването на ***страха*** се съпровожда с чувство за неувереност, незащитеност, невъзможност да се контролира ситуацията. Слабият като интензивност ***страх*** се асоциира с тревожно предчувствие, безпокойство. С нарастването ѝ майката изпитва неувереност за свое благополучие. В основата на феноменологията на тревогата лежи ***страхът*** (който може да е вариативен по степен и интензивност), съвместно с ***тъгата, срамът и вината.*** Те самите задействат тревожното преживяване.

Според A. Beck и неговия екип (1979) социално-тревожните индивиди постоянно оценяват степента на потенциална заплаха и премислят и търсят начини да я преодолеят. Те се ***страхуват*** от определени събития, като например, ***страх*** от това, че няма да знае какво да каже. Налице е тревога, че този ***страх*** може да бъде видян от околните и може да бъде негативно оценен. Това от своя страна води до затвърждаването на поведение, избягващо социални ситуации – те отказват срещи и социални контакти, поведение което се възприема неправилно от околните и се осъжда. Това разстройство може да продължи с години, а неговата интензивност може да се променя с времето. Социалната фобия може да е дискретна, ограничена в определена ситуация – хранене на публично място (примерен айтъм „Неудобство при ядене или пиене пред други хора“), говорене пред публика, срещи с противоположния пол. Би могла да е и дифузна, да включва почти всички социални ситуации извън семейния кръг, образователни институции за детето, центрове за психично развитие. Тревожността в случая обединява състояния, които неизбежно се съпровождат с емоции, обозначавани като ***страх или тревога.*** Майките я описват с думи като ***„страх“, „безпокойство“, „напрежение“, „притеснение“.*** Макар и условно могат да се разграничат отделни подвидове тревожност – нормална и

патологична. Втората се явява неадекватен по своята интензивност и/или продължителност отговор (или група от стимули), интерфериращ неблагоприятно с функционирането на личността и психичното ѝ състояние.

Осъзнаване на интегритета на взаимодействие между мисъл, емоция, телесен отговор и поведение, е ключова линия в психологичната подкрепа.

Депресивна тенденция на личностно функциониране

Съдържанието на депресивното мислене е категоризирано в контекста на „когнитивната триада“. Тя включва изкривени, негативни възгледи за: „Аз“-а (напр. „Аз съм неспособна“); настоящите преживявания (напр. „Нищо, което правя, не се получава“); бъдещето (напр.: „Бъдещето е неясно“, „плашещо“, „в мъгла“, „неизвестно“, „изненадващо“, „страшно“). „Другите“ се преживяват като „по-добри“, а „Светът е сложен“ (20). Депресивната майка преживява загуба – реална или фантазна, съпътствана от ***вина***/зависимост. Надеждната терапевтична връзка осигурява защитено и сигурно пространство за отреагиране на емоциите и преживяванията на загуба. В своето семейството, майката поема в по-голяма степен тежестта на емоционален, времеви и физически товар. Субличността ѝ на родител е завишена, а субличностите ѝ в други, значими области – професия, съпружеска двойка, социална среда – са занижени. Би следвало да се анализират собствените ресурси, които има майката за справяне и да бъдат оптимизирани възможностите за постигане на хармония и в другите области на реализация. Депресивните автоматични мисли имат набор от характеристики, които могат да повлияят върху провеждането на терапия. Те са *основани на навика* и затова са трудни за идентификация. Те са *автоматични и непреднамерени* и затова са трудно контролируеми. *Правдоподобни са,* особено когато придружаващите емоции са силни, и затова са трудни за оспорване. Негативните автоматични мисли са резултат на грешки в обработката, чрез които възприятията и интерпретациите на опита са изкривени. Те включват:

- *Свръхгенерализация,* правейки прибързани заключения на базата на изолирани примери. На основата на една грешка, лесно може да се заключи „Всичко, което правя се проваля“.
- *Селективна абстракция,* отнасяща се само да негативните аспекти на опита. Преживяванията от положителен емоционален регистър се са осъзнати: „Днес нямах нито един приятен миг“.

• *Дихотомно мислене* (черно-бяло мислене). Отхвърляне на всяко изпълнение, което не е перфектно, защото „Ако не мога да го направя 100%, няма смисъл да го правя въобще“.

• *Персонализация,* означаваща поемане на отговорност за действия и събития, които са слабо свързани с личността.

• *Прибързани заключения,* правейки прибързани заключения на базата на неточни факти. Така, при първоначално затруднение в процеса на психологическа подкрепа, може да се заключи „Тази терапия не е за мен“.

Според настъпилите промени във функционирането на депресивни индивиди Д. Голдберг (1997) и сътрудници обобщават симптомите в четири рубрики, както следва:

• ***Невро-вегетативни,*** включващи нарушения на апетита, теглото, либидото, позата на тялото, съня (трудно заспиване, накъсан сън с пробуждане, дезорганизация на ритъм сън/бодърстване, ранно събуждане с невъзможност за възстановяване на съня („Ранно събуждане сутрин“);

• ***Емоционални,*** *включващи понижаване на настроението, чувство за липса на смисъл; Класически доминиращия афект – тъга, може да бъде описван като чувство за пустота, скука* ***(„Тъга, мъка“; „Преживяване за самота“),*** напрегнатост („Нервност и вътрешно напрежение“; „Чувство, че сте напрегнат/а/ или възбуден /а/“). Недостатъчно са вербализирани изпитваните емоции, затруднена е оценката на субективното качество на възприятие на афекта, самоосъждане, чувство на безпокойство и дискомфорт, проявяващ се в процеса на междуличностни взаимодействия („Ранимост по отношение на неща свързани с чувствата“). Често има оплаквания за неспособност за плач. Неефективни емоционални стратегии за справяне са изолацията – подтискане, недопускане на емоции, отговарящи на ситуацията; самообвинения, поемане на ***вината*** върху себе си ***(„Чувство за вина“).***

• ***Когнитивни,*** включващи неприязън към себе си, променена самооценка, самообвинения, трудно вземане на решения, неувереност, затруднения в мисленето. Речта е в двете крайности – снижен обем с еднословни отговори и бедно съдържание, или тенденция към обстоятелственост, депресивно руминиране („Непрекъснато появяващи се мисли, думи и идеи, които не излизат от ума ви“) (22).

• ***Мотивационни,*** включващи понижена енергия, умора, апатия, неспособност за концентрация, избягване на отговорност. Тук са симптомите на дисфория и афект, като признаци на липса на интерес към живота, липса на жизненост и загуба на мотивация („Трудности при взимане на решения.“). В допълнение, те включват чувство на безнадеждност („Чувството, че трябва да

се грижите за много неща.“), мисли за самоубийство („Мисълта да си сложите край на живота“).

Психологическите защити на Аз-а при депресивните личности са: ***интроекция*** (майката прави това, което другите искат от нея да направи); ***обръщане против себе си*** (майката пренасочва негативния афект, отношения, възприятия към себе си, благодарение на илюзията, че така осигурява по-голям контрол над напрегнатата ситуация. Те се възприемат като собствена вина); ***идеализация*** (завишена емоционална оценка на себе си или на някой друг. Его-идеалите не се отличават с определеност, те са противоречиви, но идеализираният обект придава на живота някакъв смисъл. ***Отрича*** се наличието на интрапсихични конфликти. Поражда в личността нова линия на разединение, образувайки бариера за по-нататъшното развитие, формира отчуждение от самия себе си. Създава нови житейски илюзии и е възможно да доведе до самота.).

Страхово-тревожна тенденция на личностно функциониране

Относно втората отличаваща се тенденция във функционирането на дискутираната група ***(Страхово-тревожната)***, в клиничните форми на тревожността се включва метатревогата, която представлява тревога за самата тревога и може да доведе до по-голям дистрес. Ето и някои от типичните прояви:

- ***Психологични:*** Очакване, свързано с опасения; погледът към настоящите събития и бъдещето е ограничен от безпокойства; езикът, които човек използва е език на ***страха;*** налице е повишена бдителност; човек постоянно е нащрек; има усещане за нервност и вътрешно напрежение („Нервност и вътрешно напрежение“; „Внезапен ужас без основание“, „Пристъпи на ***страх и паника***“).
- ***Телесни:*** Мускулно напрежение („тялото ми е стегнато“, „не мога да се отпусна“), симптоми като сърцебиене, задух, изпотяване, треперене на крайници или тяло, стомашен дискомфорт; затруднения в уринирането или чести позиви, сухота в устата. („Сърцебиене или бодежи в сърцето“, „Чувство, че сте напрегнат/а/ или възбуден /а/“).
- ***Поведенчески:*** Безплодно суетене; изразена психомоторна затормозеност; бурни реакции на стимули; променливо поведение („Треперене“, „Прекомерно силно безпокойство, което ви кара да се движите“).

Дисфункционалното мислене при представителите на тази тенденция се характеризира с: перфекционизъм, необходимост от абсолютна сигурност, убеждение, че за всеки проблем съществува едно единствено правилно

решение. Често явление е непрекъснатото търсене на алтернативни методи, с които да помогнат ~~на~~ детето си. Това допълнително нагнетява ***тревогата.*** Подлагат на съмнение ситуации, които другите считат за безопасни. Изпитват свръхмерно чувство за отговорност и убеждение, че са отговорни за действия, които могат да увредят тях и близките им. Опитвайки се да намалят свръхмерните опасения, те изпълняват ритуали (компулсии), за да неутрализират или предотвратят нещастието. Ключовите думи са „контрол“, и „длъжен“. Поведенческата стратегия е перфекционизъм. В представата за себе си те са отговорни пред собствената си перфекционистична съвест и за другите. Представата им за другите е, че са твърде лекомислени, безотговорни и некомпетентни. Автоматичните мисли са катастрофични или с оттенък на критика – „Защо винаги бъркам“, „Защо те не правят това правилно“. Емоцията е ***тревога***. Заради високите си стандарти са склонни към разочарование и наказание за себе си и другите. Основни компенсаторни стратегии на избягване са: прилагането на правила, перфектционизъм, оценка и контрол, критика и наказание.

При тази тенденция психологическите защити на Аз-а са: ***Реактивно образувание*** (майката постоянно живее и се подготвя за опасност, която никога не се случва. Симптомите на този вид защита са педантичност, обидчивост, недоверие към другите и себе си и свързаните с това самообвинения. Те се изключват от съзнанието, отстъпвайки място на доведените до крайност морални норми. Този механизъм действа при неврозите, натрапливостите, хистерията и други деструктивни изменения на личността. Реактивното образувание предполага и изразяване на конфликт, основан на амбивалентни чувства; ***Интелектуализация*** (екстремно прилага интелекта за избягване на емоционална експресия. Целта е избягване на интимност с хората и експресия на чувства и преживяванията); ***Рационализация*** (майката ползва различни обяснения за оправдаване на нагласите, вярванията и поведението, което може да е неприемливо); ***Компартментализация*** (придържат се към две или повече идеи, отношения или форми на поведения, които са в конфликт помежду си, без осъзнаване на тези противоречия); Анулиране (приемник на всемогъщия контрол. Несъзнаваните опити да се балансират ***вина или срам*** с помощта на отношения или поведения, които по магически път да редуцират този афект) (23).

При дискутираната група, травматичното събитие често служи като потвърждение на техните, формирани преди травмата, вярвания. Споменът за травмата, предизвиква промени. На емоционално равнище са свързани със ***страх, тъга, безпокойство, гняв.*** Високите нива на негативен афект, особено на тревожност, се асоциират с повишено субективно възприемане на риск от околната среда и се свързват с негативни очаквания за бъдещи събития.

Когнитивно се проявява в трудности в запаметяването, нарушения на вниманието, влошаване на интелектуалната дейност. Отклоненията на вниманието се отнасят до феномен, при който стимули с **ниско ниво** на заплаха водят до прекъсване на текущата когнитивна дейност поради неволевото пренасочване на вниманието към тези стимули – **„свръхгененерализирана“** автобиографична памет. Соматично се съобщава за болки в стомаха, гърдите, главата, трепене, тикове, разстройства на съня. Отражение в поведението се явяват трудности в общуването, изолация, фокусиране върху собствената личност, увеличена употреба на цигари, наркотици, злоупотреба с алкохол.

Обобщение

Да се върнем към началото, когато бе отбелязано влиянието на травмата върху семейната и личностна динамика. Когнитивната **оценка** на травмиращата ситуация се счита за **основен фактор за адаптацията** след травмата, което в най-голяма степен спомага за преодоляване на последиците от нея, ако причината за травмата в съзнанието на индивида приеме екстернален характер и е извън личностовите особености на човека. Запазва се и се повишава вярата в съществуващата рационалност на света, във възможността за запазване на ситуационния самоконтрол.

Клиничната картина допълнително се усложнява, в зависимост от реакциите на майката спрямо особеностите в психичното състояние на детето, степента на приемане, оценката на възможностите му и перспективите за развитие. Свръхангажираната майка е интрузивна, алекситимична, липсва разбирането за граници, свръхмерно е загрижена за телесното функциониране на детето си, и в същото време „сляпа“ за неговите психични преживявания[24]. Наблюдава се проектиране на собствените нереализирани планове и желания върху детето, което води до изкривен образ на детето. Това предизвиква ***тревога,*** включват се защитни реакции и патологично взаимодействие, усложняващо симптоматиката на детето. Актуализират се минали конфликти на майката със значими за нея обекти, които са съпроводени със специфични форми на ***тревога.*** Затруднява се в **идентифицирането** на натоварени от тревога мисли, както и да ги **свърже** с техните тригъри от реалността, **овладяването** им и допускането на **„децентрирана“** гледна точка за тревожните ситуации, каквато може да бъде раждането и отглеждането на дете с нарушено развитие. Като следствие се провокира неадекватна реакция в отговор на афективните му сигнали от страна на майката, както и наличие на ниски нива на толериране на дистреса (25). Функционирането през непрестанна тревожност и неудовлетвореност подрива чувството за благополучие – без успех е удържането в

границите на личността и в семейството. Преразпределянето става чрез отношения в поколението (а някои се предават и на следващо поколение), реализирани в ежедневни повтарящи се взаимодействия (преразпределянето на тревожността, която произтича от ниската емоционална диференцираност и проявата на фузия (сливане). Тези процеси са свързани и с емоционалната реактивност на майката, но не само. Желанията за детето са свързани с неудовлетворения от минал опит. Детето се възприема през ***вината и тревогата (душевната болка).***

Заключение

Житейският път на семейство, научаващо, че ще живее с дете с нарушено невропсихично развитие, е подобен на война: организира се целият арсенал за оцеляване. Психологичната подкрепа на такова травматично родителство е свързана с интегриране на опита, който да бъде обърнат от деструктивен в структуриращ, т.е. да приеме реалния образ на живота. Травматичното събитие е важно да бъде психически преработено, символизирано и вписано в индивидуалната памет като опит, за да получи статус на минало, спомен. И в този смисъл, неговата психична преработка, оказва влияние върху индивидуалното развитие на детето. Както сподели една майка, в процеса на психологична подкрепа, отглеждаща дете с разстройство от аутистичен спектър: „Той ни го е показвал, ама аз, моята ***вина,*** моята грешка, е, че не съм го виждала. По-наблюдателна ставам“.

Библиография

1. Lingiardi V, McWilliams N, editors. Psychodynamic diagnostic manual: PDM-2. Guilford Publications; 2017 May 22.
2. Костова ЗК, Травма и родителстване, ИК Стено, Варна, 2018.
3. Изард К, Психология на емоциите. Изд. Здраве и щастие. София; 2017.
4. Block J. Studies in the phenomenology of emotions. The Journal of Abnormal and Social Psychology. 1957 May;54(3):358.
5. Bowlby J. Clinical applications of attachment theory. Routledge Classics; 1988.
6. Lewis M, Feiring C. Infant, mother, and mother-infant interaction behavior and subsequent attachment. Child development. 1989 Aug 1:831-7.
7. Kubany ES, Watson SB. Guilt: Elaboration of a multidimensional model. Psychological Record. 2003 Jan 1;53(1):51-90.
8. Kugler K, Jones WH. Onconceptualizing and assessing guilt. Journal of personality and Social Psychology. 1992 Feb;62(2):318.
9. Ashby JS, Rice KG, Martin JL. Perfectionism, shame, and depressive symptoms. Journal of Counseling & Development. 2006 Apr;84(2):148-56.
10. Feiring C, Taska L, Lewis M. Adjustment following sexual abuse discovery: The role of shame and attributional style. Developmental psychology. 2002 Jan;38(1):79.

11. Harper FW, Arias I. The role of shame in predicting adult anger and depressive symptoms among victims of child psychological maltreatment. Journal of family Violence. 2004 Dec 1;19(6):359-67.
12. Henderson L, Zimbardo PG. Shynessas a clinical condition: The Stanford model, 2001.
13. Murray SL, Holmes JG, Griffin DW. Self-esteem and the quest for felt security: How perceived regard regulates attachment processes. Journal of personality and social psychology. 2000 Mar;78(3):478.
14. Simons AD, Garfield SL, Murphy GE. The process of change in cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: Changes in mood and cognition. Archives of General Psychiatry. 1984 Jan 1;41(1):45-51.
15. Clark DM, Teasdale JD. Diurnal variation in clinical depression and accessibility of memories of positive and negative experiences. Journal of abnormal psychology. 1982 Apr;91(2):87.
16. Greenberg LS. Emotion-focusedtherapy. American PsychologicalAssociation; 2011.
17. *Smith* T. *Emotion diaries and depression*. International Society for Research in ***Emotion***, Toronto, Ontario, Canada, 1996.
18. Beck AT, Emery G, Greenberg RL. Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective. BasicBooks; 2005.
19. Beck AT. Cognitive therapy and the emotional disorders. Penguin; 1979 Oct 1.
20. Костова ЗК. Емоционални процеси в двойката майка/дете с аутизъм. Образование, общество, личност. Университетско издателство; 2015.
21. Голдбег Д. Бенджамин С. Крийд Ф. Психиатрия в медицинската практика. Фондация Невронауки и поведение. София; 1997.
22. Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. Journal of abnormal psychology. 1991 Nov;100(4):569.
23. Матанова В. Привързаност – там и тогава, тук и сега. Стено. Варна; 2015
24. Хирш М. Тело как объект психоанализа. Журнал практической психологии и психоанализа. 2017(1).
25. Ханчева К. Ментализация и ранни етапи на социо-емоционално развитие. Университетско издателство. София: 2019

Психологично консултиране по повод тревоги за развитието на деца до тригодишна възраст

Светла Стайкова

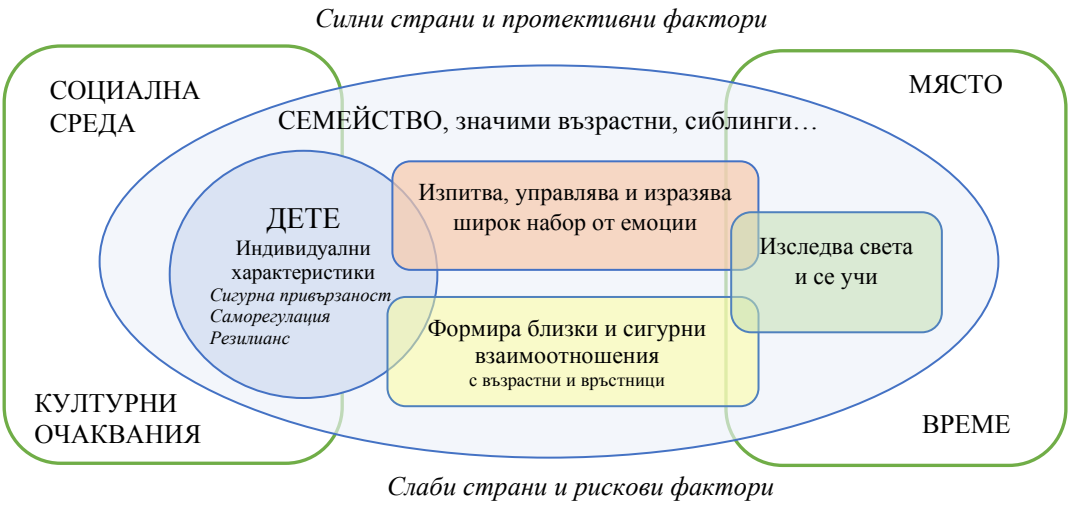
Психично здраве на бебето и малкото дете

Когато повечето хора чуят някого да споменава бебета и малки деца, обикновено си представят усмихнати лица, спокойствие, радост в очите на възрастните и идилична обстановка. Тази картина далеч не отразява реалността и предизвикателствата, с които се сблъскват децата, пораствайки, и родителите, в процеса на формирането си като такива, както и усилията за осигуряване на оптимални взаимоотношения, условия и среда за развитие. До известна степен, обаче, тя представя някои аспекти от онова, което наричаме **психично здраве на малкото дете,** а именно онези, свързани със значението на контекста, взаимоотношенията и благополучието на всеки един от участниците в тях.

Психично здраве на детето

Обсъждайки психичното здраве на бебетата и малките деца, трябва да се изхожда от разбирането, че те стават тези, които са (дете, юноша, младеж, възрастен) като постепенно се формират в резултат на взаимодействието на множество фактори – **вътрешни** и външни. Вътрешните фактори са присъщи на бебето/малкото дете и включват генетичните, биологичните и невробиологичните му характеристики. **Външните** са свързани с родителите, семейството, културата, социалната класа, средата, времето и др. Тези фактори взаимодействат по между си по сложен и трудно предвидим начин. Част от тях могат целенасочено да се променят и съответно да се използват от изследователите и клиницистите за намаляване на влиянието на рисковите елементи и мобилизиране на протективните фактори. Това е предпоставка за повишаване на компетентността на децата, техните родители и всички участници в техния живот (1).

Съвременната концепция за психично здраве на бебето и малкото дете почива върху широка теоретична, емпирична и клинична основа. Общоприетата дефиниция отразява мултифасетния подход, включващ и политиките за грижа и осигуряване на услуги (1).



Фиг. 1. Обобщен модел на основните аспекти от концепцията за психично здраве на малкото дете

Приема се, че психичното здраве на малкото дете се изразява чрез способността му да преживява, регулира и изразява емоциите си, както и да формира близки и сигурни взаимоотношения, да изследва околната среда и да се учи фиг. 1.

Потенциалните възможности се реализират най-добре в контекста на обгрижваща среда. Последната трябва да е съобразена със семейството, обществото и културните очаквания за малките деца и техните семейства (2). Стимулирането на тези възможности се разглежда като синоним на здраво социално и емоционално развитие.

Проучванията от последните години в тази област показват, че главната роля за постигане и поддържане на психичното здраве на малкото дете играе **качеството на взаимоотношенията между него и обгрижващите го възрастни, както** и придобития от детето **опит в установяването на близост** с тях (3).

Връзката между детето и основните обгрижващи фигури не е изолирана и независимо развиваща се, а е под силното влияние на всички други обстоятелства и условия. Значимостта ѝ изисква тя да бъде поставена в центъра на подкрепящите интервенции. Сигурната привързаност при бебето/малкото дете е основа за социална и емоционална увереност, необходими за изграждане на взаимоотношения и за изследване на света (3). Тази връзка не бива да се разглежда като линеарна и еднопосочна.

В съвременната невропсихология тази перспектива се развива като се въвежда убедително идеята за мястото на саморегулацията в концепцията за психично здраве на бебетата (4, 5). Способността на малкото дете да регулира собствените си вътрешни емоционални състояния, като успокоява себе си, вместо да изисква постоянно успокояване от възрастните, позволява формирането и на здравословни външни отношения (6). Качеството на саморегулацията е тясно свързано с изграждането на резилианс (способност на детето да преодолява трудни или травмиращи преживявания и да се учи от тях). Развитието на резилианс през първите три години от живота е от съществено значение за справяне с несгодите и неблагополучията изобщо (7), но то се осигурява при правилно изградени взаимоотношения между децата и възрастните.

Тревогите на родителите и как специалистите гледат на тях

Тревогите на родителите относно тяхното дете са ключови в търсенето на помощ и осъществяването на контакт със специалисти в здравната, социалната и в образователната сфера. При проследяване на развитието в рамките на профилактичните педиатрични прегледи, голяма част от американските лекари от системата на първичната помощ споделят, че като базов инструмент за оценяване използват притесненията на родителите относно развитието на децата (8). Какво са по същество родителските притеснения и как те се дефинират от специалистите има съществено значение и за резултатите, до които се достига в тези проучвания.

D. W. Winnicott (1979) приема, че способността за безпокойство е като оформена, когато индивидът е достигнал определено ниво на емоционална зрялост, позволяваща му да се грижи, чувства и поема отговорност за другите (9). Родителските притеснения/опасения/тревоги/безпокойства се изразяват основно като съчувствие и грижа за детето и по-конкретно под форма на подкрепа, насърчаване и активно взаимодействие (10). При проява на деструктивни тенденции в поведението на детето, излагащи развитието му на риск родителските притеснения избликват като гняв (11).

Естеството и разпространението на родителските тревоги в широката общност (особено във възрастта 0 – 3 години) са недостатъчно проучени, в сравнение с тези при родители на деца с проблеми в психо-моторното развитие (12).

F. P. Glascoe и сътр. (1996) в редица проучвания по темата установяват, че притесненията на родителите в САЩ относно развитието на техните деца

са широко разпространени, достигайки 45% (13, 14) и че съобщените при стандартизирани въпроси (оценени от самите родители за сериозни), могат да бъдат разглеждани като достатъчно точен индикатор за насочване към специалист (15). В лонгитудинално проучване G. Mesibov (1993) и сътр. сред родители от средната социално-икономическа класа, установява, че негативното поведение на детето е най-честата причина за безпокойство и особено във възрастта между 2 и 3 години. Авторите обръщат внимание, че в повечето проучвания родителските опасения се определят въз основна на честотата, с която педиатрите насочват родител със специфична тревога към психолог, социален работник или психиатър и провокира дискусия по темата за тяхното недооценяване.

T. Ford и сътр. (2005), проучвайки във Великобритания честотата на тревогите сред родителите на над повече 10 хиляди деца на възраст между 5 и 15 години установяват, че 9,5% от всички родители споделят поне един проблем във връзка с поведението, емоциите или нивото на активност на тяхното дете (17). В същото проучване, се установява, че при 47% от децата, за които родителите са споделили някаква тревога за психиатрично разстройство то действително е налице при сензитивност 47% и специфичност 94%. Сензитивността отразява вероятността при едно дете да се постави диагноза за разстройство в развитието въз основа на опасенията на родителите. От своя страна специфичността отразява вероятността за правилна отрицателна диагноза. Установената от авторите по-ниска честота на родителски тревоги може да се обясни с факта, че проучването е фокусирано върху откриването или отсъствие на **проблем при децата.** В този контекст не се отчитат всички родители, при които се открива загриженост, притеснение или опасение относно нормалното развитие на тяхното дете.

Независимо от възрастта на детето, в общуването с родителите трябва да се прилага подходяща комуникативна технология. Това е от изключително значение за постигане на доверителни отношения и съответно ефективно реализиране на интервенционните цели и задачи (консултативни, диагностични или терапевтични). Нерядко родители споделят с нас негативния си опит в общуването с различни специалисти здравната, образователната или социална система. Примери много: Учител в детска градина съобщава на родителите: *„Детето Ви има аутизъм. Трябва да поискате да му изпишат лекарства“*. Лекар с обвинителен тон: *„Излезте от кабинета, тъй като ще счупи нещо! Трябва повече да го възпитавате!“*. Или друг лекар подценяващ тревогата: *„Прекалено много се тревожите. Това, че е на две години и не говори, не означава нищо. Момче е, все пак. Момчетата проговарят по-късно. Вие поосмислете*

дали не се нуждаете от помощ“. Или *„Аз съм специалистът и Ви казвам, че излишно се тревожите. Дайте му време и ще го израсте това поведение“*. В този дух могат да се дадат много примери.

Лекомисленото отъждествяване на **загриженост** и **проблем при работа с родителите** е неблагоприятно, дори опасно. Същото се отнася когато с лекота **загрижеността** на родителя се оценява като **неоснователна,** т.е. липсва да се анализира проблема и евентуално насочване към профилен специалист. Това поставя и въпроса за компетентността на специалиста и родителя. Основен принцип при психологична работа със семейства с малки деца е родителите да се приемат като компетентни по отношение на възможностите и потребностите на тяхното дете. Независимо, че компетентността на родителите е различна от тази на специалиста, тя има съществено значение за неговата ефективна работа. Приемането на компетентността на родителите спомага за поцялостно очертаване на основните области на развитие на детето и на техните тревоги. От друга страна осигурява по-лесно достигане на посланията на специалиста към тях. Обменът на компетентности, без загубата на професионална идентичност, може да се разглежда като важно условие за постигане на качествена и ефективна подкрепа. В този смисъл е добре да се припомни мисълта на J. Kruger и D. Dunning (2000), че **„некомпетентният човек не само има склонност да надценява своето равнище на компетентност, но и не успява да види компетентност у тези, които я притежават“.**

L. Blanchard и сътр. (2006) съобщават резултатите от Национално проучване на детското здраве от 2003 г., обхващащо 102 353 деца от САЩ. Те установяват много по-високи нива на родителски притеснения относно емоционални проблеми, проблеми в развитието или поведението в сравнение с броя деца, при които реално е открито разстройство в невро-психичното развитие. В проучване на K. D. Ellingson (2004) и сътр. се установява, че при 18% от родителите на деца от една до тригодишна възраст са налице притеснения във връзка с поведенчески, емоционални и социални проблеми. В национално представително рандомизирано нидерландско проучване проведено въз основа на данни от медицински центрове, обгрижващи деца в предучилищна възраст Холандия при 4107 родители на деца от 14 месеца до 12 години се установява, че при 49,3% от тях са налице неуточнени притеснения във връзка с развитието на децата им, а в 8,7% притесненията са свързани с поведението на децата им, като това се отнася преди всичко за родители с деца от по-малките възрастови групи, семейства с мигрантски произход (по повод работна заетост), с бащи със средно образователно ниво и с ниски доходи (21). Според методологията на проучването се прави последващо оценяване чрез уточняващи въпроси.

Установява се, че реалният брой на родителските опасения е значително по-нисък от този установен въз основа на споделените опасения от родителите. В проучването е направен анализ и на причините, поради които родителите не са потърсили професионална помощ във връзка със споделените от тях опасения. Най-често се отнася до липса на знание и информация за подходящ специалист, убеденост, че проблемът ще се реши от само себе си, както и до неблагополучен предходен опит в търсенето на помощ.

В проучването е направен анализ на семейната среда, като са потърсени факторите, които обосновават според родителите на практика отказ от търсенето на помощ. Те до голяма степен се припокриват с установеното при 8.7% от родителите, споделящи опасения от особености в поведението на техните деца – малка възраст на детето, етнически произход, образование на бащата и доход на домакинство, т.е. уязвими групи.

Резултатите от нидерландското проучване показват, че половината от родителите от общата популация на деца от 1- до 12-годишна възраст имат притеснения, свързани най-вече с поведението, което налага обсъждане с някого извън семейството. Професионалистите не потвърждават повечето родителски опасения по отношение на развитието, поведението и емоционалните проблеми (21). Екипът изследователи допуска, че тревогите на родителите относно развитието на техните деца са с висока честота сред общата популация и следователно те трябва да бъдат разглеждани като общ аспект на родителството, а не като специфична характеристика на определена група (21).

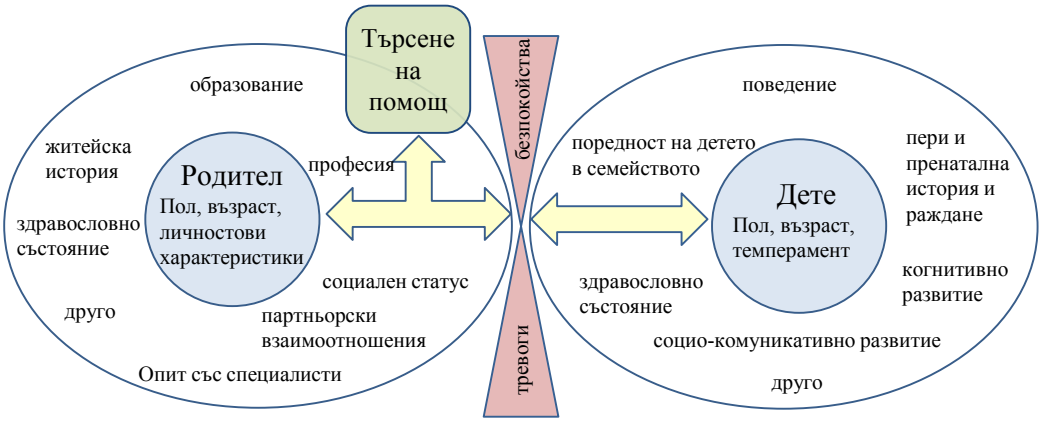
В друго австралийско проучване на A. Slateи сътр. (2010) се обсъждат притесненията на 1202 родители на деца от 2- до 16-годишна възраст. Те установяват най-висока загриженост по отношение на образованието на детето (35%), последвани от притеснения за здравето и благополучието (25%), насилието, наркотиците и алкохола (20%).

Представените до тук данни върху от проучвания на родителските тревоги, се отнасят предимно до представители на общата популация. Специалистите асоциират проблемите в развитието най-често с т.н. разстройства на развитието. Поради това считаме за необходимо да се представят резултати от проучвания в този контекст.

Изследователи от университета Вандербилт, САЩ, изучават първите появили се опасения, както и настоящите проблеми и поведения, споделени от родители на 44 двегодишни деца – 22 с аутизъм и 22 със закъснение в развитието (23). В контекста на първична диагностична оценка, родителите са помолени да отговорят на серия отворени въпроси, касаещи техните ранни опасения за развитието на детето им, както и на специфични въпроси относно

социокомуникативното поведение. Резултатите показват, че възрастта на децата, когато родителите са се обезпокоили за първи път, и специфичният характер на първите тревоги са сходни при двете групи – най-често са свързани с езиковото развитие). Когато им се задават конкретни въпроси за актуалното социокомуникативно поведение, родителите на деца с аутизъм отчитат повече дефицити и в двете области, отколкото родителите в контролната група. Тези резултати показват, че специфичните въпроси за социално-комуникативното поведение на децата могат да имат по-голяма полза от отворените въпроси при идентифицирането на малки деца, които са изложени на риск от диагноза аутизъм (23).

Ако тези данни се отнесат към темата за компетентността на родителите и специалистите, бихме могли да ги обвържем с риска от това, целенасоченото търсене да доведе до очаквано намиране, и съответно объркване или пропускане на онова, което не се търси. В този смисъл, можем да предположим, че в рамките на консултация, подготвеният психолог, посредством директно наблюдение на поведението на детето, на интеракциите между него и неговите близки, чрез интервю с отворени въпроси, би могъл да достигне до относително точно описание както на безпокойствата на родителите, така и на техните проявления при детето.



Фиг. 2. Фактори и обстоятелства, оказващи влияние върху появата на първите родителски безпокойства и търсенето на подкрепа

В общата популация е доказано, че изразяването на загриженост на родителите относно социалното развитие и поведението на техните деца корелира с по-късна диагноза разстройство на развитието, което кара F. P. Glascoe и сътр. (2003) да подчертаят значението на сериозното отношение към притесненията на родителите и потребността от изработването на услуги, позволяващи

тяхното достигане (24). Какви фактори оказват влияние върху безпокойствата на родителите, тяхната изява и съответно търсенето и получаването на специализирана подкрепа, са въпроси от ключово значение за развитието на тези услуги, а през призмата на безпокойствата, родителят вижда детето и взаимоотношенията между тях се развиват. Проучвания показват, че при деца с риск от забавяне на развитието (напр. недоносеност, ниско тегло при раждане и др.) загрижеността на родителите корелира умерено с официалната оценка на развитието, независимо от това, че много родители в съобщенията си пропускат съществени сигнали за забавяне на развитието (25).

Връзката между възрастта на детето и безпокойствата на родителите също е обект на изследване. От една страна, съобщенията показват корелация между ниската възраст на децата и по-високия риск от по-тежки симптоми, а от друга страна, ранното идентифициране осигурява по-ранен достъп до интервенция и следователно потенциално по-добър резултат от нея. S. Ozonoff и сътр. (2009) данните от проведеното от тях проспективно проучване на деца с висок риск от аутистично разстройство показват, че притеснението на родителите на 12-месечна възраст на детето е предикативно за диагнозата, но не и когато то е на шест месеца (26). Най-общо средната възраст на първо безпокойство е 19 месеца (27), но се очаква тя да намалее с оглед повишаващата се информираността на родителите.

Според някои проучвания родителите имат повече притеснения за по-малкото си дете, отколкото за по-голямото (24). Възможно обяснение би било възможността за сравнение и развитието в родителската перспектива. Сред останалите фактори, оказващи влияние е образованието на родителите, въпреки че както F. P. Glascoe и сътр. (2003) подчертава, знанията за детското развитие не се превръщат непременно в изразени опасения (14). Негативното детско поведение и по-високият социално-икономически статус на семейството увеличават вероятността родителят да не изрази своите безпокойства пред професионалист (14).

Психологично консултиране на много малки деца и техните близки – основни принципи

От описаното до момента е ясно, че много фактори оказват влияние върху времето на първото безпокойство, неговото естество и последващите стъпки. Важен момент е това, че липсата на знания, ниско възприемана спешност на проблемите и трудностите при получаване на грижи се оказват сред основните причини, поради които родителите отлагат или изобщо не търсят подкрепа. От

друга страна, високият процент на разпространение на опасенията на родителите относно развитието на децата, показва че те могат да бъдат разглеждани като един много общ аспект на родителството изобщо, което не бива да подценява тяхната стойност, още повече, че влиянието на родителските притеснения от и върху качеството на взаимоотношения с детето, формирането на привързаност и т.н., е неоспоримо. Именно поради това, в психологичната практика притесненията на родителите обикновено се разглеждат като много високо значими при първоначалното влизане в системата за грижи.

Консултирането на семейства с бебета или много малки деца е многостепенна интервенция, имаща следните цели:

- **насърчаване** на здравословното социално и емоционално развитие на детето;
- **подобряване** на социалното, емоционалното и поведенческото здраве на малкото дете и на неговото развитие като цяло;
- **подкрепа и изграждане** на ефективни модели на взаимоотношения родител-дете, родител-родител, родител-дете-среда, родител-дете-дете и т.н.;
- **превенция** на формирането на проблемно поведение и редуциране на риска от поява на предизвикателни поведения.

Една от най-популярните дефиниции на консултирането в малката възраст свежда неговата същност до интервенция, насочена към **намиране на решения** и **изграждане на капацитет**, изпълнена посредством взаимоотношения на **сътрудничество между консултант с експертиза** в областта на психичното здраве и **един** или повече индивиди **с компетентност и образование в друга сфера** – детско развитие и семейства – или **индивиди с отговорности в грижата за децата** (28). Същите автори, E. Cohen и R. K, Kaufmann (2005) разграничават два основни типа консултации:

- Консултации на ниво **дете** или **семейство** (индивидуално ниво) – консултантът предоставя директни услуги на определени деца, включително скрининг, оценка на състоянието, разработване на индивидуализирани планове за семейни услуги или препоръки. Консултацията на индивидуално ниво би могла да се осъществи и със специалист, работещ с детето с цел подкрепа в разработването на стратегии и техники за подпомагане на положителното развитие на детето и намаляване на трудностите с поведението му. Този тип консултация обикновено има за цел подобряване на поведението или социалното и емоционалното развитие, подкрепа на благополучието на семейството.
- Консултации на ниво **програма**, която се фокусира върху подпомагане на програми чрез тренинг, водене и обучение, разработване на

последователни програмни подходи за обслужване на деца с емоционални и поведенчески затруднения.

Ранното детство е етап на изключително бързо и динамично развитие, което няма аналог в останалите периоди от човешкия живот. Тази динамика прави възможно бързото натрупване на умения и познания у малкото дете, които изправят родителите и специалистите пред потребността от това да се адаптират също толкова бързо към настъпилите промени в него. Именно във връзка с тези особености на развитието на детето между нула и три години, психологичните консултации на семейства с малки деца по повод тревоги в тяхното развитие не могат да се разглеждат като изолиран еднократен акт, а предполагат серия от сесии.

Основните принципи и практики, които са от съществено значение за постигане на сътрудничество и изграждане на капацитет при консултации на семейства с малки деца, са описани от K. Johnston & C. Brinamen (2006). Те определят консултативната позиция като **„начин на съществуване“,** което подчертава взаимните отговорности и **„споделяне на усилията“** на консултанта и членовете на семейството (29). Чрез **„чудене заедно“,** консултантът помага на родителите да разберат поведението на детето и да участват в промени, които могат да насърчат социоемоционално развитие, предотвратяват или въздействат при предизвикателно поведение на малкото дете. Тази специфична позиция на консултиращия специалист прави възможно *„проучването“* на неразбирането на детето. Консултативната позиция помага на ангажираните с детето да проучат неразбирането и объркването, което изпитват по отношение на детето, своите роли и поведения и т.н. и по този начин да достигнат и обмислят нова информация или нови идеи. Чрез търпение, отчитане на перспективата и рефлексивно обучение консултиращите специалисти използват своите отношения с родителите, за да ги подпомогнат във формирането на капацитет, който да им позволи да проявяват съпричастност и отзивчивост към детето по нови и ефективни начини.

Консултирането на много малки деца и техните близки има за цел да укрепи връзките между тях. Това изисква определени умения и способности от страна на специалиста, които да му позволят да обхваща ефективно различните пластове/**нива на комуникация (процес и съдържание),** влияещи върху взаимодействието и съответно предопределящи какво ще се случи. **Любознателното и неосъдително отношение** към участниците, към споделеното и демонстрираното от тях, са ключови за реализирането на консултацията. Чуденето „НА“ и учудването „ОТ“ „незнаенето“ са естествени предизвикателства, които трябва да се избягват и да се отработват конструктивно. Добрата консултация

предполага да бъдат въведени и чути всички „гласове“ (позиции) – психологът дава възможност за равнопоставена изява на всеки от участниците с неговите собствени позиции и перспективи (особено на детето) и улеснява сътрудничеството и чуваемостта.

Този подход предполага **взаимно доверие и уважение.** Подкрепящата и приемаща позиция на специалиста позволява отваряне на пространство (физическо, но преди всичко ментално) за споделяне, в което родителите могат да назоват тревогите, които са ги довели там, както и онези, които до момента не са били *„допуснати“* през думите. Обличането на тревогите в думи, изнасянето на думите извън мислите и чуването им (от самия родител, но и от детето, от специалиста и т.н.), позволяват на родителя да погледне на тях от една недостъпна до момента дистанция, която осигурява възможност за промяна (от това как възприема нещата, през това какво означават те за него, за детето, за близките и за живота им, за специалиста, до това какво може да се направи, как и дали трябва).

Осъзнаването на значението на субективната перспектива относно преживяното, казаното и неизказаното е повратна точка в консултативната интервенция и ключ към нейното ефективно реализиране. То се постига чрез внимателно и постепенно развитие на диференцирането на личната перспектива или позиция от тази на останалите хора, чрез предоставянето **на сигурни и безопасни условия** те да бъдат изявени през думи и/или поведение.

Всичко това се случва на фона на едно **активно** и персистиращо **отчитане на различните фактори,** оказващи влияние върху всеки един от участниците в консултативния процес (нека не забравяме самия специалист и силата на супервизията в това отношение).

Психологът разглежда **контекста и свързаните с него специфики,** които могат да повлияят процеса на консултиране – напр. житейската история на родителя/родителите, техния опит, принадлежност, ценности, вярвания, но също така и съществуващите възможности за подкрепа, процедури, колеги, стандарти, политики и т.н. Контекстът включва и оценка на взаимоотношенията между детето и неговите близки, в рамките на която **компетентността и функционирането следва да бъдат разглеждани като динамични** и да се отчита тяхната вариабилност. Детето се развива, родителите се развиват, техните адаптивни възможности и взаимоотношения се развиват. Бебето тук е едновременно символ на надеждата, но и на проблемите, свързани с него, т.е. малкото дете като източник на радост, щастие, страдание, отчаяние, символ на светлото бъдеще, но и на липсата на бъдеще или лошото бъдеще, различното бъдеще. Отчитането на тази амбивалентност в отношението на възрастните

към детето и към новата роля, която те самите имат, както и представянето и като по-скоро типична за родителстването (това чувство и тези мисли не са чужди на родителите и не ги правят лоши родители, или лоши хора) отварят нови възможности за изграждане на капацитет, но това е постижимо единствено през чуването на тревогите.

Консултативният процес предоставя възможност родителите да споделят много теми, които по един или друг начин ги безпокоят, но позволява само някои от тях да бъдат разгледани. Умелият консултант спомага чрез идентифицирането в конкретния момент на най-важните за тях и да мотивира родителите да развият необходимите компетентност и умения и съответно да продължат изграждането на здрава емоционална връзка с малкото дете.

От психолога се очаква в рамките на серия от консултации да подпомогне родителите в това да погледнат на детето, на неговото поведение и на своите родителски умения **отвъд безпокойствата,** които са ги довели до него, като ги обвърже с онова, което би могло да се случи и онова, което те са си мислели, че ще се случи. Тази своеобразна игра с времето с основание включва миналото, настоящето и бъдещето. Майката е мислила за това каква майка иска да бъде, каква майка ще бъде и каква майка е, много преди да стане майка. Майката е мислила за това какво дете иска да има, какво дете ще има и какво дете има. Бащите също преминават през подобни етапи на подготовка, макар и различно изявени. Създаването на образи, изграждането на представи за нас самите, за хората в нашия живот, за нещата, които ни се случват, е нещо типично, но важното е доколко създаденият образ и реалният образ се доближават. Тревогите на родителите е важно да бъдат осмислени и през това доколко реалното дете отговаря на „представяното“ (нека не го наричаме идеално) дете и как това се отразява в грижата и взаимоотношенията им. Този процес на изграждане на образи е особено интензивен по време на бременността и не случайно много от програмите за психично здраве на бебето и малкото дете обхващат месеците преди раждането, дори преди зачеването. Има категорични доказателства за пренаталните влияния върху много клинични проблеми в периода на ранното детство (30), поради което съвременните политики за работа включат и пренаталния опит в концептуализацията за психично здраве на бебето и малкото дете (31).

Заключение

В заключение може да се обобщи, че чрез интегриране на професионалните си знания и умения с онова, което е споделено и показано от родителите и детето, консултиращият психолог помага на родителите да се почувстват

овластени в тяхното търсещо родителстване и да достигнат до онези изводи и решения, които най-много се доближават до техните потребности, възможности, културни и социални ценности. Съвременното разбиране за психичното здраве на бебето и малкото дете изисква мултидисциплинарен подход, тъй като сложният, взаимосвързан характер на човешкото развитие, спецификите и отклоненията в него, изискват опит и концептуализация извън възможностите на една конкретна дисциплина и на един конкретен специалист.

Библиография

1. Zeanah, C. H., Jr., & Zeanah, P. D. The scope of infant mental health. In C. H. Zeanah, Jr. (Ed.), Handbook of infant mental health The GuilfordPress; 2009.p. 5–21.
2. Zeanah, C. H., &Z eanah, P. D.T owards a defi-nition of infant mental health. Zeroto Three; 2001.p.22,13–20.
3. Barlow, J., &S vanberg, P. O. Eds. Keeping the baby in mind: Infant mental health in practice. Routledge/Taylor &Francis Group; 2009. https://doi.org/10.4324/9780203883778
4. Schore, A. N. Effects of a secure attachment relationship on right brain development, affect regulation, and infant mental health. InfantMental HealthJournal, 22(1-2);2001,p. 7–66.
5. Kiss, Melinda & Fechete, Gabriela & Pop, Mirela & Susa, Georgiana. Early childhood self-regulation in context: Parental and familial environmental influences. Cognition, Brain, Behaviour. AnInterdisciplinaryJournal. XVIII;2014, p.55-85.
6. Taipale, Joona. Self-regulation and Beyond: Affec tRegulation and the Infant – Caregiver-Dyad. Frontiersin Psychology; 2016, 7. 10.3389/fpsyg.2016.00889.).
7. Newman, T. With Yates, T. & Masten, A. What works in building resilience? Barnardo's, Barkingside; 2004.
8. Sices L, Feudtner C, McLaughlin J, Drotar D, Williams M: How do primary care physicians manage children with possible developmental delays? A national survey with an experimental design. Pediatrics. 2004, 113: 274-282. 10.1542/peds.113.2.274.).
9. Winnicott, D.W. The Maturational Processes and the Facilitating Environment. London: Tavistock; 1979.
10. Fouladi, R., Moller, N., & McCarthy, C. Examination of internal consistency and construct validity of scores on the Parental Attachment Scale: Preliminary psychometric results. Measurement & Evaluation in Counseling& Development, 39(1); 2006,p.2-30.
11. Likierman, M. The function of anger in human conflict. International Review of Psycho-Analysis, 14;1987, p.143-161.
12. Algarvio, Susana&Leal, Isabel. Parental Concerns Definition: A Systematic Literature Review. Psicologia, Saúde&Doença. 17; 2016, p.423-440. 10.15309/16psd170310.).
13. Glascoe FP: The importance of discussing parents' concerns about development. Ambulatory Child Health; 1996, 2: 349-356.
14. Glascoe FP: Collaborating with Parents: Using Parents' Evaluation of Developmental Status (PEDS) to Detect and Address Developmental and Behavioral Problems. Nashville, TN, Ellsworth & VandermeerPress; 2002.
15. Glascoe FP: Parents' concerns about children's development: prescreening technique or screening test? Pediatrics; 1997, 99: p. 522-528. 10.1542/peds.99.4.522.
16. Mesibov, G., Schroeder, C.,&Wesson, L. Parental concerns about their children. In M. Roberts, G. Koocher, D. Routh& D. Willis (Eds.), Readings in Pediatric Psychology. NewYork, NY: Plenum Press;1993, p. 307-316.
17. Ford T, Sayal K, Meltzer H, Goodman R: Parental concerns about their child's emotions and behavior and referral to specialist services: general population survey. BMJ; 2005, 331: p.1435-1436. 10.1136/bmj.331.7530.1435.).

18. Kruger, Justin&Dunning, David. Unskilled and Unaware of It: How Difficulties in Recognizing One's Own Incompetence Lead to Inflated Self-Assessments. Journal of Personality and Social Psychology; 2000,77. p.1121-34. 10.1037//0022-3514.77.6.1121.
19. Blanchard, L. T., Gurka, M. J., &Blackman, J. A Emotional, developmental, and behavioral health of American children and their families: a report from the 2003 National Survey of Children's Health. Pediatrics; 2006,117(6), e1202-1212. doi:10.1542/peds.2005-2606).
20. Ellingson KD, Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Horwitz SM: Parent identification of early emerging child behavior problems: predictors of sharing parental concern with health providers. ArchPediatrAdolescMed; 2004, 158:p.766-772.
21. Reijneveld, S.A. &Meer, Gea&Wiefferink, Carin&Crone, Matty. Parents' concerns about children are highly prevalent but often not confirmed by child doctors and nurses. BMC public health; 2008, 8. 124. 10.1186/1471-2458-8-124.
22. Slater, A., Bowen, J., Corsini, N., Gardner, C., Golley, R., &Noakes, M. Understanding parent concerns about children's diet, activity and weight status: an important step towards effective obesity prevention interventions. Public Health Nutrition; 2010, 13(8), p.1221-1228. doi:10.1017/S1368980009992096
23. Coonrod, Elaine E. MS; Stone, Wendy L. PhD Early Concerns of Parents of Children With Autistic and Nonautistic Disorders, Infants& Young Children: July 2004 - Volume 17 - Issue 3 - p 258-268
24. Glascoe FP. Parents' evaluation of developmental status: how well do parents' concerns identify children with behavioral and emotional problems? ClinPediatr (Phila); 2003, 42(2):133-8. doi: 10.1177/000992280304200206. PMID: 12659386
25. Herlihy, Lauren&Knoch, Kelley&Vibert, Bethany&Fein, Deborah. Parents' first concerns about toddlers with autism spectrum disorder: Effect of sibling status. Autism : the international journal of research and practice; 2013, 19. 10.1177/1362361313509731.
26. Ozonoff S, Young GS, Steinfeld MB, Hill MM, Cook I, Hutman T, Macari S, Rogers SJ, Sigman M. How early do parent concerns predict later autism diagnosis? J DevBehavPediatr; 2009 Oct;30(5):367-75. doi: 10.1097/dbp.0b013e3181ba0fcf. PMID: 19827218; PMCID: PMC2919345.
27. De Giacomo A, Fombonne E. Parental recognition of developmental abnormalities in autism. EurChildAdolescPsychiatry; 1998, Sep;7(3):131-6. doi: 10.1007/s007870050058. PMID: 9826299.
28. Cohen, E., &Kaufmann, R. K. (2005,Rev. Ed.). Early childhood mental health consultation. DHHS Pub. No.CMHS-SVP0151. Rockville, MD:CenterforMental Health Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
29. Johnston, K., &Brinamen, C. Mental health consultation in childcare: Transforming relationships among directors, staff, and families. Washington, DC: ZERO TO THREE; 2006.
30. Robinson M, Oddy WH, Li J, Kendall GE, deKlerk NH, Silburn SR, Zubrick SR, Newnham JP, Stanley FJ, Mattes E. Pre- and postnatal influences on preschool mental health: a large-scale cohort study. J ChildPsycholPsychiatry; 2008 Oct;49(10):1118-28. doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.01955.x. PMID: 19017026.
31. Institute of Medicine and National Research Council. 2000. From Neuronsto Neighborhoods: The Science of Early Childhood Development. Washington, DC: The National AcademiesPress. https://doi.org/10.17226/9824.

Ефективните терапии и интервенции за аутизъм: Програма на СЗО за обучение на родители и други лица, полагащи грижи за деца с проблеми в развитието

Михаела Барокова

Какво е аутизъм?

Разстройствата от аутистичния спектър засягат развитието на нервната система на децата и се характеризират с поведенчески симптоми, които се проявяват през първите 2 – 3 години от живота на детето[1, 2]. Тези симптоми са в сферата на социалните взаимоотношения (пр. липса на визуален контакт, детето не показва и не дава предмети, липса на реципрочност в общуването, липса на игри с преструване, невъзможност за разбиране на чужда гледна точка), комуникацията (пр. забавяне в говорното развитие, детето не отговаря на името си, затруднение в поддържането на разговор, различен тон и темпо на говорене, липса на интеграция на изражение, жестове и реч) и повтарящи се, ограничени и стереотипни модели на поведение (пр. стриктно следване на рутина и ритуали, ехолалия, фиксирани интереси, стереотипни движения). Въпреки че в последната версия на диагностичния наръчник на Американската психиатрична асоциация (American Psychiatric Association)[1], сферата на социалните взаимоотношения и комуникация са комбинирани в една обща сфера, те все още са разделени в две категории според последната версия на Международната класификация на болестите[2].

По последни данни от епидемиологични изследвания в Северна Америка, средно едно на всеки 54 деца ще получи диагноза разстройство от аутистичния спектър[3]. В България към този момент няма публично-достъпни данни за броя на децата с аутизъм и проблеми в развитието и разбивка по диагнози. Според данни на Министерството на образованието и науката, през учебна година 2019 – 2020 е имало 25 000 деца със специални образователни потребности, включително затруднения в комуникацията, записани в детски градини и училища[4]. Също още около 10 000 деца с проблеми в развитието, които не са част от образователната система.

Когато става дума за нуждите на тези деца и техните семейства, според годишния бележник на Националната мрежа за децата, има недостиг на специалисти за работа с деца с проблеми в развитието и няма координация между

различните специалисти и звена, които отговарят за социалните услуги[5]. По доклад на УНИЦЕФ на тема ранна детска интервенция, 38% от интервюираните специалисти нямат опит в работата с деца под 3-годишна възраст[6]. Също така по данни, събирани от родители на деца с проблеми в развитието в България между април и юли 2020, над 50% от респондентите са посочили, че през последната година са изпитали затруднение при получаването на психологическа или терапевтична услуга за тяхното дете[7]. На база тези доклади има недостиг на терапии и интервенции за деца с аутизъм в България.

Какви трябва да са целите на терапиите и интервенциите?

Целите на терапиите и интервенциите трябва да бъдат базирани на диагностичните критерии за разстройствата от аутистичния спектър. Разстройства на развитието се диагностицират на база поведението на детето, следователно терапиите и интервенциите трябва да целят да променят поведението на детето в сферите на социалните взаимоотношения, комуникацията и повтарящите се и стереотипни модели на поведение. Специално внимание трябва да се обърне на речта и комуникацията като цели на интервенциите за аутизъм, защото 1 на всеки 3 диагностицирани с аутизъм деца не използва устна реч[8,9,10]. Развитието на устната реч в предучилищна възраст е един от най-значимите предиктори за дългосрочното развитие на децата с аутизъм[11,12,13,14,15]. Следователно е важно терапиите и интервенциите за аутизъм да се фокусират върху развитието на комуникацията и речта на децата.

Други цели на терапиите за аутизъм трябва да са свързани и с приоритетите на родителите и семействата им, които често се различават от целите на терапевтите. По-конкретно, изследвания от шест различни Южно-Американски държави[16], от Сърбия[17] и от България[7] показват, че родителите освен, че поставят социалните взаимоотношения, комуникацията и проблемното поведение като цели за терапията на техните деца, също избират и ежедневните умения на детето (пр. обличане, хранене, участие в ежедневните дейности на семейството).

При събиране на данни от български родители, те също посочват храненето, безопасността, сензорните поведения и съня на детето си като важни цели за терапии и интервенции[7]. Въпреки че тези сфери от ежедневието на децата са важни, конкретни терапии и интервенции, които се фокусират само върху тях, няма да доведат до загуба на диагнозата на детето, т.е., няма да имат директен ефект върху сферите на поведение, спрямо които се поставя диагноза

аутизъм. Същото се отнася и до терапии, които целят да променят функцията на нервната система на децата с аутизъм, било то чрез лекарства или чрез различни физически упражнения. Изследванията за биомаркери за аутизъм[18] все още са в своя зародиш и съответно не знаем достатъчно за това как функцията на нервната система на децата с аутизъм се различава от тази на децата с типично развитие, за да може да разработим ефективни терапии, които да я таргетират.

В обобщение, целите на терапиите и интервенциите за аутизъм трябва да са свързани с трите сфери на затруднения, които характеризират това разстройство на развитието, а именно социалните взаимоотношения, комуникацията и стереотипните модели на поведение.

Как трябва да се оценява ефективността на терапиите и интервенциите?

При оценката на вече съществуващи терапии, трябва да си зададем серия от въпроси, за да оценим тяхната ефективност. Освен коя от сферите на аутизма конкретната терапия има за цел да промени, трябва да се запитаме какъв е механизмът зад очаквания ефект. Например, терапия, която се базира на хранителна диета, едва ли може да доведе до подобрение на речта на детето или до използване на очен контакт, въпреки че може да подобри симптомите на детето, свързани с храносмилането.

След като сме определили, че механизмът, по който терапията ще доведе до промяна в поведението на детето, е научно-обоснован, следващия въпрос е да се оцени дали тази промяна ще е краткотрайна или дълготрайна, т.е., подобрението на детето ще се запази ли в следващите три, шест или дванадесет месеца след приключването на терапията.

Освен срокът, в който терапията е ефективна, трябва да се оцени и контекстът, в който тя се провежда. По-конкретно дали уменията, на които се учи детето (пр. да изчаква и да взима ред по време на урок в училище), ще бъдат генерализирани в ежедневието на детето (пр. когато си играе с родителите вкъщи).

Терапията трябва да се оцени и въз основа на това дали може да се пригоди към конкретните нужди на детето и неговите силни страни. Тъй като проявленията на симптомите на разстройства от аутистичния спектър са изключително разнообразни, една терапия, приложена по идентичен начин на всички деца, едва ли ще доведе до еднакво положителен ефект за всички. Често ефективните терапии трябва да дават възможност за индивидуален подход, базиран на нуждите и способностите на детето.

В контекста на научни изследвания за ефективността на терапиите, трябва да се оцени кои са участниците в изследването като брой, възраст и други демографски характеристики и дали те отговарят на характеристиките на децата, с които се прилага терапията. Така например терапии и интервенции, които са доказано ефективни за 10-годишни деца с интелектуално изоставане, може да не се ефективни при 4-годишни деца без устна реч.

Важно е в изследването също да бъде включена и контролна група деца, която да има сходни характеристики като групата деца, с които се прилага тестваната терапия. Включването на такава контролна група позволява да се провери дали промяната при децата се дължи на терапията или на типичната промяна у тях като част от тяхното развитие. Например, ако една терапия продължава една година – дали промяната у детето е резултат от терапията или от естественото порастване на детето.

Един от най-важните критерии при оценката на ефективността на терапии е какви показатели за ефективност се използват или по-точно как се измерва промяната. Има различни варианти според това кой аспект от поведението на децата се изследва. Ако терапията цели да подобри езиковите умения на децата, могат да се използват стандартизирани тестове, въпросници, на които отговарят родителите или учителите на детето, наблюдение на поведението (под формата на видео и/или аудиозапис), или клинична оценка. Подборът на тези показатели за ефективност е решаващ, защото показателят може да не е достатъчно чувствителен към промяната в поведението на детето (пр. детето от 10 вече използва 35 нови думи) или пък да отчита промяна, която да няма съществен ефект върху ежедневието на детето и качеството на неговия живот.

Кои са терапевтичните модели с доказана вече ефективност?

Приложен поведенчески анализ (applied behavioral analysis; ABA) се основава на принципите на бихевиоризма отнесени до поведението на хората. Най-общо според тези принципи трябва да се поощрява желаното поведение (пр. чрез прегръдка, пляскане с ръце, любима храна или играчка) и да се игнорира нежеланото поведение (пр. на детето се дава тайм аут, когато направи нещо нередно). Използването на принципите на бихевиоризма с деца с аутизъм датира още от 80-те години с една от публикациите на Ловаас[19]. В нея се описва как такъв тип терапевтични занимания, прилагани по 24 до 40 часа на седмица в период от няколко години, водят до значителни подобрения в поведението на децата. 49% от децата в изследването са включени в редовно училище. От

тогава до днес множество изследвания показват ефективността на приложния поведенчески анализ при разстройствата от аутистичния спектър[20, 21, 22].

Naturalistic Developmental Behavioral Interventions (NDBI) е друга категория от терапии и интервенции, които са ефективни при децата с аутизъм[23, 24, 25, 26]. Тези терапии са ежедневни (naturalistic) спрямо контекста, в който се прилагат – дома, детската градина, училището на детето. Те са ежедневни спрямо кой провежда терапията – родителите, родините или учителите на детето. Тези терапии също са ежедневни спрямо уменията, които целят да развият у децата (пр. самостоятелно хранене, помагане вкъщи, игри).

Тези интервенции също са developmental, защото са съобразени с развитието на детето. По-конкретно уменията, които променят, са съобразени с възрастта и интелектуалното развитие на детето. Самите умения се учат в определен ред, т.е. има надграждане от по-лесно до по-сложно. Конкретен пример от областта на езиковото развитие е, че първо децата се учат на споделено внимание и използване на жестове, а след това изговаряне на думи, фрази и цели изречения.

NDBI терапиите са поведенчески. Те целят да променят поведението на детето често в сферите, в които то има най-големи затруднения, а именно в социалните взаимоотношения, комуникацията и стереотипните модели на поведение.

Кои са ключовите елементи на ефективните NDBI терапии? Изследване на Frost et al.[23] от миналата година определя кои са ключовите елементи на успешните NDBI терапии и интервенции. Според изследването тези елементи са осем:

- Комуникация лице в лице: Детето и терапевтът са застанали лице в лице, на едно ниво на очите. Ако детето седи на пода, терапевтът също седи на пода, а не е прав или седнал на стол.
- Следват се интересите на детето: Детето избира на какво да се играе или какво да се прави. В контекста на избраната от детето игра, терапевтът е активен и прилага терапевтичните стратегии.
- Позитивни емоции и ентусиазъм: Терапевтът да показва положителна емоция и ентусиазъм от общуването с детето. Ентусиазмът и положителните емоции трябва да са съобразени със сензорните възприятия на детето. Например, ако детето не обича силни шумове, терапевтът трябва да избягва пляскане с ръце или шумни възклицания.
- Демонстрация на комуникация/реч: Терапевтът трябва да съобразява речта и комуникацията си с нивото на развитие на детето и да демонстрира оптималната комуникация. Например, ако детето използва изкази от по една

дума, терапевтът може да използва фрази и кратки изречения, но не и дълги, и граматически сложни такива.

• Отговаряне на опитите на детето да комуникира: Терапевтът устно да отговаря на опитите на детето да комуникира. Например, ако детето посочи играчка, която иска, терапевтът освен да му я даде, трябва да я назове и да я опише. Други стратегии са терапевтът да повтори какво е казало детето и да обогати описанието на предмета.

• Създаване на ситуации, които изискват от детето да комуникира: Терапевтът така организира пространството или играта, че на детето да му се наложи да комуникира. Например, да се сложи любимата играчка на видимо, но недостъпно място, или да се сложи любимата храна на детето в прозрачна кутия, която детето да не може да отвори само. В такива ситуации на детето ще му се наложи да комуникира с терапевта било то с побутване, поглед, посочване или думи и терапевтът може да използва тези моменти да поощри и развие комуникацията на детето.

• Чести обучителни моменти (на директно показване на умения): Терапевтът често да показва и демонстрира на детето уменията, на които иска да го научи.

• Качеството на тези обучителни моменти: Терапевтът да дава кратки и ясни инструкции, да показва нови умения, когато детето е мотивирано, да поощрява положителните поведения, да следва прогресия от по-лесни до по-сложни стъпки.

Примери на ефективни терапии и интервенции

Споделено внимание, символна игра, ангажираност и регулация (Joint Attention Symbolic Play Engagement Regulation*; *JASPER): Тази терапия се основава на принципите на приложния поведенчески анализ. Децата се учат на нови умения (пр. споделено внимание) чрез различни нива на подкрепа и поощрение (устно се обяснява на детето, терапевтът показва умението, терапевтът използва ръцете на детето и заедно извършват действието)[27]. На всяко дете се поставят индивидуални и конкретни терапевтични цели. Уменията са показват, както в структурирана среда (пр. седнал на маса), така и в неструктурирана среда (пр. по време на игра). Дейностите и игрите се определят от детето и неговите интереси. В едно от първите изследвания на ефективността на тази терапия се включват по-малки деца между 3 и 4 години и самата терапия продължава между 4 и 5 седмици по 30 минути всеки ден[27]. По-концептуално JASPER учи децата на умения, които предхождат развитието на устна комуникация и реч. Вече се тества и JASPER, прилаган от родителите на детето, с

обещаващи резултати[28]. По-конкретно, изследването с деца между 22- и 36-месечна възраст, при което родителите прилагат терапията вкъщи за период от 10 седмици. Децата на родители, които прилагат JASPER, показват подобрение в споделеното внимание и ангажираност повече отколкото родителите, които посещават стандартни обучителни курсове.

Подобряване на уменията на родителите при ученето на комуникация (Improving Parents as Communication Teachers; ImPACT): Това е терапия, която се прилага от родителите в домашни условия. Тя цели да обучи родителите как да подпомагат социалната комуникация на своите деца по време на игра и ежедневни дейности[29]. Изследвания показват, че програмата води до статистически значими подобрения в речта на децата[30]. Конкретните терапевтични цели за всяко дете се определят индивидуално от неговите родители и терапевтът, който ги обучава на програмата[29]. Обучението на родителите по прилагането продължава 12 седмици. Терапията е подходяща и за по-големи деца (пр. изследване с деца между 44- и 80-месечна възраст[31]).

Модел на ранен старт на Денвър (Early Start Denver Model; ESDM): Този терапевтичен модел е подходящ за малки деца до предучилищна възраст и комбинира техники от приложния поведенчески анализ и други модели спрямо развитието на детето[32]. Самата интервенция се прилага в дома на детето, както от терапевти, така и от неговите родители. Изследване е проведено с деца между 18 и 30-месечна възраст[32], при което терапията се прилага от терапевти по 20 часа на седмица и от родителите по 5 или повече часа на седмица. Сравнено с деца, които получават стандартна терапия, децата, които получават ESDM, показват значими промени в IQ и адаптивно поведение, а също и в промяна на диагнозата[32].

Основно обучение за реакция (Pivotal Response Treatment; PRT): Целта на PRT е да подобри академичните умения и мотивацията на децата, да развие тяхната социална комуникация, да подобри техните взаимоотношения с връстници, да намали проблемното поведение[33]. PRT, както и другите примери за ефективни терапии е базирана на приложния поведенчески анализ. Също така в PRT терапевтичните цели на децата се поставят спрямо техните индивидуални нужди и ежедневие. Стандартните PRT програма обикновено включват занимания по 25 или повече часа на седмица[33]. PRT обикновено се прилага от сертифицирани терапевти, но има и изследвания, които показват, че е ефективен модел и когато се прилага от родители вкъщи след обучение[34]. PRT е подходящо за малки деца (2 до 6 години) до предучилищна възраст, но се използва и с по-големи.

Важно е да се отбележи, че повечето от ефективните терапии и интервенции за аутизъм са създадени и разработени за по-малки деца. Колкото по-рано се започне с терапевтичната работа, толкова по-големи са възможности за подобрение и промяна в развитието на детето.

Според Autism Science Foundation, която публикува списък с ефективни терапии и интервенции за аутизъм, логопедичната терапия, ерготерапията и физиотерапията също имат положителен ефект върху уменията и поведението на децата с аутизъм[35]. Логопедичната терапия помага с езиковите умения на децата, ерготерапията помага при сензорните поведения и физиотерапията помага за развитие на моториката на децата.

Родителите често си задават въпроса дали няма медикаментозни терапии за аутизъм. Към този момент терапии, включващи употребата на лекарства, показват, че имат ефект върху децата с аутизъм, но той е свързан с умения и поведения, които не са част от диагностичните критерии за това разстройство на развитието. Например, лекарства, които намаляват агресията и авто-агресията при децата[36, 37].

Обучение за обгрижващи деца (Caregiver Skills Training; CST): Всички от разгледаните дотук терапии и интервенции, които са изследвани и доказано ефективни, изискват продължителни обучения и много ресурси от страна на родители и терапевти (както свързани с финансиране, така и с времето, което отнемат за обучение). Като част от своята програма за психично здраве (mental health Gap Action Program), Световната Здравна Организация (СЗО) разработва програма, която цели да обучи родителите на деца в риск от или с разстройства на развитието в държави и въобще контекст на ограничени ресурси[38]. Програмата следва подход ориентиран не само към детето, но и към неговото семейство. Обучението е подходящо за родители на деца между 2 и 9 години, като в момента се разработва и версия от 0 до 3 години. Програмата цели да овласти родителите като ги обучи да прилагат стратегии за подпомагане на развитието на детето им ежедневно вкъщи. Тъй като родителите често са тези, които прекарват най-много време с детето си, когато то е малко, пък и го познават най-добре, биха могли да прилагат стратегии много по-често, отколкото терапевти, които работят с детето по час-два на седмица. Програмата има за цел да бъде интегрирана във вече съществуващи социални услуги, които се предлагат на семействата, да постигне устойчивост в местния контекст и да се предлага безплатно на родителите[38].

Програмата е разработена след преглед на литературата на тема ефективни терапии и интервенции при деца с проблеми в развитието[38]. Учени и лидери от 21 държави са консултирани при нейната разработка. Програмата има

за фокус да подобри социалната комуникация на детето и да намали неговото проблемно поведение, да подпомогне връзката между родителя и детето, да подкрепи участието на детето в ежедневието на семейството и да подобри благополучието на родителя (от гледна точка на знания, умения, ефективност при прилагането на стратегии за подпомагането на развитието на детето).

Съдържанието на програмата и стратегиите, които представя, са базирани на приложния поведенчески анализ[38]. Обучението за родители също следва основните принципи на NDBI терапиите и интервенциите, по-конкретно: JASPER и PRT. Програмата има индивидуален подход към всяко дете и неговото семейство. В началото на програмата, обучителят и родителите на детето заедно определят и поставят конкретни цели за детето, по които да се работи и които да се оценят след приключване на програмата. Програмата се прилага в ежедневен контекст: по време на ежедневни дейности (пр. хранене, къпане, подреждане, готвене) и по време на игра с детето.

Програмата се състои от 9 групови и 3 индивидуални сесии за всяко участващо семейство[38]. По време на груповите сесии първо се обобщава материалът от предишната сесия. След това се представя и дискутира се конкретен пример за поведението на детето, който илюстрира материала. Обучителят прави кратка лекция, в която ясно описва на родителите, на кои аспекти от поведението на детето трябва да обърнат внимание и какви различни стратегии могат да използват, за да го променят и подобрят. След това двамата обучители правят практическа демонстрация на тези стратегии и чак тогава включват родителите, които по двойки се упражняват в прилагането на стратегиите. Например, ако в конкретната сесия се обсъжда как да се научи детето да се облича само, първо обучителите ще разиграят ситуацията като единият ще е в ролята на родител, а другият в ролята на детето, което не иска да се облича. След това родителите ще разиграят подобна ситуация като обучителите обикалят между родителите и им дават обратна връзка за това как прилагат стратегиите. В края на сесията се поставят цели/съставя се план как родителите да приложат тези конкретни стратегии със собствените си деца вкъщи през идната седмица.

Трите индивидуални сесии на програмата имат за цел я индивидуализират спрямо уменията, интересите и целите на конкретното дете и неговото семейство[38]. Първата сесия се провежда преди първата групова сесия с цел обучителите да се запознаят със семейството, да му разяснят програмата и заедно да изберат какви цели да се поставят за детето. Също така се прави запис на родителя и детето, които първо извършват ежедневно занимание (пр. хранене, обличане), а после си играят. През следващите две индивидуални сесии в дома на семейството – едната по средата на програмата и едната след

приключването ѝ – също се правят такива записи, за да може да се проследи промяната в поведението, както на детето, така и на родителите. Освен това обучителите също се записват как играят с детето, за да може да се направи сравнение на общуването на детето с близък и с непознат, и за да може обучителят да демонстрира как се прилагат CST стратегиите пред родителя с неговото дете.

Към този момент CST програмата се тества активно в над 30 държави. Вече има публикувани данни за нейната ефективност от Етиопия[39], Пакистан[40] и Италия[41]. В момента се разработва и онлайн версия на програмата, до която всички желаещи родители ще имат безплатен достъп.

CST програмата се планира и в България от УНИЦЕФ със съдействието на Държавна Агенция Закрила на Детето. Към пролетта 2021, от екипа на СЗО и Autism Speaks, се обучават мастър-обучителите, които в последствие ще обучават обучителите – тези специалисти, които директно ще общуват с родителите и техните деца. Ефективността на CST програмата, адаптирана за българския контекст, ще бъде оценена с научно изследване, при което ще се събират данни от участващите семейства преди и след провеждането на програмата.

Библиография

1. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.
2. World Health Organization. (2004). ICD-10: *International statistical classification of diseases and related health problems: Tenth revision, 2nd ed.* World Health Organization.
3. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. MMWR Surveill Summ 2020;69(No. SS-4):1–12.
4. UNICEF. (2020, November). UNICEF launches a campaign to support non-verbal children: The data. https://www.unicef.org/bulgaria/en/press-releases/unicef-launches-campaign-support-non-verbal-children
5. National Network for Children. (2020). *Report Card 2020: What is the Average Government Score for Childcare?* https://nmd.bg/en/national-network-for-children-introduced-the-annual-vreport-card-2020v/
6. UNICEF. (n.d.). Situational Analysis of Services for Young Children with Developmental Disorders and Disabilities in Bulgaria. https://www.unicef.org/bulgaria/media/7036/file/BGR-sit-an-cwd-in-bulgaria.pdf.pdf
7. Barokova, M.D., Andreeva-Sapundzhieva, A., Andonova, E., Markova, G., & Karpur, A. (2020). [Unpublished raw data on the needs of families of children with developmental disorders in Bulgaria – collected in collaboration with Autism Speaks].
8. Anderson, D., Lord, C., Risi, S., DiLavore, P., Shulman, C.,Thurm, A.,...Pickles, A. (2007). Patterns of growth in verbal abilities among children with autism spectrum disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 75(*4), 594–604.
9. DiStefano, C., Shih, W., Kaiser, A., Landa, R., & Kasari, C. (2016). Communication growth in minimally verbal children with ASD: The importance of interaction. *Autism Research, 9*(10), 1093–1102.

10. Kim, S. H., Paul, R., Tager-Flusberg, H., & Lord, C. (2014). Language and communication in autism. In F. Volkmar, S. Rogers, R. Paul & K. Pelphrey (Eds.), Handbook of autism and pervasive developmental disorders (Vol. 2, 4th ed., pp. 230–262). Hoboken, NJ: Wiley.
11. Dominick, K. C., Ornstein, N., Lainhart, J., Tager-flusberg, H., & Folstein, S. (2007). Atypical behaviors in children with autism and children with a history of language impairment. *Research in Developmental Disabilities, 28,* 145–162.
12. Friedman, Laura, Sterling, Audra, DaWalt, Leann Smith, & Mailick, Marsha R. (2019). Conversational Language Is a Predictor of Vocational Independence and Friendships in Adults with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *49*(10), 4294–4305.
13. Hartley, S., Sikora, D., & McCoy, R. (2008). Prevalence and risk factors of maladaptive behaviour in young children with autistic disorder. *Journal of Intellectual Disability Research, 52*(10), 819–829.
14. Howlin, P., Goode, S., Hutton, J., & Rutter, M. (2004). Adult outcome for children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 45(2),* 212–229.
15. Venter, A., Lord, C., & Schopler, E. (1992). A follow-up study of high-functioning autistic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines, 33(3),* 489–507.
16. Paula, C. S., Cukier, S., Cunha, G. R., Irarrázaval, M., Montiel-Nava, C., Garcia, R., Rattazzi, A. (2020). Challenges, priorities, barriers to care, and stigma in families of people with autism: Similarities and differences among six Latin American countries. *Autism: The International Journal of Research and Practice, 24*(8), 2228-2242.
17. Pejovic-Milovancevic, M., Stankovic, M., Mitkovic-Voncina, M., Rudic, N., Grujicic, R., Herrera, A. S., Daniels, A. (2018). Perceptions on support, challenges and needs among parents of children with autism: The Serbian experience. *Psychiatria Danubina*, *30*(Suppl. 6), 354–364.
18. Goldani, Andre A S, Downs, Susan R, Widjaja, Felicia, Lawton, Brittany, & Hendren, Robert L. (2014). Biomarkers in autism. *Frontiers in Psychiatry, 5*, 100.
19. Lovaas, O. I. (1987). Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 55, 3–9.
20. Eldevik, S., Hastings, R. P., Hughes, J. C., Jahr, E.,Eikeseth, S., & Cross, S. (2009). Meta-analysis of early intensive behavioral intervention for children with autism. Journal of Clinical Child & AdolescentPsychology,38(3), 439–450.
21. New York State Department of Health Early Intervention Program. (1999).Clinical practice guideline: The guideline technical report Autism/pervasive develop-mental disorders. New York.
22. Virués-Ortega, J. (2010). Applied behavior analytic intervention for autism in early childhood: Meta-analysis, meta-regression and dose–Response meta-analysis of multiple outcomes. Clinical Psychology Review,30(4), 387–399.
23. Frost, K. M., Brian, J., Gengoux, G. W., Hardan, A., Rieth, S. R., Stahmer, A., & Ingersoll, B. (2020). Identifying and measuring the common elements of naturalistic developmental behavioral interventions for autism spectrum disorder: Development of the NDBI-Fi. *Autism, 24*(8), 2285–2297.
24. Prizant, B. M., & Wetherby, A. M. (2005). Critical issues in enhancing communication abilities for persons with autism spectrum disorders. In F. R. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. J. Cohen (Eds.), Handbook of autism and pervasive developmental disorders (pp. 925–945). Hoboken, NJ: Wiley.
25. Schreibman, L., & Koegel, R.L. (2005). Training for parents of children with autism: Pivotal responses, generalization, and individualization of interventions. In: Hibbs ED, Jensen PS, editors. Psychosocial treatment for child and adolescent disorders: Empirically based strategies for clinical practice. 2. Washington, D. C.: American Psychological Association. pp. 605–631.
26. Schreibman, L., Dawson, G., Stahmer, A., Landa, C., Rogers, R., McGee, S., Kasari, C., Ingersoll, B., Kaiser, A. P., Bruinsma, Y., McNerney, E., Wetherby, A., & Halladay, P. (2015). Naturalistic developmental behavioral interventions: Empirically validated treatments for autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 45*(8), 2411-2428.

27. Kasari, C., Freeman, S., & Paparella, T. (2006). Joint attention and symbolic play in young children with autism: A randomized controlled intervention study. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 47, 611–620.
28. Kasari, C., Gulsrud, A., Paparella, T., Hellemann, G., & Berry, K. (2015). Randomized comparative efficacy study of parent-mediated interventions for toddlers with autism. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 83*(3), 554–563.
29. Ingersoll, B., & Dvortcsak, A. (2010). *Teaching social communication: A practitioner's guide to parent training for children with autism*. New York: Guilford Press.
30. Ingersoll, B.R., & Wainer, A.L. (2011). Pilot study of a school-based parent training program for preschoolers with ASD. *Autism*.
31. Ingersoll, B., & Wainer, A. (2013b). Initial efficacy of Project ImPACT: A parent-mediated social communication intervention for young children with ASD. Journal of Autism and Developmental Disorders, 43, 2943–2952.
32. Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., et al. (2010). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The Early Start Denver Model. Pediatrics, 125, 17–23.
33. Koegel, R. L., & Koegel, L. K. (2006). Pivotal response treatments for autism: Communication, social & academic development. Baltimore, MD: Paul H Brookes Publishing.
34. Minjarez, Mendy Boettcher, Minjarez, Mendy Boettcher, Williams, Sharon E, Williams, Sharon E, Mercier, Emma M, Mercier, Emma M, Hardan, Antonio Y, & Hardan, Antonio Y. (2011). Pivotal Response Group Treatment Program for Parents of Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*(1), 92–101.
35. *Treatment Options*. Autism Science Foundation. (n.d.). https://autismsciencefoundation.org/what-is-autism/treatment-options/.
36. Scahill, L. *et al.*(2012). Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **51**, 136-146
37. Troost, P. W. *et al.* Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **44**, 1137-1144
38. Salomone, Erica, Pacione, Laura, Shire, Stephanie, Brown, Felicity L, Reichow, Brian, & Servili, Chiara. (2019). Development of the WHO Caregiver Skills Training Program for Developmental Disorders or Delays. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 769–769.
39. Tekola B, Girma F, Kinfe M, Abdurahman R, Tesfaye M, Yenus Z, et al. (2019). Adapting and pre-testing the World Health Organization's Caregiver Skills Training programme for autism and other developmental disorders in a very low-resource setting: findings from Ethiopia. *Autism* (2019) doi: 10.1177/1362361319848532
40. Hamdani S, Akhtar P, Nazir H, Minhas F, Sikander S, Wang D, et al. (2017). WHO parents skills training (PST) programme for children with developmental disorders and delays delivered by family volunteers in rural Pakistan: study protocol for effectiveness implementation hybrid cluster randomized controlled trial. *Global Mental Health* 4. doi: 10.1017/gmh.2017.7
41. Salomone E, Settanni M, Ferrara F, Salandin A, CST Italy Team. (2019). The interplay of communication skills, emotional and behavioural problems and parental psychological distress. *J Autism Dev Disord*, 49(11):4365–4374.

Съвременни средства за допълваща и алтернативна комуникация за деца с комплексни комуникативни потребности

Морис Гринберг, Евгения Христова

Допълваща и алтернативна комуникация (ДАК)

Към ДАК се отнасят всички методи за комуникация, които подпомагат или заместват говора и/или писането при хора с нарушено генериране или разбиране на устна и писмена реч. Използването на ДАК е свързано с разнообразни средства, позволяващи на хората да изразяват своите мисли, идеи, желания и чувства (7).

Нуждаещите се от ДАК са хора с различни заболявания и в различни състояния. Техният брой се оценява на около 1.5% от населението (6). Според тази оценка в България има около 100 000 души, от които около 12 000 деца (0–17-годишна възраст), които се нуждаят от ДАК. Сред тях са децата и младежите с детска церебрална парализа (ДЦП), нарушения от аутистичния спектър, синдром на Рет, мускулни дистрофии, нарушения в развитието, умствена изостаналост, синдром на Даун и др. Децата в България, които поради двигателни нарушения имат нужда от помощни средства за достъп до ДАК, се оценяват на около 2 000.

В наши дни комуникацията и свързаните с нея възможности за избор, изразяване на мнение, достъп до информация, образование и социално включване се счита за основно право на всеки човек. В Конвенцията за правата на хората с увреждания на ООН (3), и особено в чл. 24 (касаещ правото на приобщаващо образование и поясненията към него; виж също 9), се изисква страните, подписали конвенцията, между които е и България, да осигурят нужните средства за ДАК за хората с нарушена или липсваща функционална експресивна реч. По този начин се цели осигуряване на комуникация, обучение и образование от най-ранна възраст, а също и професионална, социална и лична реализация, съобразени с потенциала на хората с комплексни комуникативни потребности.

Реалното положение в България е далеч от изискваното в Конвенцията за правата на хората с увреждания въпреки сериозното финансиране и усилията в тази насока. В Наредбата за приобщаващото образование има текстове, които споменават някои средства за ДАК при допълнителната подкрепа на учениците (2), но те отговарят само частично на изискванията на Конвенцията за

правата на хората с увреждания и допълненията към нея (3, 9). В Наредба № 24 например, когато се говори за физическата среда и информационното и библиотечното осигуряване на детските градини, училищата и центровете за подкрепа за личностно развитие (1), никъде не се споменава нуждата от стандартно оборудване, свързано с ДАК или изискванията на чл. 24 на Конвенцията за правата на хората с увреждания.

В България съществува механизъм за частично или пълно финансиране на помагащи технологии за ДАК след кандидатстване и одобрение от фонд „Социална закрила“ към министерството на труда и социалната политика. Този механизъм обаче не е добре познат на семействата с деца с комплексни комуникативни потребности и те не са насочвани към тази възможност от лекарите и специалистите, когато е необходимо. Причина за това е, че специалистите, работещи с деца с комплексни комуникативни потребности – лекари, логопеди, специални педагози, психолози, ерготерапевти и др. – не са достатъчно информирани и квалифицирани в областта на ДАК (4, 5, 10).

Това е причина средствата за ДАК да не се въвеждат и използват навреме, а в някои случаи въобще. Успешното и устойчиво използване на ДАК може да бъде осигурено, ако съществува междуинституционална система за ранна оценка на нуждите, избор на система за ДАК, адаптирането ѝ спрямо нуждите на потребителя, проследяване на прогреса и актуализация, подкрепа на потребителя, семейството и специалистите.

В тази връзка е важно е да се отчита опитът, натрупан през последните години в страни, в които ДАК се използва от десетки години. Този опит показва, че предоставянето на система за ДАК е само началото на процес, който трябва да е обвързан със съответните социални услуги, постоянна подкрепа и обучение на семействата и специалистите, включване в индивидуалните обучителни планове на конкретни цели, свързани с развитието на комуникацията в конкретни комуникационни ситуации и постоянното актуализиране на тези планове (7, 8).

Целта на настоящото изложение е да запознае медицинските специалисти, по-специално лекарите невролози и педиатри, които първи се срещат и работят децата с комплексни комуникативни потребности, с видовете и възможностите на съвременните средства за ДАК и начините на използването им при деца с двигателни нарушения. Това би позволило навременното информиране и насочване на семействата към използване на ДАК.

Видове средства за ДАК

Средствата за ДАК могат да бъдат с различно ниво на сложност – от разпечатани ламинирани табла със символи и картинки до специализирани софтуерни приложения за таблети и лаптопи със синтезирана реч, допълнени при двигателни нарушения с помагащи технологии за достъп. Развитието на езикова и комуникативна компетентност, наред с обучението, е сред най-важните цели в съвременните подходи за работа с деца с комплексни комуникативни потребности. В повечето случаи тези цели е възможно да се постигнат единствено чрез средствата на ДАК с подкрепа от екип от специалисти, които са подготвени да подбират, адаптират и актуализират тези средства според потребностите и възможностите на детето и неговото развитие.

В зависимост от сложността на използваните технологии се разграничават три вида средства за ДАК:

- **Нискотехнологични.** Това са средства, които не изискват батерии или захранване с ток. Най-типичната технология от този вид са наборите от картинки и символи и комуникационните табла и албуми. Въпреки че нискотехнологичните средства за ДАК могат да бъдат изработвани изцяло ръчно, както е правено в миналото, за посрещане на всички комуникационни нужди на даден потребител, обикновено се използва специализиран софтуер (напр. за изготвяне на комуникационни табла с определен набор от символи), символни системи (речници) с набори от хиляди стандартизирани символи, цветни принтери, ламинатори и др.
- **Среднотехнологични.** При тях се използват устройства, захранвани с батерии, които не са компютри и не могат да използват синтезирана реч и специализиран софтуер. Типични примери за такива технологии са т.нар. „токъри“ и „говорещи“ бутони и табла, които могат да бъдат задействани с минимални усилия и еднократно натискане. Те могат да са комбинирани с гласово записващо устройство и при задействане да възпроизвеждат предварително записани думи или фрази. Устройства от този вид позволяват да се използват ограничен брой комуникационни табла, като за всяка картинка се записва гласово съобщение, което при натискане на картинката се възпроизвежда.
- Нискотехнологичните и среднотехнологичните средства за ДАК имат сериозни ограничения и макар, че са удобни за използване и по-евтини, все почесто се заменят с таблети и специализиран софтуер, които дават много повече възможности.
- **Високотехнологични.** При тях се ползва таблет, лаптоп или компютър, синтезирана реч и специализиран софтуер. Специализираният софтуер за ДАК включва десетки хиляди символи, шаблони за различни ситуации,

възможност за комуникация чрез символи и текст с използване на синтезиране реч, улеснено използване на социалните мрежи, интернет имейл и програмите на компютъра.

- **Алтернативни средства за достъп до компютър.** При част от децата с комплексни комуникативни потребности има и физически увреждания, които не им позволяват да използват по стандартния начин компютърни устройства. В тези случаи работата на компютър, лаптоп или таблет може да се осъществи чрез софтуер за разпознаване на лицеви изражения, суич бутони със сканиране на елементите на интерфейса, мишки, използващи движението на главата и устройства за контрол на компютър с поглед.

В съвременните практики, свързани с ДАК, се препоръчва използването на всички възможни средства за ДАК – т.нар. „тотална комуникация“ (7), поради факта, че комуникацията трябва да е максимално ефективна и е нужна по всяко време на деня и в различни комуникационни ситуации. Това важи и за използването на средства за ДАК, които не изискват технологии като комуникация чрез жестове, език на тялото, мимики, вокализации и др. Например, използването на лаптоп със специализиран софтуер, синтезирана реч и средство за достъп до компютър дава огромни възможности, но навън, по време на придвижване или на други места, където не може да се използва компютър трябва да има разпечатани комуникационни табла, които са нужни за осъществяване на комуникация.

По-долу ще бъдат представени по-подробно нискотехнологичните и високотехнологични средства за ДАК поради факта, че първите са свързани с избора на конкретни снимки, картинки или символи, а вторите – с гъвкавите възможностите за организация на това съдържание, използване на синтезирана реч и възможности за достъп при нарушения на фината моторика. Преди това обаче са разгледани системите от графични символи за ДАК, които се използват както в нискотехнологичните, така и във високотехнологичните средства за ДАК.

Системи от графични символи

Тези системи са една изключително важна част от съвременните инструменти за ДАК. Системите от графични символи отразяват разбирането, че чрез използване на заместител на произнесените или написани думи (картинки или символи) може да се придобие езикова компетентност дори и при наличие на сериозни езиково-речеви затруднения. Подобно на жестомимичните езици, системите от графични символи предоставят възможност за пълно заместване на естествената експресивна реч.

Поради това създаването на речник от символи за децата с нарушена или липсваща експресивна функционална реч, съответстващ на техния пасивен речник, е една от най-важните задачи, подобна на усвояването на нови думи от децата с типично развитие. Думите, които децата учат в първите години от живота са хиляди и са нужни целенасочени усилия за въвеждането и използването на съответстващите на тях символи в системата за ДАК. Това би гарантирало ранно развитие на комуникативната компетентност, която е основа и на придобиването на базова грамотност. За да отговорят на нуждата от експресивен език от графични символи, най-добрите съвременни системи от символи съдържат десетки хиляди картинки и символи, които предоставят необходимия графичен речник, който може да се използва в средствата за ДАК от всякакво ниво на технологичност.

Терминът *„символ“* или *„графичен символ“* включва различни изображения – реалистични рисунки, по-абстрактни изображения като пиктограми или традиционните написани букви и думи. В контекста на ДАК, когато не е уточнено какво се има предвид под символ се приема, че става дума за изображения, които не са букви или думи. Примери за такива символи са показани на фиг. 1.

Системите от символи могат да се използват от хора с умствена изостаналост, разстройства от аутистичния спектър, така и от хора с тежки двигателни увреждания (ДЦП, ЛАС, синдром на Рет, афазия и др.). Тези системи включват и контрастни символи за деца с нарушения в зрението. Известни и широко използвани системи от символи са системата за комуникация чрез символи (англ. Picture Communication System – PCS, TobiiDynavox), Widgit (https://www.widgit.com) и др.

Фигура 1. Примерни символи от набора ARASAAC (*http://catedu.es/arasaac/*). Значението на символите по реда на показване е: първи ред – календар, дрехи, крещя, Буда, България; втори ред – закачалка за дрехи, сядане в кръг, гъба, главобол, гъби).

Символните системи (или речници) лежат в основата на съвременното разбиране за ДАК, което се различава от по-стари подходи, в които таблата със символи са насочени към конкретни ситуации (напр. хранене) и се използват само при необходимост. Те представляват своеобразни визуални езици, заместващи изговаряните или написаните думи с картинки, които могат да бъдат използвани от най-ранна възраст. Това изисква изготвянето на персонализирани речници от символи за всяко дете, съответстващи на думите, които то ще използва във всяка комуникационна ситуация (обличане, хранене, споделяне и т.н.).Съдържанието на речниците трябва да съответства на пасивния речник на детето и да се адаптира с напредъка на неговото разбиране. Начинът на използването на символите и научаването на съответствието с чуваните от детето думи е част от въвеждането на ДАК в ранна възраст.

Нискотехнологични средства за ДАК

По дефиниция това са средства за ДАК, които нямат нужда от електрическо захранване. Най-типичните примери са:

- Разпечатани отделни снимки, картинки и символи.
- Напечатани думи – при ползване от грамотни потребители.
- Комуникационни табла или албуми с азбуката, често използвани думи като *„стига“, „още“*, *„харесва ми“*, *„не ми харесва“*, *„Да“*, *„Не“*, често използвани фрази и др.

Въпреки съвременните тенденции за по-често използване на високотехнологични средства за ДАК, свързано с повсеместното навлизане на дигиталните технологии и изкуствения интелект, нискотехнологичните средства продължават широко да се използват поради ниската си цена, гъвкавост и адаптируемост към различни среди и контексти. В много случаи те дублират съдържанието на компютъризираните системи за работа със символи, за да бъдат използвани в условия, в които не могат да се използват компютри (напр. при изтощена батерия, баня, басейн, плаж и т.н.).

В реалните ситуации немалка част от потребителите на ДАК използват едновременно различни средства за комуникация – жестове, мимики, вокализации, насочване на погледа и движения на очите – наред с картинки и символи и високотехнологични устройства. Това е част от съвременното разбиране за т.нар. *„тотална комуникация“*, която се основава на схващането, че комуникацията е изключително важна и самостоятелна дейност, която е различна от обучението, спазването на граматични правила, развитие на фината моторика и т.н. При използване на ДАК основната цел е постигане на ефективната и ефикасна комуникация, която позволява на потребителя в дадена ситуация да

постигне най-бързо и успешно своите комуникационни цели – избор, обмен на информация, социална близост или социален етикет (7).

При обучението за използване на нискотехнологични средства за ДАК се изисква участие на обучен комуникационен партньор – специалист, член на семейството, асистент и др., който познава как се използва конкретното средство и неговите ограничения. Това е причина за затруднения в комуникацията в спонтанно възникнали нетипични ситуации с непознати комуникационни партньори (напр. лекари, нови специалисти и др.), които не знаят как да използват системата за ДАК.

Основните начини на използване на нискотехнологични средства за ДАК са следните:

Директен достъп. Потребителят избира от поставеното пред него комуникационно табло нужния символ чрез посочване с пръст, показалка или с поглеждане (в този случай трябва да има достатъчно разстояние между символите, за да се разбере към кой символ е насочен погледът).

При напреднали потребители се използват албуми с множество символи, организирани по теми, включително и с използване на допълнителни символи, позволяващи съставянето на фрази и прости изречения.

Сканиране, подпомогнато от партньор. При потребители с нарушена фина моторика, които не могат да посочват с пръст или ръка, комуникационният партньор посочва последователно символите, като произнася съответната дума или фраза, докато потребителят с движение на очите, жест или вокализация го спре на даден символ. За по-бързо избиране сканирането може да става по редове, като след избор на ред се посочват един по едни символите от този ред, докато се стигне до желания от потребителя.

Посочване с поглед чрез рамка „E-tran“. **Посочването с поглед е често използван метод за потребителите с нарушена фина моторика. То изисква символите да са разположени на достатъчно разстояние, напр. на маса, така че да е ясно кой символ поглежда потребителят.** Комуникационните рамки от типа *„E-trans“* (от англ. eye-transfer) (7) позволяват удобен начин за комуникация чрез насочване на погледа особено когато трябва да се избира сред голям набор от символи, най-често буквите от азбуката с цел буквуване на думи. В този случай е нужен т.нар. „кодиран достъп“, при който символите на рамката са на групи с различен цвят за всеки елемент от групата. Самата група включва и възможност за посочване на един от използваните цветове (фиг. 2). За избора на даден символ потребителят поглежда групата, която го съдържа, а след това към групата, съдържаща цвета му (фиг. 2, ляво). Например, ако искаме да изберем буквата „ж“ на рамката, показана на фиг. 2, трябва

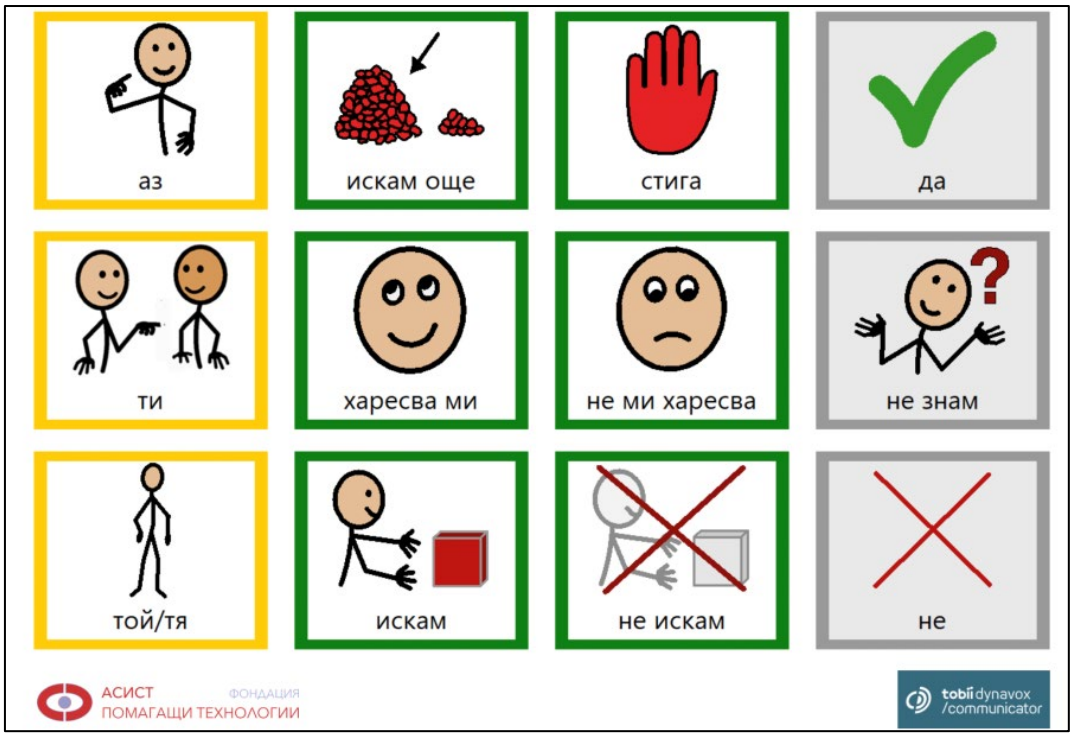
да погледнем втората група на първия ред, която съдържа тази буква и след това първата група на първия ред, която указва червен цвят, какъвто е и цветът на тази буква. Този метод позволява на деца, които не могат да посочват с ръка, с две поглеждания да изберат един от много на брой елементи, но изисква нужните когнитивни способности за използване на кодирания достъп и грамотност, когато се използват букви.

Фигура 2. Табла за комуникация E-tran. Изборът става с две поглеждания – веднъж към групата с букви, която съдържа нужната буква и втори път – към цвета на тази буква.

Рамката обикновено е прозрачна, като в средата може да има правоъгълен отвор, през който комуникационният партньор наблюдава къде гледа потребителят (фиг. 2, дясно). При изразяване чрез по-дълги изречения, комуникационният партньор записва избраните букви, докато запише цялото съобщение.

Табла за комуникация със символи. Най-ефективната форма на използване на символи, заместващи говоримата и писмена реч, е под формата на табла за комуникация. Такива табла се изготвят и използват във всички средства за ДАК (ниско-, средно- и високотехнологични). Те могат да са разпечатани и ламинирани или да са част от софтуерни приложения – интерактивни и използващи синтезирана реч.

Изготвянето на набори от отделни символи позволява гъвкавото им комбиниране според нуждите на потребителя в различни комуникационни ситуации. Когато обаче с обогатяването на речника на детето техният брой нарасне, те могат да се организират в комуникационни табла. Примери на такива табла са показани на фиг. 3 и фиг. 4.



Фигура 3. Табло за комуникация, създадено в софтуера Communicator 5 (TobiiDynavox), което съдържа думи от т.нар. основен речник.

Комуникационните табла не трябва да се възприемат като обучителни табла с картинки или снимки на животни, плодове, и представители на други категории. Те са лични средства за комуникация на детето, които заместват нарушената или липсваща функционална реч, и са свързани с конкретна среда и контекст, в които е нужно общуване, напр. при избор на занимания или игри, социални контакти, задаване на въпроси и др. Те трябва да съдържат символи, които са познати на децата и съдържат всички думи, които могат да бъдат използвани в комуникацията. Таблото от фиг. 3 съдържа символи, които са представители на т.нар. *„основен речник“* (англ. core vocabulary), използван в около 85% от комуникацията (11).

Фигура 4. Табло за комуникация, създадено в софтуера Boardmaker 7 (TobiiDynavox), насочено към комуникация на тема ‘Посещение в зоопарка’.

На фиг. 4 е представено тематично табло, насочено към комуникация на тема „Посещение в зоопарка“. Изображенията на диви животни са комбинирани със символи за описание – *„Голям“* и *„Малък“*, символи за отговаряне на въпроси – *„Да“* и *„Не“*, за изразяване на обстоятелства – *„Видях“* и *„Не видях“* и за отношение – *„Харесвам“* и *„Не харесвам“*. Наред със научаването на имената на дивите животни, таблото позволява провеждане на разговор по време или след посещението на зоопарка.

Комуникационните табла със символи изискват запазено зрение и базови когнитивни умения като внимание, концентрация и правене на избор. Използвани като нискотехнологични средства за ДАК, те са най-ефективни при частично или напълно запазена моторика, но могат да бъдат използвани с насочване на погледа или с помощта на асистент. Те са подходящи в началните фази на развитие на комуникативни умения, когато се използват относително малък брой символи, както и при всяка ситуация с предсказуема комуникация, напр. хранене, хигиена, обличане, социален етикет и др.

Високотехнологични средства за ДАК и средства за достъп до компютър

В последните години високотехнологичните средства навлизат стремително в практиката и стават основните средства за ДАК. Това е свързано с бурното развитие на дигиталните технологии в последните 10 – 15 (7). Те предоставят много повече възможности в сравнение с нискотехнологичните средства за ДАК. Нискотехнологичните средства за ДАК като комуникационните табла не изискват компютър при използването им, но се изготвят със специализиран софтуер, който позволява използване на системи с десетки хиляди символи, шаблони за най-често срещаните случаи, бърза актуализация и добавяне на нови символи и др.

Високотехнологичните средства за ДАК представляват специализиран софтуер, предлагащ пълни системи (речници) от символи, модули за обучение, както и възможност за използване на синтезирана реч. Такъв софтуер е Boardmaker 7 (TobiiDynavox), който предлага над 400 шаблона за нискотехнологични материали за комуникация и обучение, които могат да се разпечатват.

Високотехнологичните средства за ДАК, освен че дават големи възможности на децата с нарушена или липсваща функционална експресивна реч, могат да се използват и при допълнителни тежки двигателни(напр. квадрипареза). Запазената фина моторика дава възможност за по-бърз и ефективен достъп, но тези средства могат да бъдат използвани от всеки нуждаещ се с подходящи средства за достъп до компютър – суич и сканиране, контрол с поглед или др. Високотехнологичните средства за ДАК могат да бъдат използвани през цялото време в повечето комуникационни ситуации.

Тези средства изискват запазено зрение и в зависимост от нивото на използване могат да не изискват напълно развити когнитивни умения (а да ги развиват) или да изискват базови когнитивни умения, като внимание, концентрация и правене на избор.

Софтуер за комуникация и обучение чрез символи и текст. Съществуват няколко софтуера, които представляват комплексни решения, подходящи за широк кръг от потребители с различни потребности и възможности. Софтуерите за комуникация и обучение са предназначени да помогнат на хора с комуникационни затруднения да имат по-високо ниво на независимост. Този тип софтуер дава разнообразни възможности за комуникация чрез символи и текст, интерактивни занимания, управление на компютъра, достъп до приложения, контрол на околната среда, както и за изготвяне на обучителни материали. На фиг. 5 е показано приложение, покриващо основните нужди от комуникация

на възрастен, включващо стотици символи и снимки, организирани по категории, с възможност за включване на текст и произнасяне със синтезирана реч.

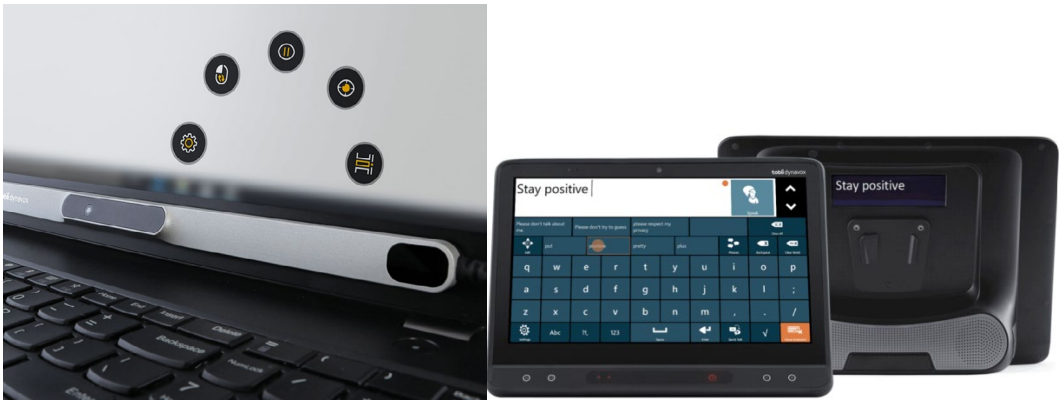
Важна функционалност на този тип софтуер е възможността за използване на синтезирани гласове. С тяхна помощ могат да се произнасят въведени текстове, етикетите на символите или други предварително записани фрази или по-дълъг текст. Чрез синтезирания глас наборите от комуникационни картинки, символите и текстовете се превръщат в говор, което позволява на потребителите с говорни или езикови нарушения да общуват с различни комуникационни партньори в различни комуникационни ситуации. За това е необходимо потребителят да разполага постоянно със своето устройство и да го използва целодневно за комуникация, обучение, работа и др.

Фигура 5. Приложение за комуникация за възрастен потребител със стотици символи и снимки, организирани по категории (Communicator 5, TobiiDynavox).

Подобен тип софтуер представлява индивидуално средство за комуникация и може да бъде инсталиран на различни компютърни устройства – настолен компютър, лаптоп или таблет. Достъпът до него се осигурява по стандартните начини – чрез тъч екран или като се използват различни средства за алтернативен достъп – суич бутон и сканиране, контрол с поглед, контрол с глава или мисъл – в зависимост от двигателните ограничения на потребителя. Възможността за алтернативен достъп е едно от най-съществените преимущества на високотехнологичните средства за ДАК. Едно от най-често използваните и ефективни съвременни средства за достъп е устройството за контрол на компютър с поглед.

Устройство за контрол с поглед. Технологиите осигуряващи контрол на компютър с поглед дават възможност на хора с тежки двигателни увреждания да използват компютър със стандартен и специализиран софтуер. Те се състоят от няколко елемента:

- **Устройство за проследяване на погледа,** което е вградено или се включва като периферно устройство чрез USB порт (фиг. 6).
- **Софтуер за контрол на компютър с поглед,** който позволява превръщането на погледа в компютърна мишка. Движенията на очите движат курсора по екрана, а задържането на погледа се интерпретира като избор. Според типа на устройството и на софтуера, могат да се изпълняват различни функции с мишката – напр. ляв клик, десен клик, придвижване по страницата и т.н. Така могат да се използват всички програми на компютъра, включително и екранна клавиатура.
- **Софтуер, адаптиран за работа с поглед,** е софтуер, който улеснява достъпа до елементите на интерфейса, чрез т.нар. залепваща функция, елиминираща нестабилността на погледа и регулиране на размера на бутоните за по-лесно избиране. Специализираният софтуер за комуникация и обучение е адаптиран за работа с контрол с поглед, което е особено важно при комуникация чрез текст.



Фигура 6. Ляво: устройство за контрол с поглед PC Eye 5 и софтуерът за контрол на MS Windows – TD Control (TobiiDynavox); дясно: Специализирано устройство за ДАК I-series с контрол с поглед, контрол на средата, втори екран за комуникационния партньор и високоговорители за използване в шумна среда.

Контролът с поглед изисква запазени зрение и движения на очите. Този метод е считан за един от бързите методи за алтернативен достъп и за по-малко изморителен от други методи, като контрол с движения на главата и по-бърз в сравнение с използването на суич и сканиращ софтуер. В същото време този

метод дава възможност за висока степен на контрол, което е и неговото основно предимство. Ограничение на метода е, че изисква потребителят да е разположен на определено разстояние и височина спрямо устройството. При мобилно използване, напр. на инвалидна количка, или в легнало положение се изискват специални стойки, които позиционират системата за ДАК с контрол с поглед, напр. както е показано на фиг. 7. Ако потребителят не може да седи устойчиво или в правилно положение, той също трябва да бъде позициониран.

Фигура 7. Монтиране на система за контрол с поглед на инвалидна количка и над легло.

Съществуват и други средства за достъп до компютър като например контрол с движения на главата и суич и сканиране. Принципът на работа на контрола с глава е подобен на този с поглед, като движенията на главата движат мишката, а задържането или активирането със суич е кликване с мишката.

Използването на суич и сканиране е възможно, когато софтуерът има режим на сканиране, който активира рамка, която преминава периодично през всички елементи на интерфейса. Ако потребителят иска да активира даден елемент, изчаква рамката да стигне до него и натиска суич. Суичовете са превключватели, които позволяват клик чрез запазено контролирано движение на тялото – движения на главата, пръстите, лакът, крак, духване, захапване или друго действие.

Избор на съдържание на средствата за ДАК

Как се избират символите, които се включват в комуникационните табла или в специализиран софтуер за комуникация, как се въвеждат и как децата се научават да ги използват, са сред най-важните и трудни въпроси, свързани с ДАК (6, 7). Дали едно комуникационно табло е разпечатано на хартия и ламинирано или е интерфейс на екрана на специализиран таблет за ДАК няма

значение, ако детето с комуникативни проблеми не знае какво значат символите или как да ги използва.

Процесът на учене на символи и използването им е подобен на проговарянето на децата с типично развитие (6). Но докато проговарянето е естествен процес в среда на говорещи, ученето на символна комуникация изисква специални усилия, защото потребителят на ДАК не вижда наоколо примери на използването на такава система за комуникация. Препоръчва се използване на т.нар. „моделиране“, което се състои в използване на системата за ДАК пред потребителя едновременно с говоренето, така че потребителят да види какво се очаква да направи за да осъществи комуникация и да свърже чуваните думи с показваните символи.

Една от най-важните стъпки за успешното въвеждане на ДАК е ранната оценка на функционалните комуникативни възможности и потребности на децата с увреждания. Тази оценка се прави от екип, в който е добре да се включват лекуващият лекар невролог, семейството, личният асистент и всички други специалисти, работещи с детето. При възможност се включва и бъдещият потребител.

Информацията, която трябва да се събере при такъв анализ на текущите комуникативни нужди е следната:

- Проблеми с обработката на сетивна информация (зрение и слух).
- Съществуващи начини на комуникация в различни комуникационни ситуации и с различни комуникационни партньори – комуникативни поведения, жестове, мимики, посочване, вокализации, думи и др.
- Функционални възможности и ограничения при ползване на ДАК (изисква използване на различни средства за ДАК при оценката).
- Кои цели на комуникацията се постигат и кои – не – искане и избор, обмен на информация, социална близост и етикет.
- Приоритизиране на комуникационни ситуации, които са важни за детето и анализ на нужните средства за ДАК, които биха осигурили успешна комуникация в тях (хранене, развлечения, училище, приятели и др.).
- Какво може да подобри или влоши тяхната комуникация в дадена ситуация момента.
- Нарушения на фината моторика и нужда от средства за достъп до ДАК (асистент, поглед, сканиране и суич, устройство за контрол с поглед).
- Ниво на мобилност и нужда от мобилни (напр. монтирани на инвалидна количка) средства за ДАК.

Извършването на подобен анализ, освен за избор на технология за ДАК, е и основа за разработване на индивидуални планове за развитие. Такава

оценка изисква използването на средства за ДАК, особено при деца с липса на експресивна реч и фина моторика, тъй като без тях не е възможно да се направи реалистична оценка на когнитивните и комуникативните способности.

Обсъждането на различните средства за ДАК не трябва да се фокусира само върху технологии за изготвянето и използването им, а и върху съдържанието и обновяването им с развитието на речника и познанията на потребителя както и отчитайки важните ситуации, в които той трябва да комуникира (напр. в клас или четене на книга).

Използване на различни видове речници в таблата за комуникация. Изборът на символи, които се разполагат върху таблото за комуникация, е определящ за възможностите за общуване на потребителя в дадена комуникационна ситуация. Обикновено в едно табло за комуникация има символи, които принадлежат към три различни категории (7, 11):

- **Основен речник.** Основният речник от думи се състои от най-често употребяваните думи, използвани в най-различни ситуации. За деца подобни думи и фрази например са „Харесва ми“, „Не ми харесва“, „Още“, „Стига“, „Да“, „Не“, „Не знам“, и др. Важно е потребителят да има постоянен достъп до табло за комуникация с тези символи. Друга стратегия е релевантната част от основния речник да е достъпна на всяко друго табло за комуникация на дадена тема. В основния речник е препоръчително да се включат и често използвани глаголи, приложими в различни ситуации.
- **Ситуационен речник.** Друг клас от думи са свързани с конкретната комуникационна ситуация и са специфични за нея. Съответните символи трябва да се използват за всяка специфична комуникационна ситуация – например посещение в зоопарка, четене на конкретна книга, гледане на телевизионен сериал, хранене, различни предмети в училище.
- **Личен речник.** Таблата за комуникация трябва да дават достъп и до символи, които са свързани с личния живот на детето с комуникативни потребности и които му позволяват да говори за себе си и за близките си в различни комуникационни ситуации.

Представените в този раздел подходи за оценка на нуждите на ДАК са изключително важни за правилния избор на средства за ДАК и намаляват риска от изоставяне на им.

Заключение

Ниско- и високотехнологичните средства за ДАК позволяват компенсиране на нарушенията на експресивната реч и развитие на езиковите компетентности на децата с комплексни комуникативни потребности. Въвеждането на

тези средства трябва да стане възможно най-рано, за да не се изпуснат критичните периоди от развитието на децата. Това е възможно, ако лекарите познават възможностите на ДАК и веднага след диагностицирането на заболявания или състояния, които водят до нарушена или липса на функционална експресивна реч информират семействата за тях и за начините на получаването им. Познаването на ДАК и достъпът до система за ДАК не е достатъчно за успешното въвеждане и устойчиво използване. За това са нужни подготвени специалисти, които могат да използват на практика възможностите на съвременните средства за ДАК. Екип от специалистите трябва да е в състояние да направи оценка на нуждите от ДАК, да избере подходяща система ида я персонализира, съобразявайки се с особеностите и предпочитанията на всеки потребител. Тази дейност включва и изготвяне на индивидуални планове за развитие на комуникацията с конкретни цели, обезпечени с материали за комуникация.

Допълнително е необходимо обучение на потребителя и неговото семейство, развитие на уменията за комуникация и своевременно актуализиране на съдържанието на системата за ДАК.

Отчитайки все по-големите възможности на високотехнологичните средства за ДАК – синтезирана реч, която позволява пряка комуникация, бърз достъп до организирани по теми речници от символи и възможност за ползване на браузер, имейл и социални мрежи – трябва да бъдат направени специални усилия те да достигнат възможно най-рано до децата, които се нуждаят от тях, за да не се пропуснат възможности за развитие на пълния им потенциал и реализация в приобщаващото образование, усвояване и практикуване на професия и пълноценен социален и личен живот.

Високотехнологичните средства за ДАК и подходящите средства за достъп до компютър са също така единствената възможност за адекватна оценка на когнитивните възможности и нивото на развитие на импресивната реч за деца с нарушена или липсваща функционална експресивна реч и тежки двигателни ограничения, напр. с квадрипареза при ДЦП.

За да се използва своевременно и напълно потенциала на ДАК, са нужни усилия в областта на законодателството, учебните програми и практиките в областта на приобщаващото образование, които да са фокусирани върху възможностите за комуникация и достъпа до нужните за това средства. Една първа стъпка е създаването на система за възможно най-ранно оценяване на нуждите от ДАК, в която са включени и лекарите невролози и педиатрите, които поставят диагнози, свързани с очаквано нарушение или липса на експресивна реч.

Библиография

1. Министерства на образованието и науката и на здравеопазването (2020). Наредба № 24 за физическата среда информационното и библиотечното осигуряване на детските градини, училищата и центровете за подкрепа за личностно развитие. Обн. ДВ. бр. 84 от 29.09.2020 г., https://www.mon.bg/upload/24020/nrdb24-fiz-sreda-092020.pdf
2. Министерски съвет (2017) *Наредба за приобщаващото образование*. Обн. - ДВ, бр. 86 от 27.10.2017 г., https://www.mon.bg/upload/24415/nrdb-priobshtavashto-izm102020.pdf
3. Организация на обединените нации (2006). *Конвенция за правата на хората с увреждания*. Конвенция за правата на хората с увреждания на ООН (government.bg).
4. Христова, Е., & Гринберг, М. (2017). Нагласи и използване на допълващи и алтернативни средства за комуникация в работата с деца със специални нужди: проучване сред ресурсни учители. Сборник научни доклади от VIII Национален конгрес по психология. Продуцентски център ЛМ.
5. Христова, Е., & Гринберг, М. (2021). Оценка на компетенциите и използването на допълваща и алтернативна комуникация в РЦППО в България, в подготовка за печат.
6. Фон Течнер, С., & Мартинсен, Х. (2015). *Введение в альтернативную и дополнительную коммуникацию*. Теревинф , Москва.
7. Beukelman, D. R., & Light, J. (2020). *Augmentative & Alternative Communication: Supporting children and adults with complex communication needs* (5th edition). Baltimore, London, Sydney: Paul H. BrooksPublishing.
8. Bryant, D. P., & Bryant, B. R. (2012). *Assistivete chnology for people with disabilities* (2nd ed). Pearson.
9. UN Committee on the Rights of Persons with Disabilities (2016). General comment No. 4, Article 24: Right to inclusive education. https://www.refworld.org/docid/57c977e34.html [accessed 17 May 2021]
10. Hristova, E., & Grinberg, M. (2018). Study: Barriers to the wider deployment of person centred technology inservices for persons with disabilities. EASPD (European Association of Service providers for Persons with Disabilities), https://www.easpd.eu/sites/default/files/sites/default/files/Publications/pct_report_complete_final.pdf.
11. van Tilborg, A., & Deckers, S. R. (2016). Vocabulary selection in AAC: Application of core vocabulary in a typical populations. *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups*, *1*(12), 125-138.

Мозъчна пластичност при едностранна церебрална парализа

Катерина Габерова, Илияна Пачева-Хаджиева, Иван Иванов

Въведение

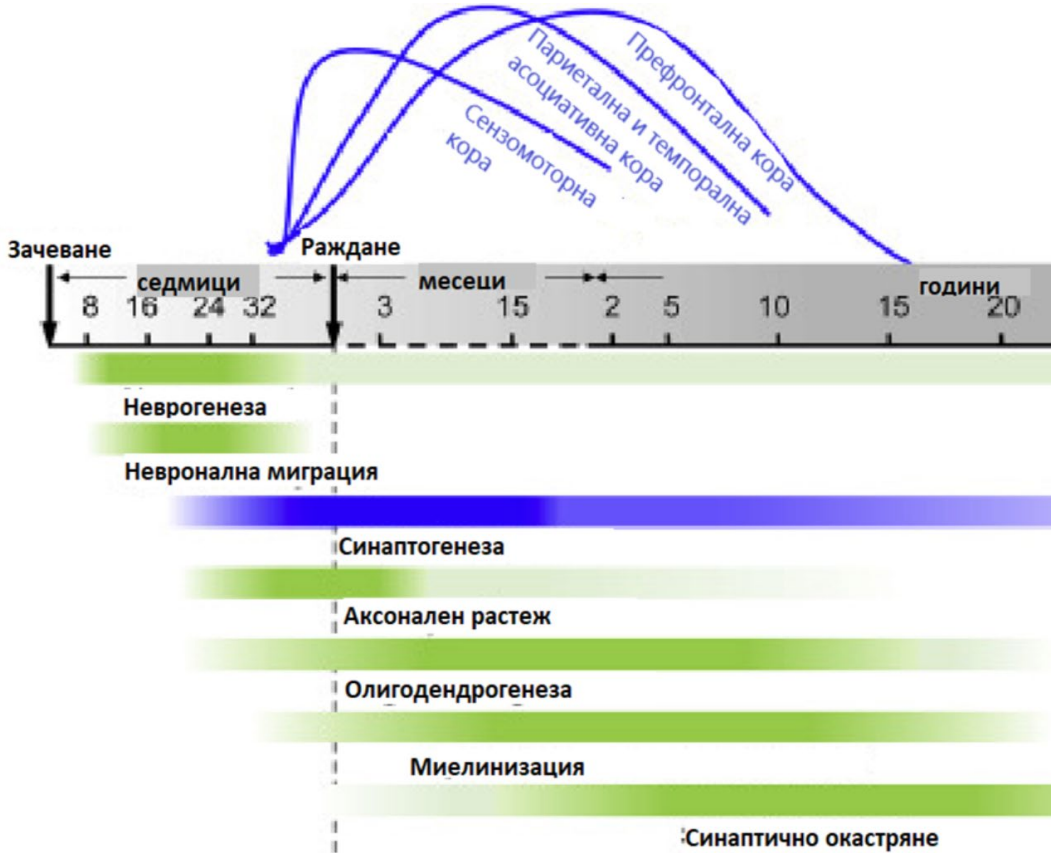
Церебралната парализа (ЦП), наричана доскоро детска церебрална парализа, е социално значимо заболяване с висока честота, водещо до инвалидизация с нейните социални, психологически и икономически последици. Рано настъпилата в индивидуалното развитие мозъчна лезия се намесва в механизмите на онтогенезата и мозъчната пластичност, като води до феномени с предимно негативен ефект. Промените, чрез които се осъществява реорганизация в развиващия се мозък са все още слабо разбрани, но двигателен дефицит в различна степен е задължителен краен резултат. Единственото до момента ефективно повлияване на този дефицит при деца с церебрална парализа се постига с моторна рехабилитация.

Целта на настоящия обзор е да представи мозъчната пластичност при едностранна ЦП и ефекта от терапията с предизвикано движение (блокиращо-стимулираща терапия, constraint-induced movement therapy, CIMT), изследван чрез функционална магнитно-резонасна томография.

Развитие на неокортекса

Развитието на нервната система протича през следните етапи пре- и постнатално: образуването и диференциацията на невроните от стволови клетки (неврогенеза); миграция на незрели неврони от техните родоначални места до крайните им позиции; възникването на аксони от неврони и ориентирането на подвижния конус на аксона; генериране на синапси между тези аксони; синаптично окастряне (pruning) и реорганизация, които продължават през целия индивидуален живот и са в основата на процесите на учене и мозъчна реорганизация [1]. Процесите, обуславящи мозъчното развитие могат да бъдат разделени най-общо на два класа: независими от дейността и зависими от дейността [2]. Обикновено се смята, че процесите, които са независими от активността, са постоянно, непроменящи се, определени от генетични фактори. Те включват диференциацията, миграцията и насочването на аксоните към техните първоначални целеви области. След като аксоните достигнат своите целеви области започват да действат зависими от дейността процеси. Невроналната активност и сензорният опит стимулират формирането на нови синапси и синаптичната пластичност и са отговорни за появата и усъвършенстването на невронните вериги [2].

Ранно развитие на мозъка, особено от средата на феталния стадий до 2 години след раждането, е най-динамичният период през целия индивидуален живот [3]. Морфологичните промени започват от 4-тата постконцептуална седмица и продължават и след раждането. От раждането до 2-годишна възраст размерът на мозъка се увеличава драстично, достигайки на 2 год. в почти 90% от обема на възрастните [4, 5]. Към момента на раждане е налице свръхпопулация от неврони (около 100 млрд неврона), които в следващите години претърпяват селективна апоптоза на 50% [6]. Пикът на олигодендроцитната пролиферация е между 28 и 40 г.с., когато започва и процесът на миелинизация. Синаптогенезата, като основен механизъм на функционална организация, е най-силно изразена в последните 2 – 3 месеца преди раждането и в първите постнатални месеци. След усилен процес на синаптогенеза започва процесът на окастряне. Тези процеси продължават през целия индивидуален живот, като интензивността им е различна в различните корови зони [7]. (Фиг. 1)



Фиг. 1. Хронология на пространствено-времевото развитие на човешкия мозък чрез: неврогенеза, невронална миграция, синаптогенеза, растеж на аксони, олигодендрогенеза, миелинизация на влакна от бяло вещество и синаптично окастряне. Интензивността на цвета във всяка лента съответства на скоростта на промени в развитието. Пространствената прогресия на синаптогенезата в различни мозъчни региони е представена над времевата ос (по M. Ouyang et al, 2019).

Мозъчна пластичност и реорганизация

Като пластичност се определя способността на мозъка да се променя, обусловено от генетични механизми и фактори на околната среда [8]. Промените включват както индивидуални преустройки в отделни неврони, аксони и синапси, така и много по-сложните процеси на преустройка в корови полета [9]. Различава се:

- **структурна невропластичност**, включваща предимно процес на формиране на нови неврони и глия; може да бъде визуализирана чрез структурни невроизобразяващи методи (морфометрия, трактография) [10];
- **функционална невропластичност** (синаптична пластичност). Последната може да се обективизира на молекулярно-клетъчно ниво или индиректно – посредством функционални невроизобразяващи методи [11].

Мозъчната пластичност се обуславя от редица механизми, които могат да бъдат класифицирани по следната схема [12]:

1. Невроногенеза:

- Продукция на растежни фактори, която е зависима от функционалната активност (напр. на мозъчен невротрофичен фактор, BDNF)
- Свръхпродукция на неврони и глия от стволовите клетки и последваща редукция чрез апоптоза
- Постнатална продукция на неврони от клетките на gyrus dentatus в хипокампа и субвентрикуларната зона на латералните вентрикули

2. Синаптогенеза:

- Свръхпродукция на синапси и аксодендритни връзки, последвано от окастряне и подбор на най-функционално активните синапси
- Зависима от активността синаптична пластичност чрез трафик на рецептори и съответните промени в синаптичната химична и електрофизиологична регулация
- Зависима от активността стабилизация на новообразуваните синапси и дендрити чрез обучение

3. Епигенетична регулация на експресията на ДНК чрез:

- Ацетилация
- Метилация
- Ремоделиране на хистони.

Мозъчната пластичност невинаги е полезен процес. В зависимост от ефекта върху индивида се различават четири типа мозъчна пластичност [8]:

- **Адаптивна** – полезна за процеса на заучаване – синаптичната пластичност се стимулира чрез функционална активност.

• **Излишна (маладаптивна)** – в резултат на формиране на абнормни връзки между неврони в увредена тъкан.

• **Нарушена** – невъзможно формиране на синаптични връзки в резултат на генетично увреждане на сигналите пътища.

• **Рискова** – селективна уязвимост на конкретни неврони от специфични увреждащи фактори в определени етапи на развитието.

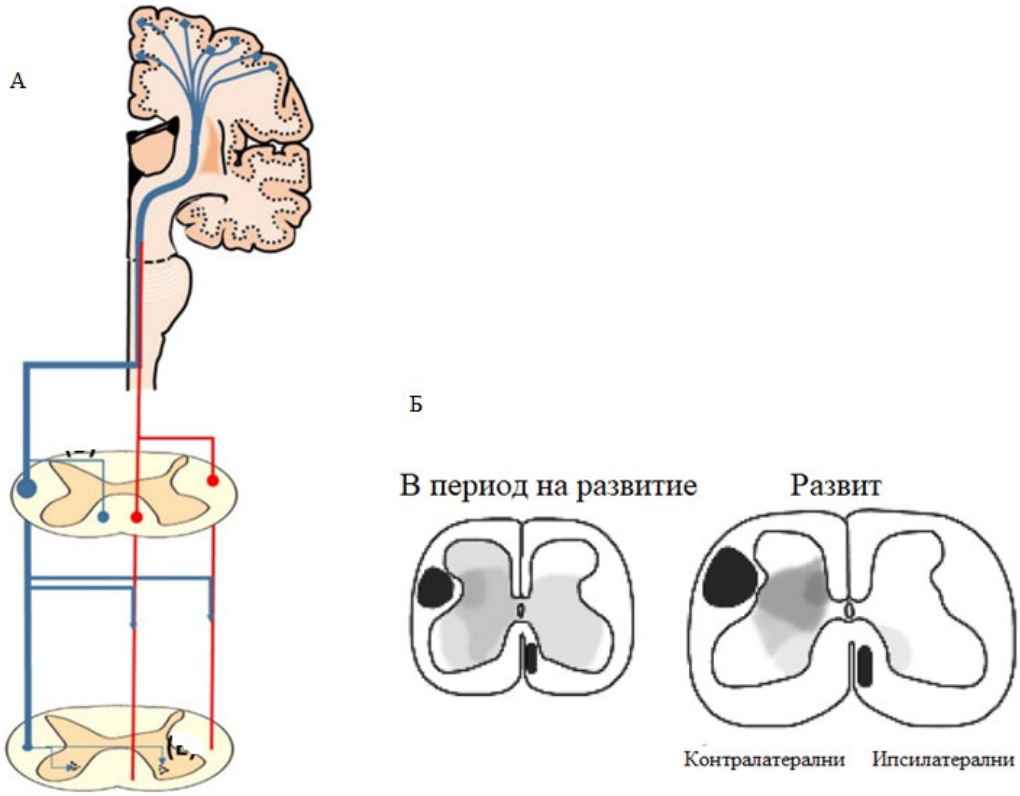
При настъпило мозъчно увреждане, каквото е налице при деца с ЦП, могат да възникнат и четирите типа мозъчна пластичност, което води до висок риск за развитие и утвърждаване на патологични невронални кръгове, допълнително влошаващи функционирането на пациента [8].

Мозъчна пластичност в кортико-спиналния път – норма и патология

Основният контрол върху грубите и фини двигателни умения се осъществява от кортикоспиналния път. Първичната моторна и сензорна кора преминава първа през процесите на синаптогенеза и последваща арборизация, както и миелинизация [13]. Освен реорганизацията на корово ниво, в периода до 2 год. в. настъпва и реорганизация в кортикоспиналния път. Първоначалният (ембрионален) модел на завършване на кортикоспиналните аксони в гръбначния мозък се различава от модела на по-късното развитие и зрелостта. При раждането и в първите постнатални месеци кортикоспиналните проекции са билатерални, т.е. дисталната мускулатура се инервира и от двата моторни кортекса – ляв и десен [14, 15]. Преустройката на кортикоспиналните проекции само до контралатерални протича по време на ранния постнатален период и включва както елиминиране на стари синапси или влакна, така и възникване на нови. Този процес се обуславя от невроналната активност в моторните кортикални зони и от двигателния опит на крайниците.

Съществуват две фундаментално различни теории за механизма, по който се осъществява първоначалната билатерална инервация на дисталната мускулатура. Според J. A. Eyre и сътр. (2001) съществува отделен латерален кортикоспинален път, който осъществява допълнителна инервация на ипсилатералния крайник. Според J. H. Martin и сътр. (2007) всеки латерален кортикоспинален път съдържа аксони, завършващи с билатерални синапси, като в хода на индивидуалното развитие (до 1–2-год.в.) ипсилатералните синапси биват окастрени. Според втората теория този процес е зависим от активността – развиващите се кортикоспинални окончания се конкурират помежду си за синаптично пространство на гръбначно-мозъчните неврони. По-активните

терминални разклонения са по-конкурентни и са в състояние да осигурят повече синаптично пространство от по-малко активните си „колеги“ (Фиг. 2).

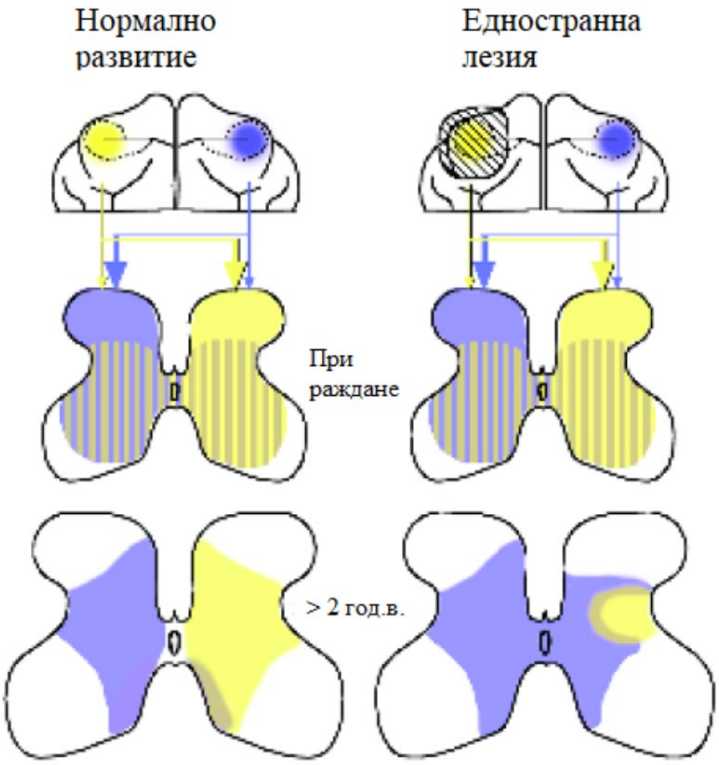


Фиг. 2. Схематично изобразяване на механизмите на развитие на кортикоспиналните (КС) пътища от първоначално билатерални към контралатерални. А) – по J. A, Eyre и сътр (2001): Кръстосаните КС пътища са маркирани в синьо, а некръстосаните – в червено. Повечето от кортикоспиналните влакна се пресичат в продълговатия мозък и се десцендират в дорзолатералната колона, контралатерална мозъчната кора. По-малък компонент от кръстосаните КС влакна десцендират във вентралната колона, контралатерална мозъчната кора. Съществуват и ипсилатерални на мозъчната кора КС влакна, непресичащи на нивото на продълговатия мозък, които десцендират през ипсилатералните предни и дорзолатерални колони. Някои от пресечените проекции на КС път могат да прекосят средната линия и да инервират ипсилатерални на мозъчната кора сегменти на гръбначния мозък. Повечето от тях претърпяват инволюция постнатално. Б) По J. H. Martin и сътр. (2007): Плътността на КС аксонални окончания е показана схематично в нюанси на сивото. Аксоните в трактовете са представени в черно. В периода на развитие са налице двустранни окончания, докато при зрелия организъм има предимно контралатерални окончания.

Ефекти на унилатералната лезия

При едностранна увреда в моторната кора или кортикоспиналния път настъпва реорганизация, целяща подобряване на функцията на крайника. Краен резултат на тази реорганизация е запазване на характерните за по-ранен

етап на индивидуалното развитие ипсилатерални влакна и синаптични връзки [15] (Фиг. 3).



Фиг. 3. Схематично представяне на ремоделирането на кортикоспиналния път след едностранна лезия. Спиналните окончания на лявата моторна кора са очертани в жълто, а за дясната кора – синьо. Припокриващите се територии в гръбначно-мозъчното сиво вещество при раждане са обширни и се показват като ивици. При лезия част от запазените неврони успяват да терминират аксоните си в обичайните контралатерални сегменти на гръбначния мозък, докато „здравата“ страна инервира както нормалните контрлатерални сегменти, но също така продължава да поддържа много ипсилатерални окончания (по J. H. Martin и сътр. (2007)

В зависимост от големината на мозъчната лезия могат да се развият три типа реорганизация [16]:

- Ипсилезионна – при малка лезия и запазен почти изцяло първичен моторен кортекс и кортикоспинални проекции.
- Контралезионна – при големи по обем мозъчни лезии, практически унищожаващи целия първичен моторен кортекс или прекъсващи изцяло контралатералните проекции. В такъв случай не настъпва описаната обичайна инволюция на ипсилатералните КС аксони и синапси и те остават единствените, които осъществяват инервация на крайника.

• Билатерална – комбинация от двата механизма – най-честа. Може да се наблюдава при всички типове лезии.

Типът на реорганизацията има определящо значение за функционалния капацитет на засегнатия крайник. Установява се, че пациенти, при които е налице предимно ипсилезионна инервация (от контралатерална на крайника мозъчна кора, т. е. подобна на обичайната при здрави индивиди) имат по-добър функционален капацитет в сравнение с пациенти с предимно контралезионна инервация [17]. Допълнителен ефект вероятно има и възникващата дисоциация между сензорна реорганизация, която винаги остава ипсилезионна, и моторна реорганизация, която може да бъде „прехвърлена“ контралезионно [16].

Значение върху типа реорганизация и последващата степен на инвалидизация има и времето на възникване на лезията. Лезии, възникващи в първи триместър (напр., кортикални малформации) имат за резултат по-често контралезионна реорганизация. Обяснява се с нарушаване на процесите на неокортикално развитие в ранните му периоди – на миграция, диференциация и синаптогенеза. Лезиите, възникващи в ранния трети триместър (напр., перивентрикуларна левкомалация) имат по-големи възможности за ипсилезионна реорганизация, която в този случай зависи и от големината на лезията и степента на засягане на КС път. Лезиите в късния трети триместър или постнатално по-често биват кортико-субкортикални инфаркти като морфология. Те нерядко засягат голяма част от коровото представителство на моторната система, както и голяма част от влакната на КС път. За този тип лезии се докладва разнообразен реорганизационен потенциал – както ипси-, така и контралезионен [16]. Данните от функционални невроизобразяващи методи обаче показват, че типът на реорганизация не винаги се определя от типа на лезията, тъй като вероятно се намесват и други механизми на мозъчна пластичност [16].

Феномен „Пренебрегване на развитието“

Унилатералната ЦП, която е резултат на структурно увреждане на моторната кора или КС път в ранен етап на индивидуалното развитие, винаги има за резултат едностранна мускулна слабост на съответните крайници. За тези пациенти използването на по-слабата ръка е трудно или неуспешно, докато по-силната ръка им позволява да изпълняват задачи от ежедневието. Следователно, развитието на детето стимулира по-силната (здравата) страна, докато по-слабата има по-малко възможности за стимулация чрез включване в игри или други задачи. Това поведение се нарича „пренебрегване на развитието“ [18]. В резултат на това адаптивно поведение по-слабата ръка се пренебрегва и може да стане още по-слаба, като се намесват допълнителни механизми като

намаляване на сензорния feedback и стимулиране на патологичните механизми на мозъчна реорганизация. Резултатът е още по-намалена функция в сравнение с очакваната на база на съществуващата корова репрезентация. Възникват трайни негативни последици – все по-малко използване на увредения крайник дори при задоволителен рехабилитационен потенциал, хиперсензитивност на крайника и нежелание за провеждане на рехабилитация [18].

CIMT – Терапия с движение, предизвикано чрез ограничения

CIMTе рехабилитационна техника, целяща подобряване на функционалните способности на засегнатия крайник при пациенти с хемипареза. Принципът на терапията е имобилизация на здравата ръка за определен период от време и стимулиране на използване на засеганатата ръка. Трите основни компонента на CIMT включват: 1. Повтарящи се движения, които са структурирани и интензивно прилагани в по-засегнатата ръка. 2. Ограничаване на движенията по-малко засегнатата ръка. 3. Прилагане поведенчески техники, които прехвърлят в реалния свят заучените преди това в клинична среда умения [19]. Оригиналната техника е създадена от E. Taub и сътр. (1965) за рехабилитация на възрастни пациенти, преживели инсулт. Оригиналната хипотеза на авторите се позовава на идеята, че неизползването на паретичната ръка е патологично заучен механизъм („заучено неизползване“), до голяма степен обвързан с хеми-неглект. След първоначалните опити се стига до заключението, че имобилизацията на незасегнатата ръка не е достатъчна, а е необходимо усилено, принудително използване на засегнатата ръка. Първият протокол за деца с ЦП е предложен през 2004 г. също от E. Taub и сътр., като се препоръчва CIMT за по 6 часа дневно в продължение на 21 дни. Отчетено е сигнификантно подобрение на моторните умения и използването на засегнатата ръка за ежедневни дейности за период от 6 месеца [21].

В съвремието CIMT се прилага от редица рехабилитационни центрове, като всеки рехабилитационен център предлага свои модификации на класическия протокол. Това значително затруднява интерпретацията на получените резултати и систематичната им оценка. Публикуван обзор от 2020 г., сравняващ ефективността на CIMT с тази на класически прилагани рехабилитационни техники заключва, че CIMT подобрява функционалния капацитет в сравнение с ниско-дозови техники, но не и в сравнение с високо-дозови такива [22, 23]. Обзор на I. Novac и сътр. също от 2020 г. обаче класифицира CIMT като една от основите интервенции, за които категорично се откриват силни

доказателства за ефективност върху моторната функция [24]. За получаване на такива противоречиви данни вероятно способстват както различията в прилаганите протоколи за терапия, така и намесването на други фактори, каквато е например хетерогеността на изследваната популация. Като предиктори за добър ефект от терапията се считат [25]:

- Тежестта на увреждането – най-добре се повлияват пациенти със средна степен на функционален дефицит.
- Индивидуалния комплайънс.
- Срокът от момента на възникване на лезията до започване на терапията. Препоръчва се терапията трябва да започне максимално рано, преди да се утвърдят патологичните механизми на реорганизация.

В контекста на детската хемиплегия последното условие се явява трудно изпълнимо. Времето на възникване на лезията е обикновено пренатално или в ранния постнатален период. Времето на диагностициране на функционален дефицит рядко е преди 4–5-мес.в., когато бъде регистрирана асиметрия в движенията или тонуса на кърмачето. Тази времева разлика вече дава възможност за възникване на маладаптивна пластичност и „пренебрегване на развитието“. В последните години се коментира възможността за много ранна CIMT – с начало в ранна кърмаческа възраст при забелязана дори най-малка асиметрия или дори само след образно изследване (най-често трансфонтанелна ехография), установяващо асиметрична лезия, която към момента е без клинична изява. Т.нар. „Baby-CIMT“ стимулира адаптивната, зависима от активността мозъчна пластичност и потиска маладаптивната. До момента са проведени малък на брой проучвания, но те показват значително по-добри функционални резултати при кърмачета, на които е прилагана тази техника в сравнение с такива, на които е прилаган само масаж [26]. От друга страна, липсват негативни ефекти от CIMT, което я прави подходящ кандидат за ранна интервенция [26].

Приема се, че основният ефект на CIMT е в преодоляване на феномена „пренебрегване на развитието“. Форсираното използване на засегнатата ръка дава възможност за прекъсване на порочния кръг, стоящ в основата на този неблагоприятен за функционалното състояние на засегнатия крайник феномен. Невробиологичните механизми, обуславящи ефекта от CIMT, все още не са добре изучени, но се публикуват все повече данни от животински модели или in vivo, които дават потенциално обяснение на ефективността на техниката [27]. Данните от животински модели показват:

- Увеличаване на мозъчния невротрофичен фактор (BDNF), който е стимулатор на диференциацията на невробласти [28, 29].

• Увеличена експресия на GAP-43, който е фактор за аксонален растеж и синаптична пластичност [30].

• Намалена концентрация на ГАМК (инхибиторен невротрансмитер) [31].

• Увеличена експресия на HIF-1a (регулатор на генната експресия при хипоксия) и VEGF (регулатор на неоваскуларизацията) [32].

• Намаляване концентрацията на фосфорилирани екстрацелуларни протеинкинази (отговарят за възпалителния отговор и оксидативния стрес след исхемия) [33].

Всички тези механизми способстват за позитивна мозъчна реорганизация и увеличаване на коровото представителство в ипсилезионната моторна кора. В подкрепа на тази теория се явяват и редица данни, получени при хора чрез използване на невроизобразяващи техники:

• Увеличена перфузия в моторната кора билатерално [34, 35].

• Подобрена кортикална активация в първичната моторна и сензорна кора ипсилезионно в острата, подострата и хроничната фаза [36, 37].

• Увеличен размер на кортикалното моторно поле [38, 39].

• Промяна в ефективната свързаност на първичната моторна кора с останалите моторни корови полета [40, 41].

• Структурни промени – увеличено сиво вещество в сензорната, моторната кора и хипокампа [42].

• Увеличен глюкозен метаболизъм [43].

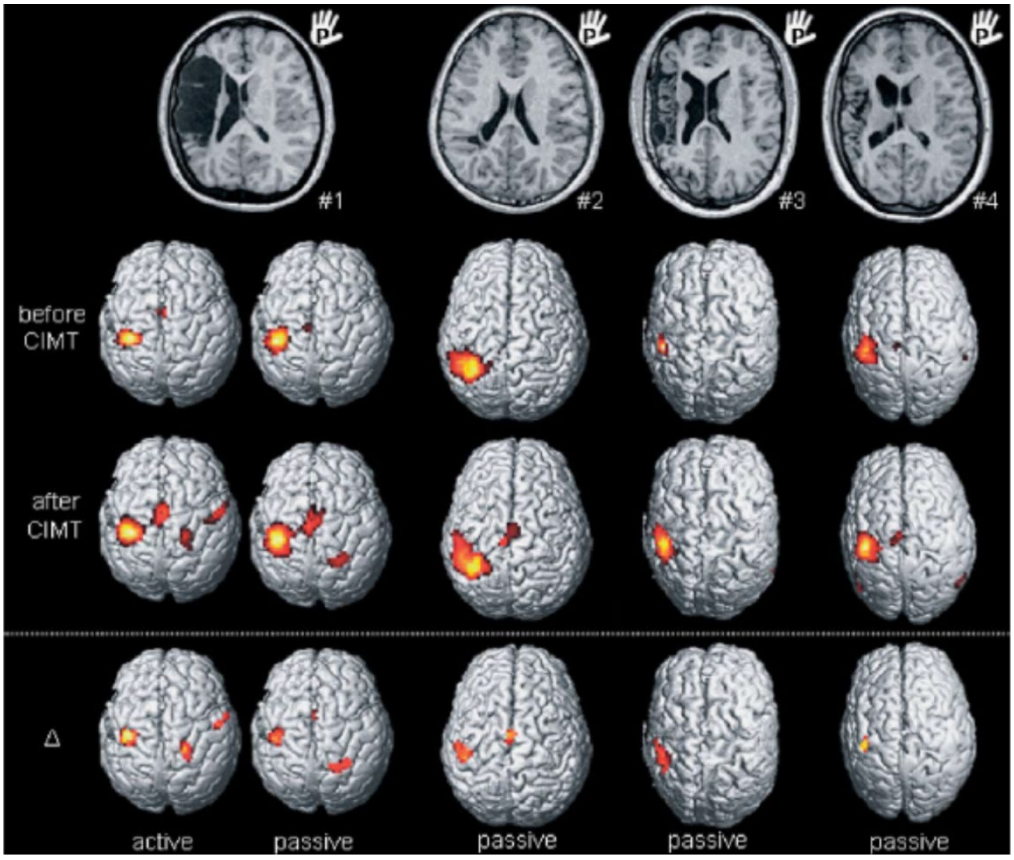
• Подобряване на интерхемисферния дисбаланс с увеличена активация в ипсилезионната хемисфера [44].

фМРТ повдига завесата на кортикалната реорганизация

Функционалната магнитно-резонансна томография (фМРТ) е неинвазвен метод, без лъчево натоварване, който се основава на разликата в магнитните свойства на окси- и дезоксихемоглобина и дава възможност за изследване на мозъчна активност in vivo по време на двигателна, сензорна или мисловна дейност. Получените резултати се обработват под формата на статистически карти, показващи зоните със статистически значимо повишаване на нивата на оксихемоглобин в активна фаза. Това прави методиката подходяща за изследване на пациенти дори в детска възраст. Може да се прилага и при лонгитудинални проучвания, напр. преди и след провеждане на рехабилитация. По отношение на пациенти с детска хемиплегия са проведени само няколко

проучвания, изследващи ефектите на CIMT върху коровата репрезентация в моторната кора.

H. Juenger и сътр. (2007) изследват 5 деца с едностранна церебрална парализа, при които са налице данни от транскраниална магнитна стимулация и магнитоенцефалография за запазени ипсилезионни КС проекции. При всички 5 деца се установява сигнификантно повишаване на активацията в ипсилезионната първична моторна и сензорна кора (M1 и S1) по време на пасивни движения. При 4 от 5 деца е налице и сигнификантно повишаване на активацията в ипсилезионните M1 и S1 и при активни движения.



Фиг. 4. Локализация и степен на активация на мозъчната кора на фМРТ при деца с хемипаретична ЦП по време на пасивни и активни движения на паретичната ръка (активни и пасивни в # 1, само пасивни в # 2, 3, 4) преди и след CIMT. В горния ред са показани аксиални реконструкции от T1 3D-МРТ. На втория ред е активацията на фМРТ преди CIMT, на третия – след CIMT, а на последния – статистическата разлика между активациите след и преди CIMT (H. Juenger и сътр., 2007)

T. L. Sutcliffe и сътр. (2007) обследват само един пациент, който показва сигнификантно подобрение на редица клинични показатели след CIMT, както

и сигнификантна промяна на индекса на латерализация в моторната кора в посока на ипсилезионна реорганизация. Потенциалното обяснение на резултатите е подобрена моторна и сензорна активация в засегнатата хемисфера, водеща до преодоляване на неглекта, намаляване на „огледалните“ движения и засилено използване на засегнатата ръка.

Същата работна група публикува второ проучване през 2009 г. включващо 4 деца с унилатерална церебрална парализа, при които са изчислявани индекси на латерализация в моторната кора преди и след провеждане на 3-седмичен курс на модифицирана CIMT [47]. Първоначалната организация в моторната кора е била различна при различните пациенти – ипсилезионна (при 2), контралезионна (1) и билатерална (1). Проведените фМРТ след курса на рехабилитация отчитат промяна на латерализационния индекс към ипсилезионен при всички пациенти. Направеният от авторите извод е, че CIMT стимулира мозъчната пластичност и способства корова реорганизация към типични, ипсилатерални на лезията преставителства.

Проучване на S. M. Cope и сътр. (2010) включва 7 деца с унилатерална ЦП и различен функционален капацитет, но всички от тях показват само ипсилезионна реорганизация в моторната кора. Тества се клиничното подобрение и промяната на сигнала от фМРТ след 2-седмичен курс CIMT. Установява се по-висок процент засилване на сигналните промени и по-голямо функционално подобрение при пациентите със средна степен на увреждане. Обяснението на тези резултати според авторите е: 1. Най-тежко засегнатите пациенти имат най-висока степен на „пренебрегнато развитие“ (развитиен неглект) и допълнителни нарушаващи дейността фактори (спастичност, намалена сила и координация, по-голяма фрустрация), които намаляват възможността за успех. 2. Най-леко засегнатите показват високи първоначални функционални резултати и нямат възможност, както и мотивация за по-голям прогрес.

Заключение

Развитието на мозъка не приключва след раждането, а продължава през целия индивидуален живот, способствано от редица сложни невробиологични механизми и изискващо стимулираща външна среда. Мозъчната пластичност и реорганизация са зависими от активността процеси и могат да бъдат целенасочено повлиявани. В ранните етапи на индивидуалния живот могат да възникнат както ползотворни пластични механизми, така и вредни, какъвто е феноменът „пренебрегване на развитието“ при деца с едностранна ЦП. CIMT е лесна за изпълнение и безопасна за пациента техника, която способства за активиране на процесите на адаптивна, зависима от активността пластичност.

Резултатът зависи от времето на започване на терапията и системното ѝ провеждане, като данните от литературата подкрепят получаването на по-добър резултат при ранно започване на терапията, системно провеждане и при пациенти със средна степен на увреждане. Благодарение на напредъка на образната невронаука получаваме доказателства за ефективността на терапията не само от животински модели, но и in vivo.

Библиография

1. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. Nat Rev Neurosci. 2008 Feb;9(2):110-22.
2. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev*. 2010;20(4):327-348.
3. Hensch TK, Bilimoria PM (July 2012). "Re-opening Windows: Manipulating Critical Periods for Brain Development". Cerebrum. 2012: 11.
4. Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. Arch Neurol. 1994 Sep;51(9):874-87.
5. Hüppi PS, Warfield S, Kikinis R, Barnes PD, Zientara GP, Jolesz FA, Tsuji MK, Volpe JJ. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. Ann Neurol. 1998 Feb;43(2):224-35.
6. Kolb B, Harker A, Gibb R. Principles of plasticity in the developing brain. Dev Med Child Neurol. 2017 Dec;59(12):1218-1223.
7. Ouyang M, Dubois J, Yu Q, Mukherjee P, Huang H. Delineation of early brain development from fetuses to infants with diffusion MRI and beyond. Neuroimage. 2019 Jan 15;185:836-850.
8. Johnston MV. Clinical disorders of brain plasticity. Brain Dev. 2004 Mar;26(2):73-80.
9. Hensch TK, Bilimoria PM (July 2012). "Re-opening Windows: Manipulating Critical Periods for Brain Development". Cerebrum. 2012: 11. PMC 3574806. PMID 23447797.
10. Chang Y Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise. Frontiers in Human Neuroscience. 2014 Jan 8 (55): 35.
11. Patten AR, Yau SY, Fontaine CJ, Meconi A, Wortman RC, Christie BR . The Benefits of Exercise on Structural and Functional Plasticity in the Rodent Hippocampus of Different Disease Models. Brain Plasticity. 2015 Oct 1 (1): 97–127.
12. Toricelli M, Pereira AAR, Souza Abrao G, Malerba HN, Maia J, Buck HS, Viel TA. Mechanisms of neuroplasticity and brain degeneration: strategies for protection during the aging process. Neural Regen Res. 2021 Jan;16(1):58-67.
13. Rakic P, Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS. Synaptic development of the cerebral cortex: implications for learning, memory, and mental illness. Prog Brain Res. 1994;102:227-43.
14. Eyre JA, Taylor JP, Villagra F, Smith M, Miller S. Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. Neurology. 2001;57:1543–1554.
15. Martin JH, Friel KM, Salimi I, Chakrabarty S. Activity- and use-dependent plasticity of the developing corticospinal system. Neurosci Biobehav Rev. 2007;31(8):1125-1135.
16. Staudt M. Reorganization of the developing human brain after early lesions. Dev Med Child Neurol. 2007 Aug;49(8):564.
17. Gaberova K, Pacheva I, Timova E, Petkova A, Velkova K, Ivanov I. An Individualized Approach to Neuroplasticity After Early Unilateral Brain Damage. Front Psychiatry. 2019 Nov 19;10:747.

18. Houwink A, Aarts PB, Geurts AC, Steenbergen B. A neurocognitive perspective on developmental disregard in children with hemiplegic cerebral palsy. Res Dev Disabil. 2011 Nov-Dec;32(6):2157-63.
19. Wolf S., Lecraw D., Barton L., Jann B. Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. Exp. Neurol. 1989;104 125–132.
20. Taub E, Bacon RC and Berman AJ . Acquisition of a trace-conditioned avoidance response after deafferentation of the responding limb. J Comp Physiol Psychol 1965;(58) 275-279.
21. Taub E, Ramey SL, DeLuca S, Echols K. Efficacy of constraint-induced movement therapy for children with cerebral palsy with asymmetric motor impairment. Pediatrics. 2004 Feb;113(2):305-12.
22. Ilieva E, Ilieva A. What is the effect of constraint-induced movement therapy on children with unilateral cerebral palsy? A Cochrane Review summary with commentary. Dev Med Child Neurol. 2020 Nov;62(11):1236-1238.
23. Hoare BJ, Wallen MA, Thorley MN, et al. Constraintinduced movement therapy in children with unilateralcerebral palsy. Cochrane Database Syst Rev 2019; 4:CD004149.
24. Novak, I., Morgan, C., Fahey, M. et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. Curr Neurol Neurosci Rep 20, 3 (2020).
25. Fritz SL, Light KE, Clifford SN, Patterson TS, Behrman AL, Davis SB. Descriptive characteristics as potential predictors of outcomes following constraint-induced movement therapy for people after stroke. Phys Ther. 2006 Jun;86(6):825-32
26. Eliasson AC, Nordstrand L, Ek L, Lennartsson F, Sjöstrand L, Tedroff K, Krumlinde-Sundholm L. The effectiveness of Baby-CIMT in infants younger than 12 months with clinical signs of unilateral-cerebral palsy; an explorative study with randomized design. Res Dev Disabil. 2018 Jan;72:191-201.
27. Abdullahi A, Truijen S, Saeys W. Neurobiology of Recovery of Motor Function after Stroke: The Central Nervous System Biomarker Effects of Constraint-Induced Movement Therapy. Neural Plast. 2020 Jun 15;2020:9484298.
28. Niimi M., Hashimoto K., Kakuda W., et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for upper limb hemiparesis after stroke. *PLoS One.* 2016;11(3, article e0152241)
29. Ishida A., Misumi S., Ueda Y., et al. Early constraint-induced movement therapy promotes functional recovery and neuronal plasticity in a subcortical hemorrhage model rat. *Behavioural Brain Research.* 2015;284:158–166.
30. Zhao S., Zhao M., Xiao T., Jolkkonen J., Zhao C. Constraint-induced movement therapy overcomes the intrinsic axonal growth-inhibitory signals in stroke rats. *Stroke.* 2013; 44(6):1698–1705.
31. Blicher J. U., Near J., Næss-Schmidt E., et al. GABA levels are decreased after stroke and GABA changes during rehabilitation correlate with motor improvement. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2014;29(3):278–286.
32. Li C., Zhang B., Zhu Y., et al. Post-stroke constraint-induced movement therapy increases functional recovery, angiogenesis, and neurogenesis with enhanced expression of HIF-1α and VEGF. Current Neurovascular Research. 2018;14(4):368–377.
33. Zhang B., He Q., Li Y.-Y., et al. Constraint-induced movement therapy promotes motor function recovery and downregulates phosphorylated extracellular regulated protein kinase expression in ischemic brain tissue of rats. Neural Regeneration Research. 2015;10(12):2004–2010.
34. Kong E.J., Chun K.A., Jeong J.H., Cho I.-H. Brain SPECT analysis after constraint-induced movement therapy in young children with hemiplegic cerebral palsy: case report. Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2013;47(2):119–124.
35. Könönen M., Kuikka J. T., Husso-Saastamoinen M., et al. Increased perfusion in motor areas after constraint-induced movement therapy in chronic stroke: a single-photon emission

computerized tomography study. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2005;25(12):1668–1674.
36. Boake C., Noser E. A., Ro T., et al. Constraint-induced movement therapy during early stroke rehabilitation. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2016;21(1):14–24.
37. Lin K. C., Chung H. Y., Wu C. Y., et al. Constraint-induced therapy versus control intervention in patients with stroke: a functional magnetic resonance imaging study. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2010;89(3):177–185.
38. Ro T., Noser E., Boake C., et al. Functional reorganization and recovery after constraint-induced movement therapy in subacute stroke: case reports. *Neurocase.* 2006;12(1):50–60.
39. Sawaki L., Butler A. J., Xiaoyan Leng, et al. Constraint-induced movement therapy results in increased motor map area in subjects 3 to 9 months after stroke. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2008;22(5):505–513.
40. Chouinard P., Leonard G., Paus T. Changes in effective connectivity of the primary motor cortex in stroke patients after rehabilitative therapy. *Experimental Neurology.* 2006;201(2):375–387.
41. Jiang L., Xu H., Yu C. Brain connectivity plasticity in the motor network after ischemic stroke. *Neural Plasticity.* 2013;2013:11.
42. Gauthier L. V., Taub E., Perkins C., Ortmann M., Mark V. W., Uswatte G. Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. Stroke. 2008;39(5):1520–1525.
43. Li Y. Y., Zhang B., Yu K. W., et al. Effects of constraint-induced movement therapy on brain glucose metabolism in a rat model of cerebral ischemia: a micro PET/CT study. The International Journal of Neuroscience. 2017;128(8):736–745
44. Cunningham D. A., Varnerin N., Machado A., et al. Stimulation targeting higher motor areas in stroke rehabilitation: a proof-of-concept, randomized, double-blinded placebo-controlled study of effectiveness and underlying mechanisms. Restorative Neurology and Neuroscience. 2015;33(6):911–926.
45. Juenger H, Linder-Lucht M, Walther M, Berweck S, Mall V, Staudt M. Cortical neuromodulation by constraint-induced movement therapy in congenital hemiparesis: an FMRI study. Neuropediatrics. 2007 Jun;38(3):130-6.
46. Sutcliffe TL, Gaetz WC, Logan WJ, Cheyne DO, Fehlings DL. Cortical reorganization after modified constraint-induced movement therapy in pediatric hemiplegic cerebral palsy. J Child Neurol. 2007 Nov;22(11):1281-7.
47. Sutcliffe TL, Logan WJ, Fehlings DL. Pediatric constraint-induced movement therapy is associated with increased contralateral cortical activity on functional magnetic resonance imaging. J Child Neurol. 2009 Oct;24(10):1230-5.
48. Cope SM, Liu XC, Verber MD, Cayo C, Rao S, Tassone JC. Upper limb function and brain reorganization after constraint-induced movement therapy in children with hemiplegia. Dev Neurorehabil. 2010 Feb;13(1):19-30.

Съвременни методи на лечение на двигателните нарушения при церебрална парализа – доказателства и опит

Елена Илиева, Александра Илиева

Церебрална парализа (ЦП) е една от най-честите причини за инвалидизация при децата, като болестността е между 2,1 – 2,5 на 1000 новородени[1]. ЦП представлява група от постоянни разстройства на движението и позата, които водят до ограничение в осъществяване на ежедневните дейности. Дължат се на непрогресиращи нарушения на развиващия се фетален или незрял мозък. Двигателните разстройства често се съпровождат от увреждания на сетивността, перцепцията, познавателните способности, общуването, поведението, от епилепсия и други вторични двигателни увреди[2,3].

Физикални и рехабилитационни методи при церебрална парализа

По инициатива на Асоциация по физикална медицина и рехабилитация и Българско дружество по детска неврология, психиатрия и психология на развитието, през 2019 г. беше изготвен и публикуван актуализиран консенсус за диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с ДЦП. В него подробно са разгледани целите, задачите и средствата на рехабилитацията през различните възрастови периоди (от 1 м до 1 г. 6 месеца; 1 г. 6 м. – 3 г.; 3 г.– 7 г.; 7 г. – 18 г., както и специфичните методи и скали, които се използват за оценка на функционалното състояние[1].

За преодоляване на двигателните нарушения физикалната и рехабилитационна медицина прилага различни интервенции: кинезитерапия, включително механотерапия (след 7-г. възраст) и продължително пасивно раздвижване, вибрации на цяло тяло, преформирани физикални фактори, термотерапия, хидротерапия, ерготерапия вестибуларно стимулиране, робот-асистирана рехабилитация, радиална ударно-вълнова терапия, терапия във виртуалното пространство, хипербарнаоксигенация, рекреация (адаптирани спортни и/или двигателни занимания и дейности с техните педагогически и психологични аспекти)[1].

Кинезитерапията включва специализирани методики (рефлекторно придвижване по Войта, невроразвойно лечение по Бобат); активна кинезитерапия (аналитична гимнастика, обучение в придвижване, пасивна кинезитерапия)

стречинг, селективен масаж, позиционно лечение (вертикализатор, стабилизационен стол, шиниране), лечение с ортези, шини и др.[1].

От преформираните физикални фактори най-често се използват нискочестотно импулсно магнитно поле, електростимулации, електромиографски фийдбек с или без електростимулации[1].

В комплексната рехабилитация навлизат нови средства и методи за лечение на двигателните нарушения при ДЦП като робот-асистираната рехабилитация, използване на виртуална реалност, блокиращо стимулационна терапия – CIMT (constraint-induced movement therapy) като специализирана методика за рехабилитация на ръката; ударно-вълнова терапия за повлияване на спастицитета при спастичните форми на заболяването, транскраниална директна мозъчна стимулация и др.

Робот-асистирана рехабилитация при деца с ДЦП

Редица проучвания доказват, че невропластичността се стимулира чрез няколко фактора, които са от изключително значение за функционалното подобрение: интензивност на тренировката (повторения, продължителност, честота, усилие, сложност); модел на тренировката (разпределение на задачите, тяхната специфичност и функционалност, разнообразие и целево ориентиране) информацията, която се подава като инструкции към пациента и получената от него на базата на обратна връзка; психологически фактори, от които най-същественият е мотивацията на детето.

Робот-асистираната рехабилитация чрез интензивна и повтаряща се специфична тренировка създава по-добри възможности за стимулиране на невропластичността. Използва се като допълнение, а не заместител на конвенционалната рехабилитация. Робот-асистираната рехабилитация за обучение в ходене и подобряване на функцията на горен крайник при деца с ДЦП осигурява контролирано и многократно повторение на упражненията. Подобрява мотивацията, защото обикновено се осъществява обратна връзка на базата на виртуалната реалност. Интегрира функционалните цели с точни и съчетани движения. Позволява количествена оценка на кинетиката и кинематиката. В резултат на това се увеличава броят на сесиите, честотата, интензитета и мотивацията на пациента, което води до подобрение на функционалните резултати по отношение на сензо-моторните нарушения и комплайнса на детето. Прилага се за правилно изграждане и усвояване на локомоторната координация и овладяване на центъра на тежестта при ходене, както и координацията и силата на движенията на горните крайници при манипулации[1].

Известни са различни видове роботизирани устройства за трениране на ходене:

1. ходене върху тредмил по модел „краен ефектор“ /с контакт в дисталните части на долни крайници/; Фиг. 1
2. „екзоскелет“ /външна система, повтаряща сегментите на долен крайник с възможност за осъществяване на различни движения/;
3. обучение в наземно ходене по модел „подвижен краен ефектор“ /позволяващ свободно ходене по равен терен със система за поддържане на тежестта на тялото и осигуряване на контрол на баланса/. Фиг. 2

Фиг. 1. Роботизирано устройство тип краен е ефектор за обучение в ходене G-EO System II

Фиг. 2. Наземно ходене по модел „подвижен краен ефектор“

Робот-асистираната терапия за обучение в дейности с горни крайници бива два варианта по модел: „краен ефектор“, при който контактът е само с дисталните части на горни крайници, или „екзоскелет“, който осигурява поддържане на крайника в триизмерното пространство и възможност за активно,

пасивно или активно асистирано движение в различните стави според вида на роботизираното устройство.

В детския сектор на клиниката по Физикална и рехабилитационна медицина към УМБАЛ „Св. Георги“ от 2013 г. се използва роботизирано устройство Loko Help (Woodway) – тип „краен ефектор“ с частично облекчаване на тежестта на тялото в зависимост от степента на увредата и активни ортези, които наподобяват нормален модел на ходене. Нашият опит показва подобрение по отношение на функционалните показатели и пространствено-времевите параметри на походката, но без ефект върху спастично повишения мускулен тонус. Фиг. 3.

Фиг. 3. Робот-асистирано обучение в ходене LokoHelp /Woodway, Germany/

Други такива роботизирани устройства са GT-1 RehaStim, G-EO SystemII, позволяващо трениране в изкачване и слизане по стълби и Pediatric Locomat (Hocoma), с който има натрупан най-голям клиничен опит. Представлява

устройство тип екзоскелет, който осигурява поддържане на тежестта на тялото и ходене по тредмил. Предимството на тази роботизирана система е, че на базата на сензори се отчита възможността за извършване на активни движения, техния обем и точност и на базата на тази обратна връзка движенията се подпомагат според конкретните нужди на детето. Позволява извършването на активни, активни подпомогнати и изцяло пасивни движения според тежестта на увредата и състоянието на пациента.

Систематичен обзор на наличната до 2017 г. литература показва, че след прилагане на робот-асистирана тренировка при деца с детска церебрална парализа се отчита подобрение, изразяващо се в увеличаване на скоростта на ходене (размер на ефекта – 0.21), издръжливост (0.21), подобрение в груби моторни функции (Gross motor function measure – GMFM) в измерение D (0.18) и E (0.15)[4]. Натрупаният опит и след 2017 г. показва, че робот-асистираното тренировка води до **подобрени параметри на походката** – скорост, издръжливост, изминато разстояние, дължина на стъпката, каданс, модел на ходене, подобрение в груби моторни функции (GMFM) в измерение D и E, функционална мобилност[5,6]. Наблюдава се и **подобрен обем и контрол на движението:** подобрена екстензия в колените стави; намалена вътрешно-ротаторна контрактура в тазобедрени стави; подобрен селективен контрол на движението; увеличаване на функционалната мускулна сила на долните крайници[7,8,9]. Чрез роботизираната рехабилитация се влияе върху **позата и баланса:** при деца със спастична диплегия се наблюдава положителен ефект върху равновесния и постурален контрол в сравнение с конвенционалната рехабилитация; налице е подобрение в кинематиката на цялото тяло в сагиталната и фронталната равнина, кактои в кинетичните характеристики на центъра на тежестта[6, 7, 8, 10].

S. Ricklin и сър. (2018) проследяват ефекта от робот–асистираната тренировка на походката при деца с ДЦП, като чрез ластични ленти се добавя съпротивление. При едната група пациенти те затрудняват движението в маховатата фаза в долните крайници, а в другата група е по посока на движението и го улеснява. Авторите установяват, че тренировката срещу съпротивление е по-ефективна за подобряване на походката и води до увеличаване на дължината на крачката. Съчетаването на робот-асистираната тренировка на ходене с изпълнението на допълнителна задача във виртуалното пространство води до по-добро справяне с различните предизвикателства при ходене в реална среда и е подходящо при деца с относително добри двигателни способности, но с лоша походка[12].

Все още има неизяснени въпроси, касаещи най-подходящия протокол на приложение по отношение на интензитет, брой процедури, в кой етап на

рехабилитацията е най-подходящо да бъде включена роботизираната тренировка. Според различни проучвания провеждането на 10 – 12 сесии води до положителен ефект. Има противоречиви данни относно тежестта на двигателния дефицит. Част от авторите намират по-значимо подобрение при деца с I и II степен на тежест съгласно Класификационната система за груби моторни функции (Gross Motor Function Classification System – GMFCS)[13], а други – при деца с по-тежка степен на двигателен дефицит (III и IV)[14]. Липсват достатъчно проучвания относно ефективността на роботизираната рехабилитация на походката по отношение на категориите на Международната класификация на функционирането, увреждания и здравето (МКФУЗ). Установен е по-добър ефект върху активността, отколкото върху участието като категории на МКФУЗ[15]. През 2015 г. са публикувани практически препоръки за приложението на робот-асистирано обучение в ходене при деца с ДЦП, където се упоменават групите пациенти, които биха имали полза от този метод на рехабилитация, определянето на целите в зависимост от различните домейни на МКФУЗ – функция, активност и участие, очакваните резултати[16]. Този метод на рехабилитация е безопасен, липсват сериозни странични ефекти при неговото прилагане[17].

Частичен отговор на неизяснените въпроси дава кохортно ретроспективно проучване на E. Berreta и сътр. (2018) обхващащо 182 деца, от които 110 с придобити увреди на мозъка и 72 с ДЦП. И при двете групи са осъществени 20 процедури комплексна рехабилитация, включваща роботизирано обучение в ходене и конвенционална физиотерапия. Авторите намират увеличаване на изминатото разстояние при ходене – с 25% при придобити мозъчни увреждания и 12% при ДЦП. По отношение на двигателния капацитет по-подобри резултати в повлияване на грубите моторни функции в области D и E (изправен стоеж и ходене) се наблюдават при децата с придобити централно-нервни увреди. При децата с ДЦП подобрение се постига повече в измерение D, отколкото E. Относно тежестта на състоянието децата с придобити увреди получават подобрение независимо от тежестта на изходното състояние, докато при децата с ДЦП такова се постига само при III ниво по GMFCS. При придобити увреди робот-асистираната рехабилитация е провеждана непосредствено след инцидента, докато при деца с ДЦП е отложено нейното прилагане – децата са със средна възраст около 10 г. Възможно е различният отговор и подобрение да се дължат на различната давност на увредата, което налага необходимостта от изработване на индивидуални протоколи за работа съобразно първичната увреда[18].

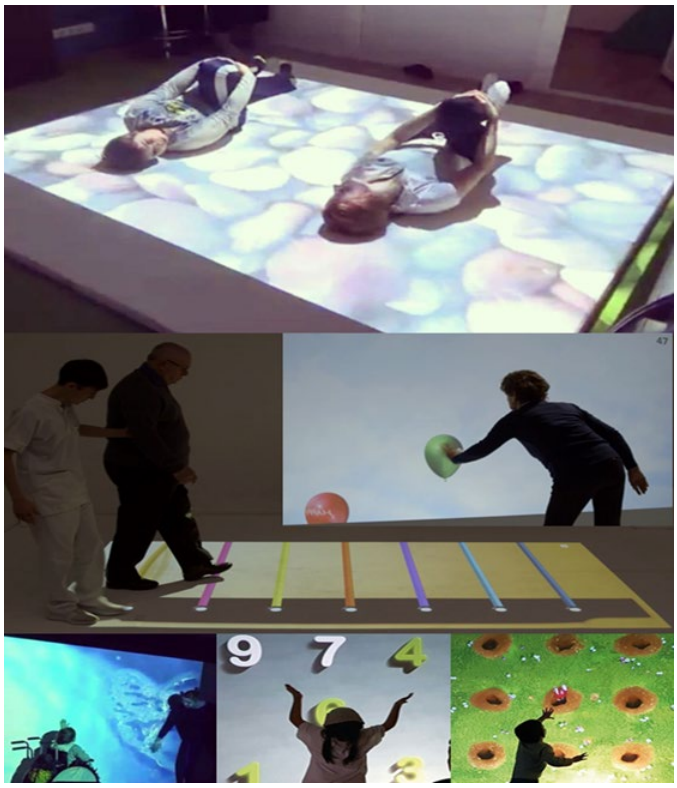
Съществуват различни **роботизирани устройства за подобряване на функцията на горен крайник при деца с ДЦП.** От 4 години благодарение на инициативата на „Българската Коледа“ в детския сектор на клиниката по ФРМ към УМБАЛ „Св. Георги“ се ползва Armeo Spring Pediatric (Hocoma). Фиг. 4. Представлява електромеханично устройство тип екзоскелет, който поддържа тежестта на горния крайник в триизмерното пространство, дава възможност да се прилагат упражнения ангажиращи различните мускулни групи и стави на горния крайник в зависимост от доминиращата симптоматика, под формата на игра във виртуалното пространство. Прилагането на видео игри повишава мотивацията на децата и активира допълнително пластичността на нервната система. По занимателен и стимулиращ за децата начин се постига подобрение на функционалните показатели и достигането на реални цели на принципа на обратната връзка. Дава възможност и за оценка на постигнатия резултат.

Фиг. 4. Робот-асистирано трениране на движенията в горен крайник. /Armeo spring pediatric, Hocoma, Switz/

В редица проучвания се съобщава, че робот-асистираната рехабилитация на ръката води до значимо подобрение в сръчността и координацията на движенията. Ранодмизирано контролирано проучване при 16 деца разпределени в две групи – работна група с роботизирана рехабилитация (REAplan, Axinesis) и конвенционална рехабилитация и контролна група с провеждана само конвенционална физиотерапия в продължение на осем седмици, показва по-значимо подобрение и доближаване до стандарта изработен за здрави индивиди

по отношение на гладкост и сръчност на движенията при децата от работната група[19]. Приложението на робот-асистирана рехабилитация на горен крайник при деца с ДЦП в сравнение с конвенционалната физиотерапия, води до значимо подобрение по отношение на бимануалната функция, функционалните показатели, скорост, гладкост, прецизност и координация на движенията, техния модел и качество, както и до намаляване на спастично повишения тонус[20,21,22,23,24].

Нов рехабилитационен метод, въведен през последните години, е т.н. терапия във **виртуално пространство** – директна с потапяне във виртуалната среда или чрез специални очила, който метод се толерира по-малко от децата. Чрез сензо-моторна стимулация и увеличаване на мотивацията тя увеличава ефикасността на рехабилитацията за преодоляване на двигателен и когнитивен дефицит. Под формата на занимателна игра се тренират двигателните умения и когнитивните функции. Фиг. 5.



Фиг. 5. Терапия във виртуалното пространство.

Рехабилитационни интервенции на базата на доказателствената медицина

През 2020 г. е публикуван обзор, обхващащ публикации от 2012 до 2019 г., върху най-ефективните методи на превенция, лечение и рехабилитация при деца с ДЦП на базата на доказателствената медицина. Авторите въвеждат т.н. Evidence Alert Traffic Light System – (система за препоръка на различни видове рехабилитацонни интервенции). Според нея в зелен цвят се обозначават препоръчителните интервенции, за които има значими доказателства за ефективност, в жълт – интервенции, при които показанията за приложение са спорни и в червен цвят – интервенции, които не се препоръчват при тези пациенти[25]. Авторите, въз основа на направения анализ, препоръчват комплексен подход с използване на комбинация от интервенции за повлияване на двигателната функция. Необходимо е да се спазва принципа за целенасочена функционална тренировка: бимануална тренировка, CIMT (имобилизация на здравата ръка), цел-ориентирана тренировка, включително при домашни условия, трениране на придвижването, тредмил тренировка без/с частично облекчаване на тежестта на тялото, хипотерапия, упражнения за мускулна сила, ерготерапия след апликация на ботулинов токсин, провокиране на изпълнение на задачата чрез модифициране на средата. Тези интервенции имат следната характеристика: изпълнение на задачи свързани с реалния живот и ежедневната дейност, използване на самостоятелни активни движения при висока интензивност за достигане на реални цели, определени от детето или родителя. Механизмът на действие се основава на стимулиране на невропластичността чрез активно повторение на базата на опита. Мотивацията и вниманието са изключително важни и успешното изпълнение на реални практически задачи е занимателно и стимулиращо за децата. Заключението на авторите е, че пасивните интервенции за подобряване на двигателните функции в оригиналния им пасивен вариант, като хипербарнаоксигенация, невроразвойни методики, сензорна интеграция са по-малко ефективни[25].

Други интервенции, макар и препоръчани на базата на по-ниска степен на значимост на доказателствата, които в съчетание с целево ориентирана двигателна тренировка потенцират нейния ефект са: електростимулации, хидротерапия, тейпинг (който се толерира от децата по-добре в сравнение с традиционните ортези); транскраниална директна мозъчна стимулация; виртуална реалност; роботизирана рехабилитация[25].

За предотвратяване и преодоляване на контрактури авторите препоръчват псиране, когато контрактурата е до 20° и са ангажирани дистални стави, със смяна на имобилизацията на 3 – 4 дни. Такова обездвижване на сегмента е

препоръчително и в продължение на четири седмици след прилагане на ботулинованатакосин. Изисква след това активна цел – ориентирана тренировка, поради риска от вторична слабост и нарушена проприрецепция. С цел преодоляване на контрактури авторите препоръчват също ортопедична хирургична интервенция, роботизирана рехабилитация, биофийдбек, електростимулации, вибрации на цяло тяло.

Мнението на експертите и научните доказателства относно различните интервенции не винаги съвпадат, така че преходът от научните доказателства към клиничната практика изисква осмисляне на базата на опита. Така например B. J. Hoare и сътр. (2019) в (Cochrane Database of Systematic Reviews) относно ефекта на блокиращо стимулиращата терапия (CIMT) при деца с хемипаретична форма на ДЦП не намира неопровержими доказателства за нейната ефективност. Анализирайки резултатите от 36 проучвания, обхващащи 1246 деца, авторите заключават, че CIMT има предимства в сравнение с други интервенции с по-нисък интензитет, но не и с такива с умерен и по-висок интензитет за подобряване на бимануалната и едностранната функция на горен крайник. Няма доказателства за предимства по отношение на самообслужване и функционални резултати. Препоръчват приложението на целево ориентирани интензивни, регулирани във времето сесии бимануална терапия и CIMT интервенции[26, 27].

Секцията по Физикална и рехабилитационна медицина към Съюза на медицинските специалисти в Европа издава серия от препоръки (guidelines) за лечение и рехабилитация на различни заболявания базирани на доказателствената медицина. Те са разработени по утвърдена методология, отчитаща научните доказателства и мненията не мненията на експерти. Под печат са препоръките за рехабилитация на пациенти с ДЦП. Те се основават на обобщения от многобройни научни обзори, препоръки и рандомизирани контролирани проучвания от 2000 до 2018 г. Формулирани са 74 препоръки въз основа на значимостта (силата) на научните доказателства според GRADE системата т.е. има различни по степен препоръки. Специалистите по ФРМ препоръчват (SoE: II; SoR: A) невроразвойните техники на Бобат, рефлекторно придвижване по Войта; слухова, зрителна, тактилна вестибуларна стимулация; кондуктивно обучение; тредмил тренировка с и без облекчаване на тежестта на тялото; робот-асистирана рехабилитация; използване на виртуална реалност; биофийдбек; тренировка за сила срещу съпротивление; хипотерапия; подводна гимнастика; CIMT; електростимулации; бимануална тренировка; целево-ориентирана терапия; обучение в дейности от ежедневния живот в обичайна среда[28].

Заключение

Рехабилитацията на двигателните умения на деца с церебрална парализа изисква комплексен подход с използване на различни целево и функционално ориентирани интервенции, подбрани в зависимост от индивидуалния рехабилитационен потенциал на детето и осъществени от екип от специалисти. Базираният на доказателствената медицина подход изисква творческа интерпретация на научните доказателства, на базата на клиничния опит на специалиста и нуждите и очакванията на детето и неговите родители.

Библиография

1. Чавдаров И, Божинова в, Илиева Е. Консенсус за диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с церебрална парализа. Физикална медицина, рехабилитация, здраве. 2019; 18 /1-2/:5-24.
2. Patel DP, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview Transl Pediatr 2020;9(Suppl 1):S125-S135
3. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, etal. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. Dev Med Child Neurol Suppl 2007;109:8-14.
4. Carvalho IS, Pinto SM, Chagas DV. Robotic Gait Training for Individuals With Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Phys Med Rehabil 2017 Nov;98(11):2332-2344.
5. Berreta E, Molteni E, Biffi Et al. Robotically driven orthosesexert proximal-to-distal differentia recovery on the lower limbs in children with hemiplegia early after acquired brain injury. Eur J PaediatrNeurol. 2018 Jul;22(4):652-661
6. Wallard L, Dietrich G, Kerlizin Y et al. Robotic assisted gait training improves walking abilities in diplegic children with CP. Eur J Pediatr. Neurol. 2017 May;21(3):557-564.
7. Lerner ZF, Damiano DL, Bulea TC. A lower extremity exosklet on improve sknee extension in children with crouchgait from CP. SciTranslMed 2017 Aug 23;9(404):eaam9145.
8. Yazici M, Livangioglu A, Gucuyener K et al. Effects of robotic rehabilitation on balance and walking in pediatric patiets with hemiparetic CP. Gait Posture.2019 May;70:397-402.
9. Zarcovic D, Sorfova M etal. Effect of Robot-Assisted Gait Training on Selective Voluntary Motor Control in Ambulatory Children with Cerebral Palsy,, Indian Pediatrics, 2020
10. Wallardetal. Effectof RAG rehabilitation on dynamic equilibrium control of children with CP. GaitPosture 2018, 60:55-60
11. Wu M, Kim J, Gaebler Spira Detal. *Robotic Resistance Treadmill Training Improves Locomotor Functionin Children With Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Pilot Study. Arch Phys Med Rehabil. 2017*. Nov;98(11):2126-2133
12. Ricklin S, Meyer-Heim A, Van Hedel HJ. Dual-task training of children with neuromotor disorders during robot-assisted gait therapy: prerequisites of patients and influence on leg muscle activity. J of Neuro Eng Rehabil. 2018; 82
13. Borggraefe I, Schaefer JS, Klaiber M et al. Robotic-assisted treadmill therapy improves walking and standing performance in children and adolescents with cerebralpalsy**.** Eur J Paediatr-Neurol. 2010 Nov;14(6):496-502.
14. Van Hedel A, Meyer-Heim A, Bohtz C. Robot-assisted gait training might be beneficial for more severely affected children with cerebral palsy: Brief report. Dev Neurorehabil 2015 19(6):1-6
15. Schroeder A, Homburg M, Warken B. Prospective controlled cohort study to evaluate changes of function, activity and participation in patients with bilateral spastic cerebral palsy after Robot-enhanced repetitive treadmill therapy.Eur J Paed Neurol2014. 18 (4): 502-510

16. Aurich –Schuler T, Warken B, Graser J etal. Practical recommendations for robot-assisted treadmill therapy (Locomat) in children with cerebral palsy: indications, goal setting, and clinical implementation with WHO-ICF framework. Neuropediatrics, May 2015
17. Borggraefe I, Klaiber M, Schuler T. etal. Safety of robotic-assisted treadmill therapy in children and adolescents with gait impairment: a bi-centre survey. *DevNeurorehabil. 2010*;*13*(2):114-9.
18. Berreta E, Storm EA, Strazzer S. Effect of Robot-Assisted Gait Training in a Large Population of Children With Motor Impairment Due to Cerebral Palsy or Acquired Brain Injury.Arch Phys Med Rehabil . 2020 Jan;101(1):106-112.
19. Gulliax M, Renders A, Dispa D etal. Upper limb robot-assisted therapy in cerebralaplsy: single blind randomized controlled trial. Neurorehabil Neural Repair 2015 Feb;29(2):183-92
20. Chen YP, Howard AM. Effects of robotic therapy on upper extremity function of children with CP: a systematic review. DevNeurorehabil 2016;19(1):64-71.
21. Bayon C, Raya R, Lara SL etal. Robotic therapies for children with CP. Systematic review. TransBiomed 2016;7:14
22. BishopL, Gordon AM, Kim H etal. Handrobotic therapy in children with hemiparesis. Am J PhysMedRehabil.2017. Jan;96(1):1-7
23. Biffi E, Maghini C, Cairo Betal. Movement Velocity and Fluidity Improve after Armeo Spring Rehabilitationin Children Affected by Acquired and Congenital Brain Diseases: An Observational Study. Biomed ResInt . 2018 Nov 18;2018:1537170
24. El-Shamy SM. Efficacy of Armeorobotic therapy vs conventional therapy on upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. Am J PhysMedRehabil 2018 Mar; 97(3):164-169
25. Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the evidence traffic lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. Curr Neurol Neurosci Rep 2020 Feb 21;20(2):3.
26. HoareBJ, WallenMA, ThorleyMN, JackmanML, CareyLM, ImmsC. Constraint-induced movement therapy in children with unilateral cerebral palsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 4. Art. No.: CD004149. DOI:10.1002/14651858.CD004149.pub3.
27. Ilieva E, Ilieva A. What is the effect of constraint-induced movement therapy in children with unilateral cerebral palsy. A Cochrane review summary with commentary. Dev Med Child Neurol 2020 Nov;62(11):1236-1238.
28. HornáčekK, Kujawa J, Donoso EV, Dincer F, Kiekens C, IlievaE. Evidence Based Position Paper on Physical and Rehabilitation Medicine professional practice for persons with cerebral palsy. The European PRM position (UEMS PRM Section). Eur J Phys Reh Med 2021, in press

Основи на генната терапия

Даниела Авджиева-Тзавелла

Човешкият геном съдържа около 25 000 гена, кодиращи протеини, които контролират всички биологични процеси, управляващи живота и смъртта (1). Според Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)) и Global Genes (най-голямата пациентска организация за редки болести) – гени с нарушена функция са отговорни за 80% от известните в момента над 7000 болести. От генетични болести са засегнати около 30 милиона души от населението на САЩ и над 300 милиона от останалата част на света. Половината от тях са деца. По данни от National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) понастоящем са известни около 10 000 медикамента, с които се лекуват 500 заболявания (2). Много от тях са синтетични продукти, нарушаващи биохимичния състав на тялото, създаващи зависимост и осигуряващи само временно подобрение, потискайки симптомите. При всички се наблюдават нежелани странични ефекти, вариращи от лек дискомфорт до смърт. Съобщава се, че годишно в САЩ има 4 милиона пациентски посещения при лекар поради нежелани лекарствени реакции (2). Прилаганите днес методи на лечение (химиотерапия, терапия с протеини, радиотерапия и хирургични интервенции), не осигуряват излекуване и не предотвратяват генетичните дефекти. Единствено генната терапия чрез „пренаписване“ на човешкия геном осигурява отстраняване на генетичните „грешки“ и съответно води до излекуване.

История на генната терапия

T. Friedmann и R. Roblin в 1972 година публикуват статията *Gene therapy for human genetic disease? (Генна терапия за генетичните болести при човека?) (3).* В нея авторите за пръв път очертават огромния потенциал за лечение на генетичните болести чрез на ДНК последователности в човешки клетки.

След 18 години целенасочени изследователски проучвания в 1990 г. е осъществена първата генна терапия при 4 годишно дете (Ashanthi DeSilva), страдащо от тежък комбиниран имунен дефицит. Използван е вирусен вектор, носещ функционално копие на гена за ензима аденозиндеаминидаза. Това подобрява имунната ѝ система и ѝ позволява да живее нормално. Този успех е окуражаващ и поставя началото на множество проучвания. Ентусиазмът и оптимизмът не продължават дълго – през 1999 г. – девет години след началото, се съобщава за първия летален изход в хода на клинично проучване, свързано с генна терапия. Осемнадесет годишен младеж (Jesse Gelsinger) страдащ от

орнитин-транскарбамилазен дефицит е включен в експериментална генна терапия на Университета в Пенсилвания. В черния му дроб е въведен аденовирус, носещ здраво генно копие. Четири дни по-късно се разгръща картина на тежка имунна реакция и младежът умира. Това е широко отразено в медиите шокира цялата научна общност. Цялата програма за генна терапия на университета (по това време една от най-големите в света) е спряна от FDA (Food and Drug Agency). В САЩ започват 69 нови проучвания, насочени главно към безопасното използване на вирусните вектори. Очевидно, че независимо от бързия напредък на генната терапия, се налага по-внимателен подход. През 2003 г. в Китай е одобрена първата генна терапия – Gendicine за лечение на сквамозноклетъчен карцином. Следва Русия, която през 2011 г. одобрява Neovasculgen за лечение на периферна съдова болест. През 2012 г. в EMA (европейската лекарствена агенция) одобрява Glybera за лечение на изключително рядко срещания липопротеинлипазен дефицит. То е приложено само при един пациент, като цената е рекордно висока – един милион евро. След първоначалното въодушевление от официалното одобрение на генната терапия в Европа, компанията създала Glybera претърпява финансов крах и през 2017 г. терапията е оттеглена (4).

Определение и видове генна терапия

От момента на идентифициране на гена като основна структурна единица на наследствеността, започват и проучвания върху възможностите за модификации на генома. Генната терапия се реализира чрез използване на биологични медицински продукти, които съдържат активна субстанция съставена от рекомбинантна нуклеинова киселина. Последната се използва за да регулира, възстанови, замести, добави или отстрани генетични последователности, чрез което се постига терапевтичен, профилактичен или диагностичен ефект, свързан директно с рекомбинантната нуклеотидна последователност или с продукт на експресията на тази последователност (2).

Известни са различни подходи за корекция на дефектен ген – замяната му с нормален чрез хомоложна рекомбинация или чрез използване на селективна обратна мутация, която го връща към нормалната му функция (5). Регулацията (включен или изключен) на даден ген може да бъде променена. При най-често използвания подход нормалната ДНК последователност се вмъква на неспецифично място в генома, за да замести нефункциониращия ген.

Известни са два основни вида генна терапия – герминативноклетъчна и соматична (5). При ***герминативноклетъчната генна терапия*** се променят всички клетки на тялото, включително и на гаметите. Тези генетични промени

се предават и на следващите поколения. Въпреки, че тази терапия по принцип има потенциал да предотврати наследствени заболявания, поради технически и етични причини в момента не е обект на интензивно проучване. При ***соматично-клетъчната генна терапия*** здравият ген се въвежда в соматичните клетки на пациента. Всички промени и ефекта от лечението са ограничени само до конкретния пациент и не се предават на потомството му.

Соматичната генна терапия е три вида в зависимост от метода за доставяне на терапевтичния материал до клетката (2).

Ex vivo – екстрахиране на клетките, модифицирането им с терапевтичен ген извън тялото и въвеждане обратно. Предимства – по-малко странични ефекти, няма риск от засягане на герминативните клетки, минимална имунна реакция и по-малък бъбречен клирънс.

In situ – генетичният материал се въвежда директно в таргетните клетки или тъкани. Например препаратът Neovasculgen за лечение на периферна съдова болест (плазмиден вектор носещ *VEGF* гена) директно се инжектира в исхемичната тъкан и стимулира съдов растеж. Методът е добър за локализирани състояния и неефективен при системни нарушения.

In vivo – векторите доставят терапевтичния материал до дефектните клетки/тъкани директно в тялото.

При генната терапия се използва носител, наречен „вектор“ за доставянето на терапевтичния ген до таргетните клетки. Идеалният вектор трябва да отговаря на редица условия: да има достатъчно място, за да транспортира големи терапевтични гени; да има висока трансдукционна ефективност; имунната система да не го разпознава; да осигурява продължителна и стабилна експресия; да достига таргетните клетки; да избягва случайна инсерция на терапевтичния ген в генома на гостоприемника; да инфектира делящи се и неделящи се клетки; да може да бъде произвеждан в големи количества и с висока концентрация; да не предизвиква алергични или възпалителни реакции; да увеличава нормалната функция, да коригира дефицити или да подтиска вредни активности; да е безопасен за пациента, медицинския персонал и околната среда; да експресира терапевтичния ген през целия живот на пациента (6).

Таргетните клетки също трябва да отговарят на определени условия – да са лесно достъпни и да имат голяма продължителност на живота. Пролиферiращите клетки се предпочитат при някои доставящи гени системи, защото тогава носещият ген вектор може да се интегрира в репликиращата се ДНК. Клетките на костния мозък отговарят на всички тези условия и затова са били първите използвани за соматична терапия. Тези клетки обаче трудно се обработват и изолират, тъй като голяма част от костномозъчните клетки – не са стволови.

Впоследствие редица други клетъчни типове са изследвани като потенциален таргет – кожни фибробласти, миоцити, съдови ендотелни клетки, хепатоцити и лимфоцити. Недостатък е, че продължителността на живота им е сравнително кратка. Терапии, използващи тези клетки изискват повторно въвеждане на генетично променен материал (7).

Вирусни вектори

Вирусите имат свойството да вмъкват своите гени в клетките на човека, поради което са най-проучваните потенциални вектори.

Ретровирусите са РНК вируси, способни да вмъкнат копие от своя геном в ядрото на гостоприемника след обратна транскрибция на вирусната РНК в двойноверижната ДНК. Те рядко провокират имунен отговор. Преди използването му като вектор, ретровирусът трябва да се модифицира с оглед да не се размножава и да не инфектира гостоприемника. Това се осигурява с рекомбинантни ДНК технологии, чрез които се отстранява по-голямата част от вирусния геном и се заменя с нормално копие на човешки ген с неговите регулаторни елементи. Човешкият генетичен материал се нарича „инсерт“. Ретровирусите могат да приемат инсерти с големина до 8 kb. Дефектният ретровирус се размножава в пакетиращи клетки, които компенсират нарушената му репликационна функция. Така се образуват множество копия на ретровируси носещи човешки ген. Модифицираните ретровируси се инкубират със соматични клетки от пациента и вмъкват терапевтичния ген в неговата ДНК. В идеалния вариант вмъкнатия ген започва да кодира нормални белтъци. Чрез ретровирусите се постига ефективна и стабилна интеграция в генома, но съществуват и проблеми. Те възникват поради факта, че ретровирусите се интегрират предимно в богати на гени райони на човешката ДНК и могат да се локализират близо до протоонкоген. Последният може да се активира и да предизвика образуване на тумор. Повечето ретровируси навлизат в клетъчното ядро само по време на клетъчното делене, когато мембраната му изчезва, т.е. инфилтрират само делящи се клетки и са неефективни при неделящи се или бавно делящи се (напр. неврони). Този недостатък се превръща в предимство, когато цел на терапията е да се достигнат само делящи се клетки и да се избягват неделящи се, както е при лечение на мозъчни тумори (7, 8).

Аденовирусите са двойноверижни ДНК вируси. Те, както ретровирусите могат да приемат инсерти с големина до 8 kb и трябва да се модифицират те, за да не се размножават и да не инфектират гостоприемника. За разлика от ретровирусите те могат да навлизат в неделящи се клетки и не се интегрират в ДНК на гостоприемника, поради което не могат да активират протоонкогени

или да нарушат генома по друг начин. Липсата на интеграция е и недостатък, тъй като вирусът може да бъде инактивиран, генната експресия да е преходна и да се наложи ново въвеждане на вектор. Аденовирусите често провокират имунен отговор, като този проблем се засилва при всяко ново въвеждане на аденовирусния вектор. За да се избегнат тези недостатъци се използват аденовируси, при които почти целия геном е отстранен, така могат да носят по-големи ДНК сегменти (до 36 kb) и предизвикват по-слаб имунен отговор (7, 8).

Аденоасоциираните вируси са ДНК вируси, които се размножават само при наличие на аденовируси. Те предизвикват много слаб имунен отговор. Навлизат в неделящи се клетки. Могат да приемат инсерти с големина до 5 kb. Не са патогенни за човека. Могат да осигурят генна експресия до 10 години и след съответната модификация да бъдат насочени към различни клетъчни типове (7, 8). Някои серотипове преодоляват кръвно-мозъчната бариера и се тестват за лечение на лизозомни болести, епилепсия, болестите на Parkinson и Alzheimer (2). Широкото им приложение през последните години, превръща аденоасоциираните вируси в новите „суперзвезди” на генната терапия (4).

Лентивирусите (напр. HIV) са комплексни ретровируси, които за разлика от простите могат на навлизат в неделящи се клетки през пори на ядрената мембрана. Интегрират се стабилно в генома на гостоприемника. Могат да приемат инсерти с големина до 8 kb (7, 8).

Херпесвирусите могат да вмъкват ДНК в трудно достъпните, за останалите вектори неврони (7, 8).

От натрупания досега клиничен опит при прилагането на генна терапия с вирусни вектори се очертават редица проблеми (2, 7): 1. Преходно или ниско ниво на експресия, обясняваща се със субтерапевтични нива на генния продукт поради следните възможни причини – само част от таргетните клетки успешно инкорпорират нормалния ген и/или случайната инсерция на вируса в човешкия геном може да засегне генната регулация, и/или клетките понякога отговарят на вмъкната ДНК с метилация (инактивация). 2. Трудности при достигането или определянето на таргетни тъкани. Например ЦНС е труднодостъпна за повечето векторни системи. Векторите трябва да се модифицират така, че да достигат само до желаните клетки. 3. Необходимостта от прецизна регулация на генната активност е критична за някои заболявания като таласемията, където броят на алфа- и бета-глобиновите вериги трябва да е строго балансиран. 4. Потенциал за инсерционална мутагенеза – непредсказуемо вмъкване на ретровирусен вектор в ДНК на гостоприемника с нежелани последствия – активиране на протоонкоген или иактивиране на тумор супресорен ген.

Невирусни вектори

За доставяне на гена до таргетните клетки са използвани разнообразни физични и химични методи, включващи игли, изстрелване на гена, електропорация, сонопорация, фотопорация, магнитофекция, хидропорация, механичен масаж, липидни, калциев фосфатни, кварцови и златни наночастици. Никой от тях обаче не е толкова ефективен в сравнение с вирусите (2). Все пак специално внимание заслужават следните три невирусни векторни системи (7, 9):

Липозоми. Те представляват мастни телца, които приемат големи ДНК фрагменти. Сливат се с клетките и позволяват на ДНК да навлезе в тях. Не съдържат пептиди и затова не провокират имунен отговор. Липсва им трансферната ефективност на вирусите. Повечето липозоми се разграждат в цитоплазмата, а повечето от неразградените не могат да навлязат в ядрото.

Непакетирана ДНК. В по-голямата си част тя се отблъсква от ядрената мембрана, но част от нея навлиза в ядрото и временно кодира протеин. Прост от техническа гледна точка метод, но с много ниска генна експресия. Необходимо е да се съчетава с други методи като електро- или сонопорация.

Човешки изкуствени хромозоми: Те са синтетично създадени, с функционални центромери и теломери, позволяващи им да се интегрират и размножават в ядрото. Могат да носят инсерт с големина няколко стотин kb.

Ген-заместителна терапия

Повечето съвременни техники се базират на заместване на липсващ генен продукт чрез вмъкване на нормален ген в соматичните клетки. Този метод е най-подходящ за корекция на мутации със загуба на функция, при които генният продукт липсва или е нефункционален. Много рецесивни заболявания потенциално могат да се коригират с производството само на малка част от генния продукт. Дори и частично ефективна генна терапия, възстановяваща 5 – 20% от нормалното количество на белтъка, може да доведе до значително подобрение на здравния статус (7).

Описани са много техники за въвеждане на гени в клетката (9): клетъчна фузия, Са-Р копреципитация (веществото нарушава клетъчната мембрана и позволява на негативно заредената ДНК да преодолее нормалното отблъскване от негативно заредената обвивка на клетката), електропорация (клетката се обработва с електричество, за да може чуждата ДНК да премине през временно образувалите се малки пори в мембраната), сонопорация (ултразвукови вълни, предизвикващи кухини в клетъчната мембрана); магнитофекция (ДНК се свързва с магнитни частици, магнит се поставя под таргетната клетъчна култура);

„изстрелване“ на гена (ДНК се поставя в златни частици и след това в устройство, което бомбардира клетката, при което има риск от попадане на ДНК на грешно място); полиплекс (комбинация на ДНК с катионни полимери); липоплекс (комбинация на ДНК с неутрални и катионни липозоми); дендримери (сферични, разклонени макромолекули, навлизащи в клетките чрез ендоцитоза); липозомнафузия и директно въвеждане на непакетирана ДНК (ДНК сегмент клониран в плазмид). През последните години, с цел увеличаване на ефективността им, все по-широко се използват различни хибридни методи, представляващи комбинация от няколко техники, напр. вирозомитеса съчетание на липозоми с вирусен вектор.

Ген-блокиращи терапии

Ген-заместителните техники не са ефективни при корекция на мутации увеличаващи функцията или при такива с доминатно негативен ефект. В тези случаи дефектният генен продукт трябва да бъде обезсилен и това става чрез следните техники (7, 9):

Антисенс терапия. При нея се синтезират се олегонуклеотиди, чиято ДНК последователност е комплементарна на иРНК продуцирана от дефектния ген. „Антисенс“ олегонуклеотиди се свързват с абнормнат иРНК и предотвратяват транслацията ѝ в увреждащ протеин. Антисенсолегонуклеотиди могат да се синтезират и така, че да се свържат с двойноверижната ДНК, съдържаща мутацията и да се образува тройна спирала, която не може да се транскрибира в иРНК. Антисенсолегонуклеотидите често се разграждат преди да достигнат таргета. Друг недостатък на тази техника е, че поради вариации във формата на таргетната ДНК или РНК, антисенсолегонуклеотидите могат да не се свържат комплементарно.

Рибозими. Отнася се за ензимни РНК молекули, които могат да режат иРНК. Синтезират се така, че да режат специфични иРНК сегменти, съдържащи мутация и да ги разрушават преди да се транслират в белтъци.

РНК интерференция. Отнася се за природен феномен защитаващ клетките от вирусна инвазия. Много вируси притежават двойноверижна РНК, която се разпознава от гостоприемника като чужда и образува ензими, които я смилат на малки части с размер 20 bp. Тези части след това служат като насочваща матрица за разрушаването на всяка едноверижна РНК със същата последователност като двуверижната РНК. Чрез изкуствено създадени двойноверижни РНК молекули, съответстващи на причиняващата болест ДНК последователност се предизвиква разрушаването на иРНК продуцирана от мутиралия

ген. Проблем е, че висок процент от синтезираните РНК-и деградират преди да достигнат таргета.

CRISPR-Cas9

През 2012 г. J. Doudna и E. Charpentier доказват, че бактериална защитна система, съставена от регулаторни разпръснати къси палиндромни повтори (CRISPR – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) асоциирани с 9 (Cas9) нуклеази може ефективно да бъде програмирана да разцепва ДНК в определени места чрез създаване на специфични къси водещи РНК (gRNA), комплементарни на таргетното място на интерес. Това променя коренно методите за редактиране на генома (10). За разлика от вирусните вектори, които могат да предизвикат само добавяне на ген, редактиращите генома подходи предлагат прецизен „скалпел“ за добавяне на ген, премахване на ген или генна корекция. Чрез геном-редактиращите подходи се преодоляват много от недостатъците на използваните до момента техники, като например вмъкването на случайни места в генома на вирусните вектори, генотоксичност, следствие на ектопична активация на близо разположени протоонкогени, изключване на тумор-супресорни гени или нарушаване на нормалния сплайсинг (снаждане). Могат да се прилагат ex vivo или in vivo (8, 11).

Системата е съставена от три молекули – нуклеаза (Cas9), отговорна за нарязването на двойноверижната ДНК, РНК водач, който води комплекса до таргета и таргетна ДНК. Водещата РНК хибридизира с таргетната ДНК. Cas-9 разпознава този комплекс, предизвиква разцепване на двойната верига на ДНК и възстановяване при наличие на донорна (хомоложна) ДНК. Резултатът от този процес е интеграция на екзогенна последователност в генома (knock-in) или субституция на алел. Медииираното чрез свързване с нехомоложен край възстановяване (NHEJ) води до ефективно създаване на инсерция или делеция с различна дължина (indels) на мястото на разкъсаната от нуклеазата двойноверижна ДНК, което по принцип инактивира генната функция (8, 11). Много от традиционните генни терапии въвеждат функционално копие на гена в клетката, но не намаляват или не спират експресията на дефектния ген. При генното редактиране се променя ДНК като прецизно се разрушава, делетира или възстановява дефектния ген. Процесът на прилагане на тази технология в клиничната практика е в кърмаческата си възраст в сравнение с гените терапии използващи вирусни вектори. Очаква се през следващите 10 години повечето генни терапии да използват именно този метод, който се характеризира с простота и прецизност.

Заболявания подходящи за генна терапия

През 1988 г. Eve Nichols формулира критериите, валидни и до днес, въз основа на които се мотивира прилагането на генна терапия при определено заболяване:

1. Заболяването е нелечимо и застрашава живота.
2. Органите, тъканите и клетъчните типове, засегнати от болестта са идентифицирани.
3. Нормално копие на дефектния ген е изолирано и клонирано.
4. Нормален ген може да бъде въведен в значителна част от клетките на засегнатите тъкани или въвеждането на гена в налични таргетни тъкани, като напр. костен мозък, може някак да промени болестния процес в засегнатите тъкани.
5. Генът може да се експресира адекватно и да се образува достатъчно нормален протеин.
6. Налични техники, верифициращи сигурността на процедурата (12).

Заключение

Генната терапия има потенциал да промени медицината и да премахне много от съществуващите днес заболявания. Настоящите резултати са окуражаващи и въпреки съпътстващите я множество финансови, технически, организационни и етични проблеми и въпроси, едва ли някой се съмнява, че това е бъдещето ни.

Литература

1. Thul PJ, Lindskog C. The human protein atlas: a spatial map of the human proteome. Protein Sci. 2018; 27:233–44
2. GoswamiR, Subramanian G, Silayeva Let al, Gene Therapy Leaves a Vicious Cycle, Front Oncol. 2019; 9: 297
3. Friedmann T, Roblin R, Gene therapy for human genetic disease? Science. 1972;175(4025):949-55.
4. Mitha F., The Return of Gene Therapy: a Historical Overview, 2020, https://www.labiotech.eu
5. PatilSR, Al-Zoubi IA, Raghuram PH et al, Gene Therapy: A Comprehensive Review International Medical Journal, 2018; 25 (6):361 – 364
6. Goncalves GAR, and Paiva RAM, Gene therapy: advances, challenges and perspectives. Einstein (Sao Paulo). 2017; 15(3): 369–375
7. Medical Genetics. 6th Edition. Authors: Lynn Jorde John Carey Michael Bamshad. eBook ISBN: 9780323596541
8. Gruntman AM, Flotte TR, The rapidly evolving state of gene therapy. FASEB J. 2018;32(4):1733-1740.
9. Yazdani A, Alirezaie Z, Motamedi, MJ, Gene Therapy: A New Approach in Modern Medicine. International Journal of Medical Reviews 2018, 5(3):106-117

10. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I et al., A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science 337, 816–821 (2012)
11. Dunbar CE, Katherine A High KA, Joung JK et al, Gene therapy comes of age. Science. 2018;359(6372):eaan4672.
12. Nichols, Eve K. Human Gene Therapy. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1988.
13. Gene therapy: advances, challenges and perspectives

Лечение на спинална мускулна атрофия с Nusinersen – едногодишен опит

Фани Гълъбова-Петрова, Иван Иванов, Илияна Пачева-Хаджиева, Ралица Йорданова-Козарева, Иглика Соткова-Иванова, Димитър Чаталбашев, Александър Дичев

Увод

Спиналната мускулна атрофия (СМА) е най-честото автозомно-рецесивно невромускулно заболяване, засягащо периферния двигателен неврон с честота 1:10 000 новородени (1). Дължи се на мутация в гена за оцеляване на двигателния неврон (SMN1), разположен върху 5-та хромозома (2). При пациентите със спинална мускулна атрофия има тежък дефицит на SMN протеин, което нарушава функцията и преживяемостта на мотоневроните.

SMN протеинът се кодира и от втори ген – SMN2, който е паралог на SMN1, но 90 – 95% от неговия протеин е къс и нефункционален поради абнормен сплайсинг на транскрипта. Болните със СМА имат различен брой копия на SMN2-ген, от които се синтезира различно количество непълноценен SMN2 протеин. По-голям брой копия на SMN2 гена определя по-голямо количество SMN2 протеин и се асоциират с по-леко протичане на СМА.

СМА е една от водещите генетични причина за смърт в кърмаческа и детска възраст (1). Описани са пет форми на СМА въз основа на възрастта на изява и клиничния ход – с антенатално начало и симптоми още при раждането (тип 0); най-честата остра инфантилна СМА (тип 1, болест на Werdnig-Hoffman); хроничната инфантилна СМА (тип 2); хроничната ювенилна СМА (тип 3, болест на Kugelberg-Welander) и започваща в по-напреднала възраст СМА (тип 4) (3).

Spinraza (Nusinersen) е първата регистрирана в Европа етиологична терапия за СМА, която има за цел да стабилизира и евентуално подобри мускулната сила. Тя е и първата одобрена РНК терапия в света (4). Nusinersen е антисенс-олигонуклеотид, който нормализира сплайсинга чрез посттранскрипционна модификация на информационната РНК от SMN2 гена, в резултат на което се произвежда SMN протеин с нормална дължина и функция. Това подобрява преживяемостта на моторните неврони и намалява тежестта на заболяването (5).

Цел

Представяне на едногодишен опит в лечението с Nusinersen на пациенти със СМА в клиниката по педиатрия към УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив.

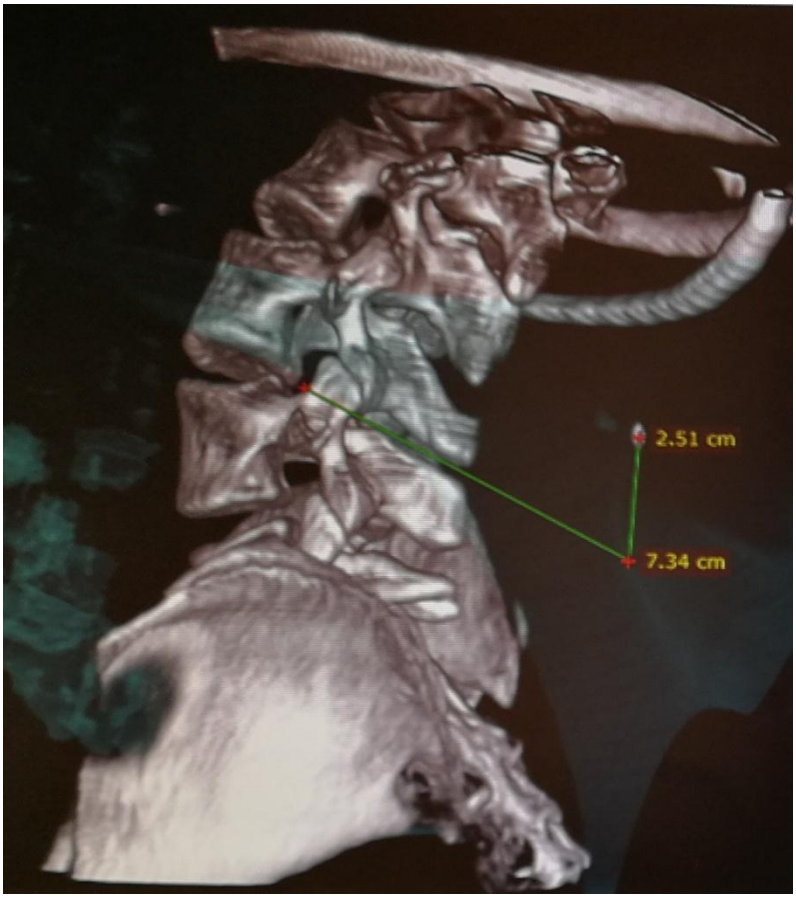
Материал и методи

Представяме 13 пациента (5 с тип 1, 6 – тип 2, 2 – тип 3), лекувани със Spinraza (Nusinersen) от юли 2019 г. до април 2021 г. За оценка на тяхното състояние сме използвали физикални и лабораторни показателите (дихателна честота, кислородна сатурация, спирометрия, брой респираторни инфекции на година и тяхната тежест, оценка на гълтането), както и различни скали за оценка на моторната функция – Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND, Chop) за СМА тип 1, и Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) и Revised Upper Limb Module (RULM) за СМА тип 2 и тип 3. Показателите са изследвани преди започване на лечение с Nusinersen и на регулярни интервали след него.

Лечението се провеждаше чрез интратекални апликации на 12 мг Nusinersen в индукционната фаза – на 0., 14., 28. и 63. ден, последвани от поддържащо лечение в същата доза на всеки 4 месеца. Прилагаше се невролептаналгезия по време на всяка манипулация.

При пациенти с изразена сколиоза определянето на мястото на лумбалната пункция и нейната траектория бе подпомогнато чрез 3D реконструкция на КТ образа на лумбалните прешлени. За целта преди КТ са поставяше маркер чрез интрадермална инжекция с рентгено-контрастно вещество в анатомична област, която лесно и убедително може да бъде идентифицирана, напр. пресечната точка билиачната линия с линията между два съседни processi spinosi. Впоследствие на 3D реконструкця се търсеше траектория на иглата, която да достига интратекалното пространство, и се определяше разстоянието от маркера до мястото на пункцията и дълбочината на въвеждане на иглата (фиг. 1).

При много тежки сколиози, особено съчетани с ротация на лумбалните прешлени, и/или при неуспешна лумбална пункция медикаментът се прилагаше чрез латерална цервикална пункция (8).



Фиг. 1. 3D реконструкция на КТ на лумбални прешлени и таз с посочено разстояние от маркера до мястото на лумбалната пункция (2,51 см) и траекторията и дълбочината на проникване на иглата (7,34 см)

Всички родители, както и пациентите над 16-г. в. попълниха информирано съгласие за провеждане на лечението и оценка на ефекта.

Резултати

От 13-те деца, започнали лечение с Nusinersen 10 бяха на поддържаща терапия. Трима пациенти със СМА тип 1 и с тежка клинична картина още преди започване на терапията починаха преди завършване на натоварващите дози. Средна възраст при започване на терапия бе 6,7 г. (от 5 мес. до 16 г.) – виж табл. 1.

При започване на лечението всички пациенти, независимо от типа СМА, бяха с умерено до тежко изразена периферна невромускулна слабост и квадрипаретичен синдром.

Всички пациенти със СМА тип 1 имаха и нарушения в гълтането, налагащи чести аспирации на горните дихателни пътища (ГДП). При едно дете (№ 1 в табл. 1) поради изразена слабост на дихателната мускулатура се налагаше провеждането на периодична асистирана неинвазивна вентилация с апарат за BiPAP.

Всички пациенти със СМА тип 2 и тип 3 бяха с умерени до тежки деформации на гръбначния стълб, гръдната клетка и контрактури, най-често в глезенните и коленните стави. Деформациите ограничаваха двигателните умения и самостоятелността и затрудняват интратекалното приложение на медикамента.

Табл. 1. Клинични данни на пациентите със спинална мускулна атрофия на лечение с Nusinersen

No.	**1**	**2 †**	**3†**	**4**	**5†**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**
СМА тип	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3
пол	ж	м	ж	ж	ж	ж	ж	м	м	ж	Ж	ж	ж
Брой копия на SMN2 гена	2	3	2	2	2	3	3	3	3	3	3	4	3
Възраст при поставяне на Дг (в мес.)	7	4	5	4	5	17	18	17	18	12	12	14	18
Възраст при започване на терапия	9 м.в	5 м.в	5,5 м.в	5 м.в	6 м.в	16 г.в	12 г.в	8 г.в	7 г.в	7 г.в	6 г.в	14 г.в	13 г.в
Функ. оценка при 1-ва апл.	Chop 4/64	Chop 23/64	Chop 12/64	Chop 12/64	Chop 14/64	HFMSE 12/66	HFMSE 10/66	HFMSE 28/66	HFMSE 30/66	HFMSE 6/66	HFMSE 10/66	HFMSE 34/66	HFMSE 16/66
Брой апликации	8	4	2	4	4	8	7	7	7	7	7	8	8
Функ. оценка при последна апликация	Chop 8/64	Chop 30/64	Chop 12/64	Chop 14/64	Chop 16/64	HFMSE 21/66	HFMSE 20/66	HFMSE 40/66	HFMSE 47/66	HFMSE 8/66	HFMSE 15/66	HFMSE 47/66	HFMSE 23/66

Проведени бяха от 4 до 8 (средно 7) апликации на пациент. При двама от болните със СМА тип 2 и един със СМА тип 3 тежки деформация на гръбначния стълб и гръдната клетка обуславяха значителни трудности при осигуряване на достъп до интратекалното пространство. При двама от тях това се постигна чрез 3D реконструкция на КТ на лумбалната област. При третия болен прилагането на медикамента се осъществяваше посредством латерална цервикална пункция.

Оценката по CHOP-INTEND при пациентите със СМА тип 1 преди началото на лечението бе средно 12 (мин. 4, макс. 23) точки от максимален брой 64 точки за тази скала (табл. 1). След започване на лечението средната последна оценка се повиши до 16 (8 – 30) точки.

Оценката по HFMSE при пациенти с тип 2 и тип 3 бе средно 19 (6 – 34) т. от макс. 66 т. преди начало на лечението, докато средната последна оценка е 28 (8 – 47) т.

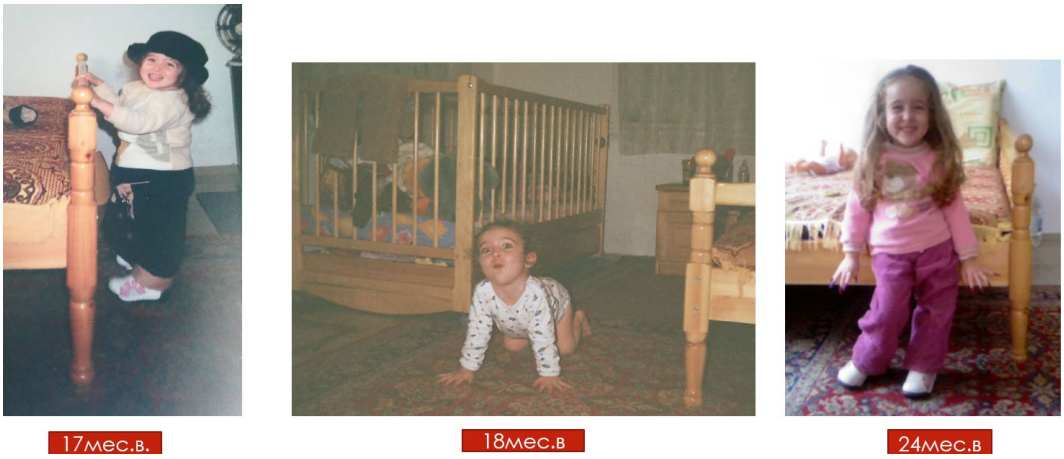
Оценката по RULM за СМА тип 2 и тип 3 бе средно 31 (28 – 35) от максимален брой 37 точки за методиката. Средната последна оценка бе 35 (30 – 38) т.

След започване на индукционно лечение с Nusinersen при всички пациентите наблюдавахме стабилизиране на двигателните умения. Едва след започване на поддържащата терапия обаче започна да се отчита подобрение в мускулната сила и обема движения, като пациенти с по-добра функционална оценка чрез Chop, HFMSE и RULM преди лечението имаха по-голям прогрес във функционалните си възможности и придобиваха по-лесно нови умения. При едно от децата със СМА тип 1 (№1), което към момента е на 2,7 г.в., състоянието се стабилизира след началото на лечение с Nusinersen и се намали на дихателното подпомагане с BiPAP.

Не са наблюдавани НЛР с изключение на главоболие и болки в лумбалната област при някои деца.

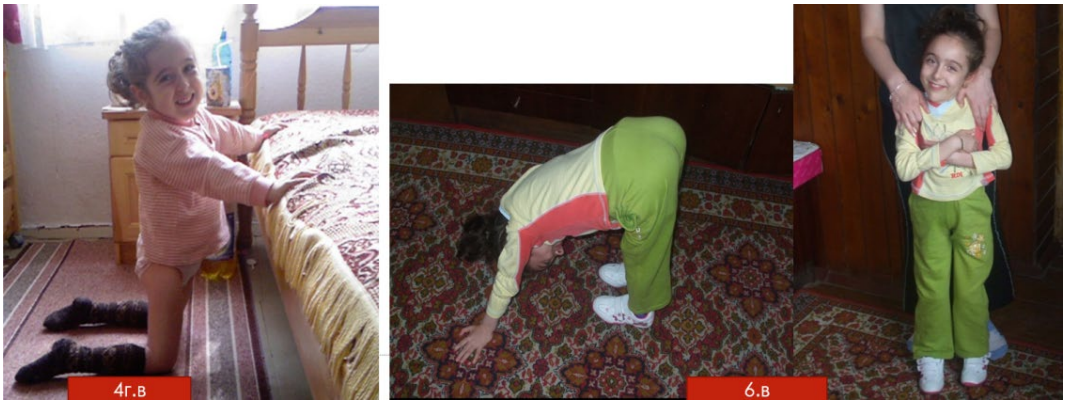
Описание на пациент № 7 със СМА тип 2

Отнася се за момиче на 1 г. в от първа нормално протекла бременност, родено в срок по нормален механизъм, с тегло – 3100 г, ръст – 50 см. Отчетено е изоставяне в ранното моторно развитие при нормални останали компоненти на неврнопсихическото развитие: обръща се от корем на гръб от 7 – 8 мес. в; контрол на главата от 4 мес. в; самостоятелен седеж – нестабилен от 7 мес. в., стабилен – от 1 г. в.; пълзене от 1 г. 7 мес. в.; изправяне от 1 г. в.; липсва прохождане. Диагнозата СМА е поставена на 1 г. 5 мес. в. До 4 г. в. е без нови оплаквания, но остава по-тромава и бавна, сравнена с връстниците си (фиг. 2).



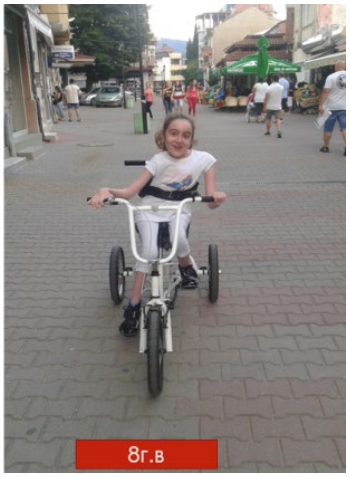
Фиг. 2. Двигателни умения до 2 г. в. на пациент № 7 (Снимките се предоставят за публикация с разрешение на родителите)

След 4 г. в. пациентката запазва продължителен самостоятелен седеж, но се появява деформация на гръбначния стълб, която налага носенето на корсет от 4,5 г. в. (фиг. 3).



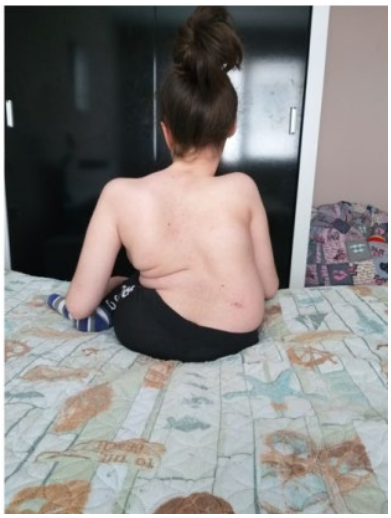
Фиг. 3. Двигателни умения на 4 – 6 г. в. на пациент №7 (Снимките се предоставят за публикация с разрешение на родителите)

Към 5 – 6 г. в. се отчита нарастваща слабост в проксималните мускули на горните крайници, а към 8 г. в. постепенно загубва самостоятелния стоеж. Засилва се деформацията на гръбначния стълб. След 9 г. в. загубва способността да кара колело (фиг. 4).



Фиг. 4. Двигателни умения на 7 – 8 г. в. на пациент № 7 (Снимките се предоставят за публикация с разрешение на родителите)

От 12 – 13 г. в. самостоятелният седеж става възможен само с подпиране с едната ръка и наличие на корсет. Загубва способността да пълзи. Появяват се затруднения и във фината моторика (фиг. 5).

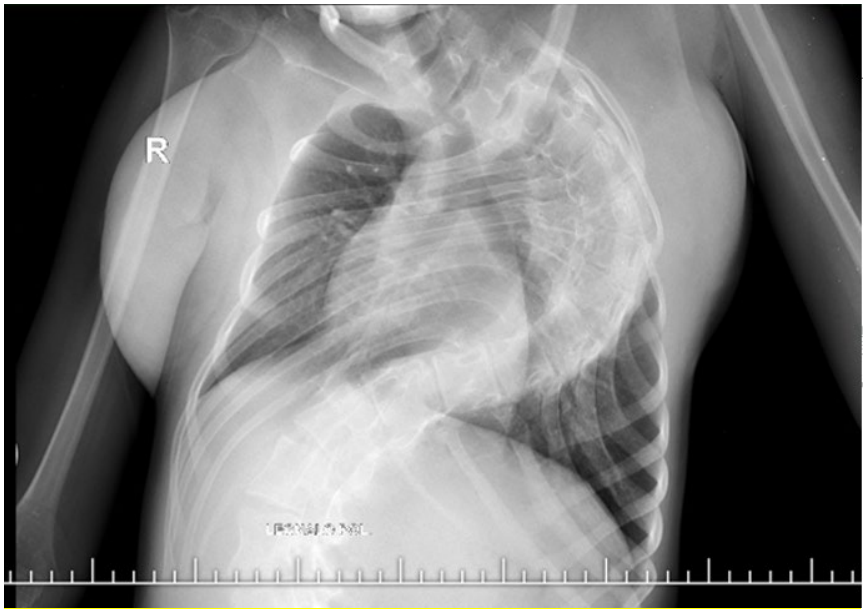


Фиг. 5. Двигателни умения към 16 г. в. на пациент № 7 (Снимките се предоставят за публикация с разрешение на родителите)

Обективно преди начало на лечение с Nusinersen на 16 г. в. се установиха редуцирана ПМТ, генерализирана мускулна хипотрофия, криловидни лопатки, тежка деформация на гръбначния стълб и гръдния кош с тежка сколиоза в торако-лумбалния отдел, тежки контрактури на долни крайници (флексорни в коленните, екстензорни в глезенните стави, аддукторни в тазобедрени стави),

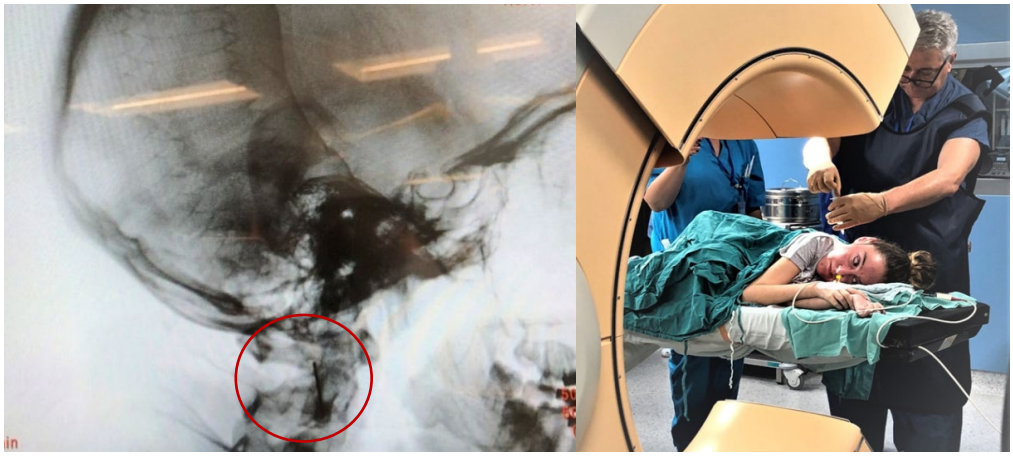
намалена мускулна сила за проксималните мускули на долни, горни крайници и трупа, двустранна лицева слабост, хипотрофия на езика с фасцикулации. Имаше пълен обем очни движения, липсващи сухожилни и надкостни рефлекси. Седеше трудно, като се подпираше с лява ръка. Невъзможна походка.

От едногодишна възраст до момента бяха проведени следните изследвания: ДНК анализ – хомозиготна делеция на екзон 7 в SMN1 гена и 3 копия на SMN2 гена. ЕМГ на 1 г. 5 мес. в. на m. vastus medialis. При мускулна контракция се регистрираха гигантски потенциали с удължена продължителност. При максимална мускулна контракция броя на рекруираните АП бе намален. Заключение: ЕМГ данни за преднорогова увреда. КТ на торколумбален отдел на 16 г. в. – изразена дясноковексна сколиоза с ротиране на прешлените надясно (фиг. 6).



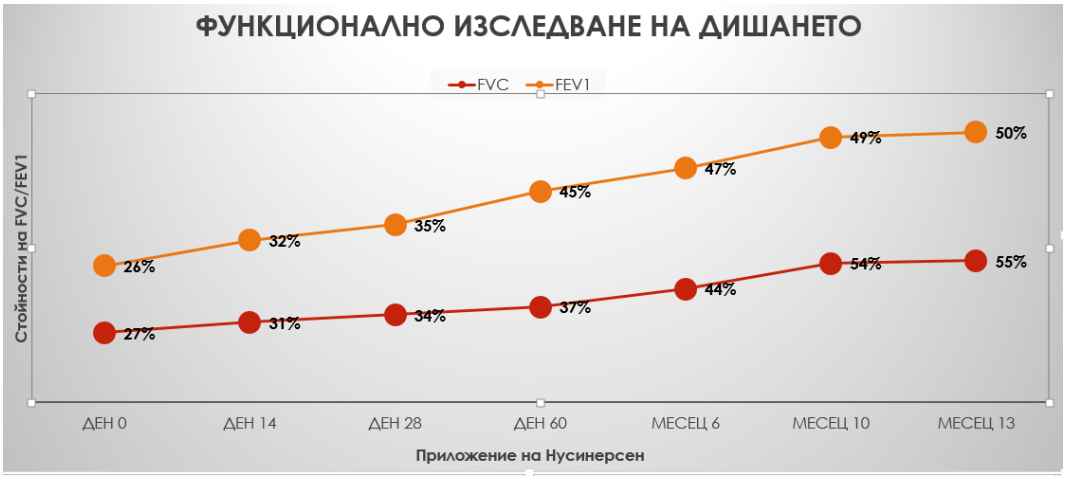
Фиг. 6. КТ на гр. стълб при стартиране на лечението на пациент № 7 – изразена дясноковексна сколиоза с ротиране на прешлените надясно

В началото на октомври 2019 г. бе стартирана терапия с Nusinersen. Поради тежката деформация на гръбначния стълб и гръдната клетка изпитвахме значителни трудности за провеждане на лумбална пункция, дори след 3D реконструкция на КТ. Наложи се прилагането на медикамента да се осъществява посредством латерална цервикална пункция с помощта на неврорентгенолог (фиг. 7). До април 2021 г. бяха проведени 7 апликации: 4 натоварващи дози и 3 поддържащи дози.



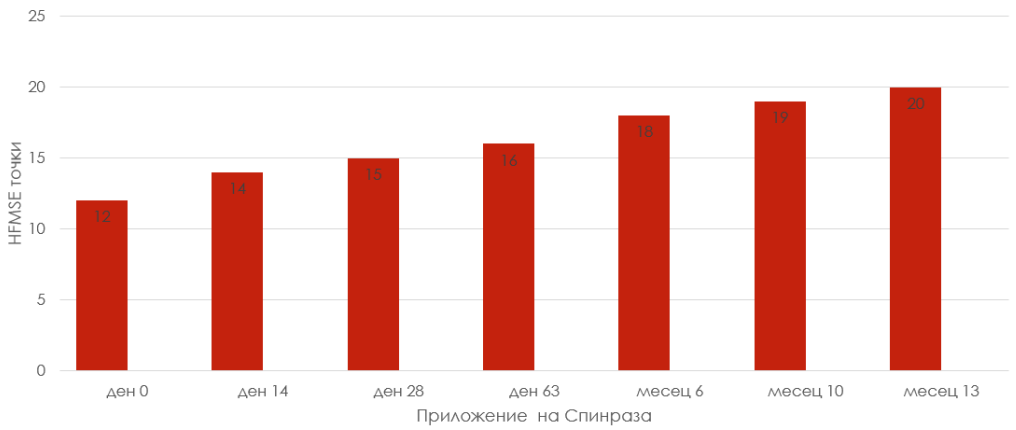
Фиг. 7. Мястото за латерална цервикална пункция и провеждането ѝ под КТ контрол от невророентгенолог на пациент № 7

След започване на лечението с Nusinersence отчете се подобряване на спирометричните показатели (фиг. 8) и намаляване на честотата на тежки респираторни инфекции, налагащи прием на антибиотици и/или болнично лечение. Липсваше промяна в дихателната честота и кислородната сатурация.

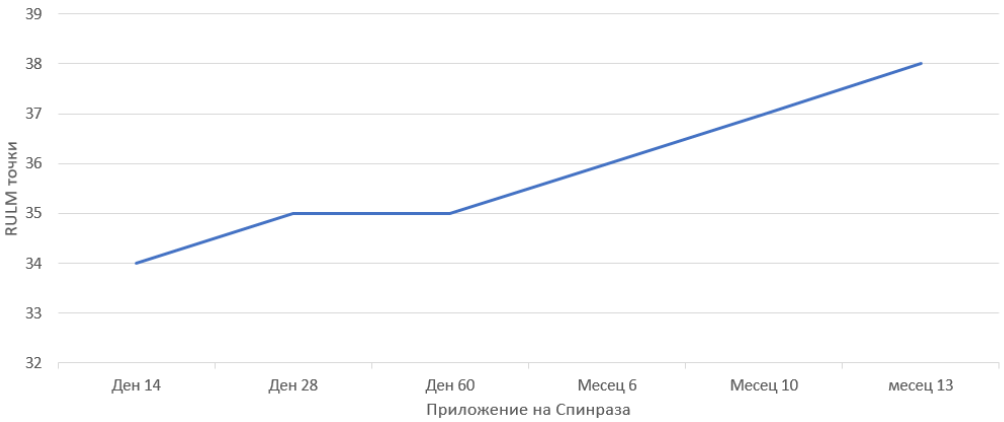


Фиг. 8. Спирометрични резултати (форсиран витален капацитет, FVC, и форсиран експираторен обем за 1 сек., FEV1) на пациент № 7 в хода на лечение с Nusinersen.

По отношение на двигателните умения едва след започване на поддържащата терапия започна подобрение в мускулната сила и обема движения предимно за горни крайници (фиг. 9 и 10).



Фиг. 9. Оценка на двигателните умения по Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded на пациент № 7



Фиг. 10. Оценка на двигателните умения за горен крайник по Revised Upper Limb Module на пациент № 7

Обсъждане

Ефикасността на Nusinersen при СМА с ранно начало е доказана. В двойно-сляпото плацебо-контролирано проучване ENDEAR е установено, че пациентите на Nusinersen имат по-висока вероятност спрямо контролите да по-добрят двигателните си възможности (51% към 0%) и да преживеят без постоянно дихателно подпомагане (61% срещу 32%). Освен това, 71% от лекуваните с Nusinersen деца има нарастване на оценката по CHOP-INTEND в сравнение със само 3% в групата с плацебо (7). И при двата наши случая със СМА тип 1, които провеждаха поддържащо лечение, се отчита повишение на оценката по CHOP-INTEND.

Ефикасността при СМА тип 2 и тип 3 е доказана в други двойно-слепи рандомизирани проучвания – CHERISH и CS2/CS12. За 15 мес. лекуваните с Nusinersen деца повишават оценката си по HFMSE средно с 3,9 точки, докато тези в плацебо групата – с 1 точка. Повишението на тази оценка в настоящото проучване е още по-добро и се отчита при всички лекувани деца (7). В проучването SHINE се доказва, че подобряването на двигателната функция продължава години след начало на лечението (8).

Ниският риск от НЛР, наблюдаван при нас, се потвърждава от литературните данни. Според тях около 15% са случаите с оплакване от главоболие, повръщане или болка в гърба, които се свързват с лумбалната пункция. Описани са и клинично незначими тромбоцитопения в 11% и протеинурия в 33% (7).

Латералната цервикална пункция е алтеранативен път за интратекален достъп. При внимателно изпълнение, особено под рентгенов контрол, рискът от усложнения е малък (6).

Заключение

Лечението с Nusinersene приложимо, като то стабилизира и подобрява двигателната и респираторната функция. Показаният клиничен случай илюстрира както ефекта от лечението, така и част от трудностите при осигуряване на интратекален достъп при децата със СМА тип 2 и тип 3, а също и алтернативните методи за справяне с проблема в ерата на съвременната технологична медицина.

Литература

1. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 124.
2. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 1995; 80: 155–65.
3. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology2014;83:810–17.
4. Singh NK, Singh NN, Androphy EJ, Singh RN. Splicing of a critical exon of human Survival Motor Neuron is regulated by a unique silencer element located in the last intron. Mol Cell Biol 2006; 26: 1333– 46.
5. Wurster CD, Ludolph AC. Nusinersen for spinal muscular atrophy.Therapeutic advancesin neurological disorders. 2018;11.doi:10.1177/1756285618754459
6. Reichman EF. Lateral Cervical Puncture. In: Reichman's Emergency Medicine Procedures. McGraw Hill, 2022. Available at: https://accessemergencymedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=201296898&bookid=2498#206701208. Accessed on 24.07.2022. [Multiple screens]
7. Cartwright MS, Upadhya S. Selecting disease-modifying medications in 5q spinal muscular atrophy. Muscle Nerve. 2021 Oct;64(4):404-412.
8. Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. Expert Rev Neurother. 2017 Oct;17(10):955-962.

Генна терапия при прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен

Иван Литвиненко

Мускулната дистрофия тип Дюшен (Duchenne muscular dystrophy, DMD) е най-честата болест сред голямата група на прогресивните мускулни дистрофии, която е и с най-ранна клинична изява и тежко протичане. Първото подробно клинично описание на болестта е направено в средата на 19-ти век от френския невролог Гийом Дюшен (Guillaume Benjamin Amand Duchenne). Сто години по-късно се открива специфичен ген в Х хромозомата, който при определени мутации води до DMD. В 1987 г. е идентифициран асоциран с този ген протеин – дистрофин, чийто дефицит в миоцитите води до развитие на DMD. Средната продължителност на живота при тези пациенти е около 30 години (1). Унаследява се Х-рецесивно, но в около една трета от пациентите мутацията в дистрофиновия ген е *de novo* възникнала (2).

Клинични данни

Епидемиология. Засягат се момчетата – едно на 3600 – 6000 новородени, и изключително рядко момичета (2). В Европа и Северна Америка DMD се открива средно при 6 от 100 000 индивида (1, 2, 3, 4).

Етиология. Дистрофиновият ген се намира в локус Хр21 на Х-хромозомата и е един от най-големите в човешкия геном. Развитието на DMD се дължи на разнообразни мутации – делеции, дупликации, точкови.

Патогенеза. Дистрофинът е структурен протеин с молекулна маса от 427 kDa. В различни изоформи се намира в скелетните мускули, сърцето и невроните в ЦНС. Основната му роля е стабилизация на сарколемата при мускулна контракция, чрез което се предпазват миофибрилите от некроза. Дефицитът на дистрофин води до лесна ранимост и съответно дистрофия на засегнатите клетки.

Клинична картина. През първата година от живота двигателното развитие на децата е нормално. Във всички случаи клиничната изява на DMD е в първите 5 години от живота, като при част от засегнатите първият симптом е късното прохождане – след 15-месечна възраст. Прогресиращата симетрична мускулна слабост, по-изразена в долните крайници, е водещата симптоматика. Прогресивно се нарушават двигателните възможности на пациентите. Походката им става тромава, на широка основа. С напредването на болестта децата започват да ходят на пръсти, не могат да тичат, трудно се качват и слизат по

стълби. Затруднено е изправянето им от клекнало положение – пълзят по тялото (положителен симптом на Gowers). Около 13-годишна възраст пациентите загубват способността за самостоятелна походка. Прогресивното намаляване на мускулната маса води до оформянето на т.н. *псевдохипертрофия на подбедриците* (на m. triceps surae, триглав подбедрен мускул) поради разрастването на мастна и съединителна тъкан на мястото на мускулната. Засягането на мускулатурата води и до появата на редица симптоми като т.н. *scapulae alatae* (крилоподобни лопатки), както и ставни контрактури. Последните първоначално ангажират глезенните стави и ахилесовото сухожилие *(pes equinovarus),* а впоследствие и други стави – коленните, лакътните, раменните, тазобедрените и интервертебрални.

Развива се кифосколиоза, която в съчетание със слабостта на интеркосталните мускули и диафрагмата води до дихателна недостатъчност от рестриктивен тип и, съответно, поява на хипоксемия и хиперкапния. Виталният капацитет е снижен. В този контекст се наблюдава редукция на телесната маса, лесна уморяемост, нарушения на съня, главоболие и незадоволителна успеваемост в училище. Нерядко се развиват белодробни инфекции, които са трудно лечими. В напредналите стадии на болестта пациентите имат нисък витален капацитет и развиват дихателна недостатъчност. В тези случаи без подпомагане на дишането е налице съществен риск от летален изход поради остра дихателна недостатъчност (3).

В 50 – 80% от случаите на DMD има и засягане на миокарда под формата на дилататив на кардиомиопатия. Налице са кардиомегалия, ритъмно-проводни нарушения, а понякога и клиника на остър миокарден инфаркт.

Поради дисфункция на гладката мускулатура се наблюдава стомашен хипомотилитет, водещ до тежест, коремни болки и повръщане. При малка част от пациентите се установява малабсорбционен синдром с диария, мегаколон или мотилитетни смущения на хранопровода. Констипацията е резултат не само от ангажиране тънкочревната гладка мускулатура, но и вследствие слабост на напречнонабразденатa коремна мускулатура, което води до намаляване на интраабдоминалното налягане при дефекация.

При голяма част от пациентите с DMD се установяват когнитивни нарушения с непрогресиращ характер.

Изследвания. Специфичния мускулен ензим креатинфосфокиназа **(CPK)** е завишен над десетократно в серума. **Електомиографското изследване (ЕМГ)** е с данни за миогенна увреда. **Мускулната биопсия** доказва вариабилност в размерите на мускулните влакна (атрофични и хипертрофични), некротични и регенериращи влакна, ендо- и перимизиална фиброза, както и

хиалинизирани мускулни влакна. Имунохистохимичното изследване и Western blot показват липса на дистрофин при DMD и редуцирано количество при полекия вариант тип Becker. **ДНК анализ** установява мутация в *DMD*-гена.

Безспорното генетичното потвърждаване на диагнозата и определянето на типа на мутацията са от основно значение с оглед възможно генно лечение и задължителна пренатална диагноза при следващи бременности на верифицираните носителки в семейството (фиг. 1).

Фиг. 1. Диагностичен алгоритъм генетично потвърждение изследване на диагнозата при мускулна дистрофия тип Duchenne (DMD) (адаптирано по 2, 4, 5, 6, 7, 8). MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

Продукцията на пълноценно функционален дистрофинов протеин (с пълна дължина) е компрометирана от различни по тип мутации (1, 2, 3):

- големи делеции (60 – 80%);
- големи дупликации (7 – 11%);

- безсмислени (nonsense) мутации (~ 10 – 15%);
- други малки мутации (~ 15%).

Сред българските пациенти с DMD се установява следното разпределение на мутациите: а) делеции – 55%; б) сплайсинг – 27%; в) дупликации – 9%; г) безсмислени – 9% (9).

Диагнозата на DMD се поставя специалист по невромускулни заболявания въз основа на комплексна оценка на клиничната картина и резултатите от генетичното изследване (1).

Лечение

Постигането на оптимални резултати при лечението на DMD в съответствие със съвременното развитие на медицинската наука изисква мултидисциплинарен подход с участието на различни специалисти – педиатри, детски невролози, детски пулмолози, кинезитерапевти и др. (2, 10, 11, 12, 13).

От съществено значение е редовното проследяване на пациентите – преглед от лекар на 6 месеца и по възможност от специалист-физиотерапевт всеки 4 месеца, като прилаганата кинезитерапия трябва да е щадяща. При част от пациентите в по-напреднали фази от развитието на болестта се налага подпомагане на дишането, както и коригиращи контрактурите ортопедични операции. Това води до подобряване качеството на живот на пациентите.

Кортикостероиди

Към днешна дата е доказано, че *кортикостероидите* (КС) забавят прогресията на DMD с 6 месеца до 2 години. Те стабилизират мускулната сила и функция, намаляват честотата на усложненията. Това се постига чрез индуциране на миогенезата, инхибиране на протеолизата, а чрез навлизането на калциев йодид се потиска и апоптозата. Чрез КС се повишава експресията на уротрофин, компенсаторен протеин за дистрофина, който до известна степен намалява негативния ефект от недостига на дистрофин.

Все още има дискусии, кога е най-подходящият момент за включване на лечение с КС. Не се препоръчва то да започва при деца, които все още придобиват нови двигателни умения, особено под 2-годишна възраст. Не трябва да се започва лечение с КС, ако не е изпълнена ваксиналната програма съгласно националния имунизационен календар. Обръща се внимание, че при деца без имунизация против варицела е нежелателно да се прилагат КС. Повечето автори приемат, че оптималният период за започване на КС е *„фазата плато“* т.е. когато в двигателните функции не се наблюдава подобрение, но все още няма влошаване. Това обикновено е на 4–6-годишна възраст. При момчета и

млади мъже, които вече не ходят самостоятелно приложението на КС е предмет на индивидуална преценка. Чрез КС лечение се цели запазване на двигателните функции и самостоятелно ходене за възможно най-дълъг период от време, както и да се „отложи“ появата на усложнения – ортопедични (сколиоза, контрактури), дихателни и сърдечни.

Преднизонът се прилага в доза от 0.75 mg/kg/d, като понастоящем се препоръчва ежедневен прием. Тази схема може и да се промени в бъдеще след получаване на данни от провежданите многобройни проучвания. Лечението обаче с високи дози преднизолон е свързано със значителни странични ефекти, като увеличаване на теглото, забавен растеж, кушингоидни прояви, раздразнителност, повишен риск от инфекции, катаракта, артериална хипертония, остеопороза и остеонекроза. Като алтернатива може да се използва *Дефлазакорт* в дози от 0.9 – 1.2 mg/kg/d, който има същата ефективност, но с по-малко странични ефекти (14).

Подрастващите, при които е провеждано продължително лечение с КС и са в напреднал стадий на DMD (загубена самостоятелна походка) обикновено са с тегло над 40 кг. При тях се препоръчват по-ниски дози преднизолон – 0.3 до 0.6 mg/kg/дневно. Въпреки, че дозата е значително по-ниска (около 30 mg) тя е с напълно благоприятен ефект.

Генна терапия

При директната заместителна генна терапия в пациента се въвеждат генни конструкции на дистрофин с помощта на плазмидни или вирусни вектори. Проучванията и експериментите за генна терапия продължават. Изпробват се различни съединения, които позволяват RNA-транскриптазата да „прочете“ дефектния ген, заобикаляйки мутацията.

Translarna (Ataluren) е одобрена от EMA малка молекула (медикамент) за перорално приложение при пациенти с DMD, причинена от *nonsense* мутации. Тя действа на ниво рибозоми, при което се постига игнориране на стоп кодона и синтез на пълноверижен протеин (15). Препоръчителната дневна доза е 40 mg/kg/24 h, от които по 10 mg/kg сутрин и обед и 20 mg/kg вечер. В хода на лечението е необходимо проследяване на артериалното налягане, бъбречната и чернодробна функция (16). Прилага се при деца с телесно тегло ≥ 12 kg. Все още липсват данни за безопасността и ефикасността на *Translarna* при деца < 12 kg и на възраст от 6 месеца до 2 години.

Translarna се предоставя в сашета и се прилага перорално след смесване с течност до суспензия или в полутвърда храна. Сашетата трябва да се отварят в момента на приготвяне на дозата. Съдържимото на сашето се смесва добре

непосредствено преди приема с най-малко 30 ml течност (вода, мляко, плодов сок) или 3 супени лъжици полутвърда храна (кисело мляко или ябълково пюре). Количеството течност или полутвърда храна може да се увеличи съгласно предпочитанията на пациента, но определената за даден прием доза трябва да се приема изцяло.

В „Journal of Comparative Effectiveness Research“ от 30 януари 2020 г. са публикувани онлайн резултатите от проучването *„STRIDE ataluren registry“* към 9 юли 2018 г. относно безопасността и ефективността на Ataluren при пациенти с DMD вследствие безсмислена (nonsense) мутация (nmDMD) (16). В проучването е направено сравнение на резултатите от проведено лечение при две групи пациенти с DMD – със стандартна терапия (SoC), т.е. приложение само на КС (deflazacort, prednisolone и prednisone) и такива, при които е приложена SoC + Translarna (15).

За оценка на резултатите в проучването е използван специфичен метод за статистически анализ т.н. *„Propensity score matching“* т.е. групиране според оценките за предразположение. Той се прилага при невъзможност за рандомизирано групиране на пациентите. Така въз основа на този метод са сравнени пациенти от две проучвания – регистри като STRIDE и CINRG DNHS, при което са определени предиктивни фактори за прогресия на заболяването (1):

- Възраст при изява на първите клинични симптоми – колкото по-ранна е тя толкова по-тежка и бърза е прогресията на заболяването.
- Възраст при първата употреба на КС, продължителност на лечението с deflazacort и продължителност на лечението с други КС – най-важните фактори, за които е известно, че променят хода на заболяването.

След определянето на оценките за предразположение пациентите от проучването STRIDE Registry са съпоставени в съотношение 1:1 с пациентите от проучването CINRG DNHS с най-близка оценка за предразположение. Резултатите показват, че при комбинация от *Translarna + SoC* се постигат положителни резултати в сравнение с пациентите лекувани със стандартна терапия в няколко насоки:

- 3,5 години повече поддържане на самостоятелна походка;
- абавя влошаването на времето за изправяне от легнало положение – пациентите са по-възрастни когато времето за изправяне от легнало положение е нараснало до ≥ 5 секунди и до ≥ 10 секунди, както и времето за изкачване на четири стъпала – до ≥ 5 секунди и до ≥ 10 секунди;
- забавя влошаването на белодробната функция (17).

Генната терапия на Sarepta. При нея се доставя функционална версия на ген на дистрофин, липсващ при пациентите DMD. В проучвателните

разработки при този тип генна терапия, позната като *rAAVrh74.MHCK7 микродистрофин*, се използва вирусен носител (адено-асоциирания вирус, AAV) за доставяне на микродистрофин – по-къса версия на гена за дистрофин. Независимо от това микродистрофиновият ген съдържа достатъчно информация за производството и възстановяването на функцията на дистрофина.

След положителни резултати при животински модел клиничното изпитване във фаза 1/2 (NCT03375164) започва в Детската болница Nationwide, подкрепена от Sarepta. Проучването включва 12 момчета с DMD – разделени на две групи по възраст: 6 – от 3 месеца до 3 години, и 6 на възраст между 4 и 7 години, които ще се проследяват три години. Всички пациенти получават венозно единична доза от генната терапия в съчетание с КС с оглед насочването и унищожаването на генната терапия. *Sarepta Therapeutics* обяви обещаващи междинни резултати за първите три лекувани момчета от по-старата възрастова група. Терапията увеличава производството на функционален дистрофинов протеин и намалява мускулното увреждане. Три месеца след лечението тримата пациенти са показали 76.2% експресия на дистрофинов белтък, което потвърждава успешната доставка на лекарството до мускулите. Почти всички мускулни влакна при четирите момчета, които са лекувани, са положителни за микродистрофиновия протеин (96,2%) и имат силна експресия – със 160% по-висока стойност на протеина. Участниците показват подобрения във всичките четири функционални параметри, оценени в проучването – „HCCA“ (оценка на 17 точки, която се използва за измерване на функционалните моторни способности при деца с МДД), време за издигане, тест за изкачване на четири стъпала и 100-метров тест.

Техниката CRISPR-Cas9. Откритие на 2015 година, тази генетична техника за редактиране (известна още *„генетичен скалпел“* или *„генетична ножица“* поради своята прецизност) е предмет на три проучвания, публикувани на 31 декември 2015 г. Трите екипа изследователи (от университетите Дюк, Харвард/MIT и Тексас) са използвали тази техника за лечение на миопатии на Дюшен при мишки. „Молекулярните ножици“ премахват генетичния дефект, препятстващ производството на дистофин. Въпреки че резултатите са частични и са направени само на животински модели, те предлагат надежда за пациенти, засегнати от това заболяване (18).

Генът за дистрофин се състои от 79 екзона, като мутацията дори в един от тях води до белтъчен дефицит и заболяване.

Колектив, ръководен от Герсбах, преди няколко години заменят тези екзони чрез системата CRISPR/Cas при експерименти с лабораторни клетки, но не успяват да създадат система, която да доставя „генетичният редактор“ в

мускулните клетки в жив организъм (19). В качеството на вектор е използван модифициран аденовирус, но геномният редактор се оказва прекалено голям, за да се вмести в аденовируса.

Учените от Каролина са подпомогнати от Фън Чжан (Feng Zhan) – един от създателите на системата за отстраняване и замяна на гени. Чжан открива по-компактна версия на CRISPR/Cas в ДНК на златистия стафилокок, която позволява на екипа на Герсбах да побере редактирания ген в аденовируса. Започват експерименти с мишки (20).

Опитите протичат на етапи – първоначално въвеждат вируса непосредствено в мускулите на краката на мишки, страдащи от мутация в един от екзоните в гена за дистрофин. След като се убеждават, че генната терапия е сработила, биолозите въвеждат вируса в кръвообращението на животното.

Все още има много време до започване на клинични изпитания с доброволци. Експериментаторите обаче са убедени, че в крайна сметка генната терапия ще победи мускулната дистрофия.

Заключение

Понастоящем диагнозата на DMD, както и определянето на възможностите за лечение се основават на резултатите от генетично изследване. Лечението на пациентите с DMD е комплексно и изисква усилията на мултидисциплинарен екип.

Нова епоха в лечението на DMD открива медикаментът Translarna (Ataluren) – първото лечение, насочено към основната генетична причина за DMD.

Translarna е показан за лечение на мускулна дистрофия тип Duchenne, причинена от безсмислена (nonsense) мутация в дистрофиновия ген, при пациенти, на възраст 2 години и повече, способни да ходят. Клиничните проучвания, макар и малко на този етап показват добър профил на ефикасност и безопасност, включително в педиатрична популация.

В ход са и други проучвания за генна терапия на DMD, които дават надежда за успех в лечението на това тежко инвалидизиращо заболяване.

Литература

1. Landfeldt, E., et al. Eur J Epidemiol. 2020 Feb 27. doi: 10.1007/s10654-020-00613-8
2. Bushby K, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010;9: 77-93
3. McDonald CM, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study – a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: design Muscle Nerve 2013;48: 32-54

4. Pichavant C, A. Aartsma-Rus, P. R Clemens et al. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. Mol Ther. 2011;19:830-840
5. Kalman L, Gerry N, Tarleton J et al. Quality assurance for Duchenne and Becker muscular dystrophy genetic testing: development of a genomic DNA reference material panel. J Mol Diagn 2011;13:167 – 174
6. Aartsma-Rus A, I B Ginjaar, K Bushby. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet. 2016;53:145–151
7. Parent Project Muscular Dystrophy. Genetictesting, Available at: https://www.parentprojectmd.org/about-duchenne/is-it-duchenne/genetictesting [accessed April 2019]
8. Bladen CL, D. Salgado, S. Monges et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. Hum Mutat. 2015;36:395–402
9. Selvatici R, R Rossi, F Fortunato et al. Ethnicity-related DMD Genotype Landscapes in European and Non-European Countries. Neurology: Genetics. February 2021;Volume 7, № 1: e536. doi:10.1212/NXG.0000000000000536
10. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol 2010;9:177–89;
11. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018;17:251–67;
12. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018;17:347–61;
13. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018;17:445–55
14. Moxley R. T., S. Ashwal, S. Pandya et al. Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology January 11, 2005; 64 (1) DOI: https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148485.00049.B7
15. Mercuri F. et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. J Comp Eff Res. 2020; 9(5): 341–360
16. Translarna Summary of Product Characteristics
17. Tulinius M, et al. 26th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS); 2019; Copenhagen, Denmark. 2. Mercuri E, et al. J Comp Eff Res 2020;doi:10.2217/cer-2019-0171
18. Tabebordbar M., K. Zhu, J. K W Cheng et al. In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells. Science 2016 Jan 22;351(6271):407-411
19. Ousterout DG, Kabadi AM, Thakore PI, Majoros WH, Reddy TE, Gersbach CA. Multiplex CRISPR/Cas9-based genome editing for correction of dystrophin mutations that cause Duchenne muscular dystrophy. Nat Commun. 2015; 6: 6244. doi:10.1038/ncomms7244. Published online 2015 Feb 18. doi: 10.1038/ncomms7244
20. Ran FA, Cong L, Yan WX, Scott DA, Gootenberg JS, Kriz AJ, Zetsche B, Shalem O, Wu X, Makarova KS, Koonin EV, Sharp PA, Zhang F. In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9. Nature. 2015 Apr 9; 520(7546): 186–191

Болест на Niemann-Pick тип C – клинична характеристика и възможности за лечение

Теодора Чамова, Илияна Пачева-Хаджиева,
Венета Божинова-Чамова, Иван Иванов, Тихомир Тодоров,
Албена Тодорова, Ивайло Търнев

Болестта на Niemann-Pick type C (NPC) е рядко невровисцерално лизозомно заболяване, обусловено от нарушение в транспорта на липиди. Това води до натрупване на неестерифициран холестерол и гликосфинголипиди в лизозомите на различни тъкани и органи, включително и тези в мозъка. Заболяването се характеризира с изключителна вариабилност на клиничната картина – от фатални форми при новороденото, свързани с тежка чернодробна дисфункция до късни форми с начало в зрялата възраст с водеща неврологична или психиатрична симптоматика (24).

Етиология, патогенеза и патоанатомия

Niemann-Pick type C се среща 1:100 000 – 150,000 живородени деца (4, 16). Отнася се за заболяване с автозомно-рецесивен (АР) тип на унаследяване, дължащо се на мутации в *NPC1*-гена на 18q11-q12 (95% от случаите) или *NPC2*-гена на 14q24.3 в хомозиготно или двойно хетерозиготно състояние (5,17). Протеинът NPC1 участва в транспорта на гликосфинголипиди, сфингозин и холестерол между вътрешната и периферната част на клетката, докато NPC2 е разтворим гликопротеин, локализиран в лизозомите, който също свързва холестерол и други стероли. Двата белтъка функционират в общ комплекс и осигуряват експорта на лизозомния холестерол. Нарушеният липиден транспорт води при пациентите до натрупване на GM2 и GM3 ганглиозиди в централната нервна система и неестерифициран холестерол, сфингомиелин, гликосфинголипиди и сфингозин в слезката и черния дроб (21, 22). При пациенти с NPC някои структури на централната нервна система се увреждат по-рано и по-тежко, което се отразява в клиничната изява.

Ранна изява на болестта се свързва с намаление в броя на клетките на Purkinje, при което се наблюдава типичните за клиничната картина локомоторна атаксия, дизартрия и дисфагията (19). Появата на епилептични пристъпи и когнитивен дефицит се дължи на процесите на неврофибрилерна дегенерация, ектопична дендритогенеза и формирането на меганеврити в мозъчната кора (19). Изразена невронна загуба се установява в ростралното интерстициално ядро на fasciculus longitudinalis medialis, контролиращо вертикалните

очни движения, докато парамедианната понтинна ретикуларна формация, свързана с хоризонталните очни движения, е относително по-съхранена (13).

Клинични прояви

Клиничната картина на заболяването се характеризира с изключителна хетерогенност по отношение на възрастта на начало (от перинаталния период до седмото десетилетие) и продължителността на живота (от няколко дни след раждането до над 70-годишна възраст) (6, 15, 17, 21).

Насочващи към NPC са съчетанието на хепато- и/или спленомегалия с неврологична и психиатрични симптоматика (10). При NPC неврологичната симптоматика се изразява във вертикална и хоризонтална погледна пареза, апраксия на погледа, атаксия, дизартрия, дисфагия, дистония, геластична катаплексия, епилептични пристъпи, прогресираща деменция, невросензорно намаление на слуха (7). Първоначално се наблюдава забавяне на вертикалните очни сакади, последвано от хоризонталните. При поставяне на диагнозата най-често е налице пълна вертикална погледна пареза (11). Психиатричната симптоматика включва психози, депресия, биполярно афективно или обсесивно-компулсивно разстройство, които са рефрактерни на лечение (3, 14, 20). Хепато- и спленомегалията се среща често, но липса ѝ, особено при формите с късно начало, не изключва диагнозата NPC (7). При пациенти в детска възраст се наблюдават и пулмоналните инфилтрати (2).

В зависимост от началната възраст на клинична изява се разграничават следните форми на NPC (5, 7):

Табл. 1. Клинично форми на болестта на Niemann-Pick тип С в зависимост от началната възрастна клинична изява.

Форма	Начална клинична изява	
	Възраст	**Клинична характеристика**
Перинатална	Първите 10 дни	Фетален хидропс, фетален асцит, пролонгиран неонатален холестатичен иктер, хепатоспленомегалия, белодробни инфилтрати, пролонгиран иктер; в около 10% от случаите – бързо развитие на чернодробна недостатъчност +/- тежка дихателна недостатъчност(особено при с NPC2 ген).
Ранна кърмаческа (инфантилна)	2 месеца до 2 години	Изолирана хепатоспленомегалия (може да е налице още в неонаталния период),изоставане в психомоторното развитие от 8–9-месечна възраст, поява на централна хипотония – ясно изразени към между 1- и 2-годишна възраст. Загуба на придобити двигателни умения, възможна умствена регресия, изразена спастичност и засягане на пирамидален тракт; голям % от децата никога не прохождат; често е интенционен тремор; рядко епилепсия; MRI и MRS на мозъка – признаци на левкодистрофия и церебрална атрофия.

Форма	Начална клинична изява	
	Възраст	Клинична характеристика
Късна инфантилна, (невроге-денеративна)	2 – 6 години	Изолирана хепатоспленомегалия или спленомегалия; изоставане в говора; нарушения в походката, падания и непохватност (между 3–5 г. възраст); вертикална супрануклеарна парализа на погледа; понякога загуба на слуха; често катаплексия – нерядко начален симптом; влошаване на двигателните умения в съчетание с нарушения в умственото развитие; при много пациентите епилептични гърчове – частични, генерализирани или и двете, отговарящи на стандартното лечение; има рефрактерни случаи и някои пациенти умират в контекста на епилептичен статус; тежката епилепсия е свързана с лоша прогноза; задълбочаване на атаксията и развитие на дисфагия, дизартрия и деменция; по-късни етапи – пирамидални признаци и спастичност, проблеми с преглъщането; необходимост от гастростомия; най-често летален изход между 7- и 12-годишна възраст.
Детско-юношеска (невродегенеративна) Класическа Ювенилна неврологична начална форма	6 до 15 години	Най-честата форма на заболяването; изолирана спленомегалия (или, рядко хепатоспленомегалия) нерядко начална клинична изява, която може да е налице от ранна възраст включително в периода на новороденото; не винаги се открива при появата на първите неврологични симптоми; поява на значителни затруднения в обучението (приема се нерядко се като израз на нарушено внимание); вертикалната погледна пареза е патогномоничен белег, който може да е налице преди другите клинични прояви. При някои деца се развиват епилептични пристъпи, геластична катаплексия, дистония, спастицитет; катаплексия със или без нарколепсия; прогресираща атаксия, развива се дизартрия, както и дисфагия; нерядко – акционната дистония; около 50% имат епилептични епизоди с различна тежест; прогресиране на дизартрията до степен на спиране на говора; в по-късни стадии пирамидални симптоматика, изразени проблеми с преглъщането, налагащи гастростомия; продължителност на живота – 25–30-годишна възраст;
Възрастни пациенти (психиатрична – невродегенеративна)	След 15 години	Могат да се наблюдават всички неврологични прояви, но много често първите включват когнитивен регрес и психиатрични прояви.

Диагностика

Редица редки болести могат да се открият чрез използване на скринингови програми, което осигурява и своевременно лечение (1). Под егидата на Българското дружество по невромускулни заболявания от 2017 г. в България се осъществява скринингова програма за ранно откриване наNPC.

Изпълнението на програмата изисква предварително дефиниране на групите пациенти, при които рискът от развитие на NPC е висок (10):

Табл. 2. Пациенти с повишен риск от развитие на болестта на Niemann-Pick тип С

Определящи фактори		
Основни	**Допълни-телни**	**Други**
Новородени	Фетален или неонатален асцит, спленомегалия или холестаза или хепатомегалия и неврологични прояви	
Атаксия	Начало преди 40-годишна възраст;	„Атаксия плюс“ нарушени вертикални очни сакади, дистония, когнитивни нарушения, атипични психични нарушения
		Възможни пирамидни белези и умствено изоставане
		Без невропатия
		С неясна етиология
Изоставане в психомоторното развитие		Висцерални прояви (хепато-спленомегалия)
		Атаксия, дистония, нарушени вертикални очни сакади
Дистония	Начало преди 40-годишна възраст;	Генерализирана дистония
		„Дистония плюс“ нарушени вертикални очни сакади, когнитивни нарушения, атипични психични нарушения
Фронтотемпорална деменция	Начало преди 40-годишна възраст;	
Атипични шизофрения/ психоза с ранно начало		Терапевтична резистентност
		Неврологични симптоми – атаксия, дистония, нарушени вертикални очни сакади

С оглед улесняване на диагностичния процес при пациенти с NPC е създаден оценителен индекс (http://www.npc-si.com/calculator), чрез който се разграничават 3 групи пациенти (23):

Таблица 3. Оценъчна скала на риска от развитие на Niemann-Pick тип С

Брой точки	Рискза NPC	Поведение
< 40 т	Нисък	Търсят се други причини за обяснение на клиничната симптоматика
40 – 69	Възможна диагноза	Допълнително проследяване и обсъждане на пациента
> 70	Висок	Задължително се насочват към център по NPC за последваща биохимична, хистологична и генетична диагностика

Диагнозата на NPC изисква комплексна оценка, основаваща се на задълбочен анализ на клиничната картина (данни за невровисцерално засягане) и на резултатите от невроизобразяващи и инструментални изследвания – ехографията на коремни органи, електроенцефалография, електромиография, аудиометрия, неврофталмологично изследване, както на изследване на определени биомаркери. Окончателната диагноза се поставя след генетично изследване.

Находката от невроизобразяващите изследвания е разнообразна – от нормална при част от пациентите, до откриване при T2 измерване на хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество, засягане на hypocampus, thalamus, striatum, corpus callosum при детските форми и прогресираща атрофия на горната и предната част на vermis, изтъняване на corpus callosum и лека общомозъчна атрофия у възрастните (17).

При наличие на данни за невровисцерално засягане се изследват биомаркери, което е важен елемент от диагностичния процес (10). Най-често използваните са в табл. 4.

Табл. 4. Биомаркери използвани при диагнозата на болестта на Niemann-Pick тип C

Биомаркери	Характеристика	Забележки
Оксистероли	Висока специфичност и чувствителност	Дългото съхранение на пробите на стайна температура може да доведе до фалшиво отрицателни резултати.
Lysosphingomyelin-509	Повишава се в плазма при пациенти с NPC в сравнение със здравите контроли	Установява се и при пациенти с NPA/B.
Жлъчните киселини	Повишени	В плазмата и урината

При пациенти с данни за невровисцерално засягане и отклонения в резултатите от образните, инструменталните изследвания и биомаркерите за поставяне на окончателна диагноза на NPC е задължително молекулярно-генетично изследване. В миналото филипиновото оцветяване на кожни фибробласти е приемано за златен стандарт при диагнозата на заболяването. Днес се използва предимно за доказване на функционалната значимост на нови мутации в NPC1 и NPC2 – гените и при болни с типичен фенотип и една установена мутация (18).

Лечение

Лечението на пациенти с болестта на Niemann-Pick C изисква ангажирането на мултидисциплинарен екип, имайки предвид мултисистемното засягане и съответно разнообразната клинична изява, включително и по отношение на възрастта на изява на заболяването. За целта се прилагат симптоматични медикаментозни и немедикаментозни средства (17), които през последните години се комбинират с патогенетична терапия (табл. 5).

Единственият одобрен патогенетичен лекарствен продукт за лечение на NPC е Miglustat (10). Отнася се малка иминозахарна молекула, която

преминава през кръвномозъчната бариера и потиска синтеза на гликосфинголипиди, като съответно снижава патологичното липидно натрупване в мозъка.

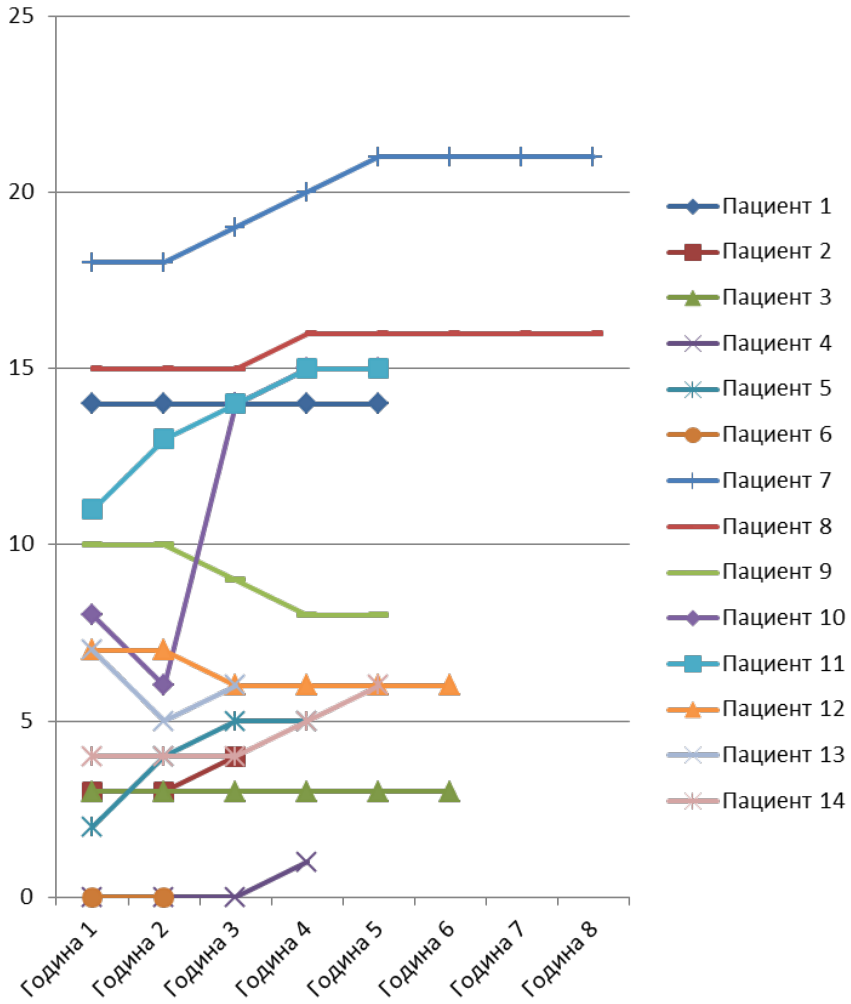
Табл. 5. Симптоматични медикаментозни и немедикаментозни средства за лечение на Болест на Niemann-Pick тип С

Терапевтични средства	
Медикаментозни	Терапевтичен ефект
Трициклични антидепресанти или ЦНС стимуланти	Контрол на катаплексията
Антиконвулсанти	Valproate, Lamotrigin и Levetiracetam
	Carbamazepine, Oxcarbazepine, Vigabatrin се избягват – риск от индуциране на миоклонии; Phenytoin не се прилага – риск от влошаване на церебеларната симптоматика
Антихолинергични Ботулинов токсин	Повлияване на дистонията и тремора
Мелатонин	Овладяване на инсомнията
Немедикаментозни	
Гастростома	Дисфагия
Рехабилитация, кинезитерапия	Превенция на контрактурите

Клиничен опит с пациенти, диагностицирани и лекувани в България

В България в резултат на провежданата скринингова програма за ранно откриване на NPC (1) са открити 20 пациента, от които трима са починали. При 17 от тях се провежда лечение с Miglustat, като 15 се проследяват в Експертния център за наследствени неврологични и метаболитни заболявания към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД. При 14 болни лечението с Miglustat е с продължителност над 1 година. Степента на задълбочаване на атаксията е оценявана чрез скалата SARA (11). Анализирана е и честотата на нежеланите лекарствени реакции. Средната възраст на начална клинична изява е 10.36 години (SD 7.87). Най-честата клинична форма е ювенилната – 46% от пациентите (фиг. 1). Възрастта при поставянето на диагнозата е между 1 и 23 години. В резултат на провежданото лечение с Miglustat при 5/14 пациенти се наблюдава стабилизация в състоянието им, при 4/14 има подобрение, а при 5/14 лека прогресия на патологията, което се установява най-вече при пациенти с късно поставена диагноза и съответно несвоевременно лечение (фигура 2).

Фигура 1. Пациенти с болест на Niemann-Pick тип C, диагностицирани в България – процентно съотношение по клинични форми.



Фигура 2. Динамика в тежестта на атаксията при пациенти с болест на Niemann-Pick тип C на фона на лечение Miglustat. Оценката е чрез Скала за оценка и градиране на атаксия (Scale for the assessment and rating of ataxia, SARA).

Табл. 6. Разпределение на 15 пациенти с болест на Niemann-Pick тип С, диагностицирани в България, по пол, възраст на начална изява и на поставяне на диагнозата, установени мутации в NPC1 гена, възраст при започване на лечение и неговата продължителност, оценка по атаксията чрез Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) на фона на лечение Miglustat.

N	Пол	Възраст в години		Мутации в NPC1 гена		Лечение с Miglustat		SARA	
		Начало	Диагноза	Алел1	Алел2	Възраст начало	Продъл-жителност	1	2
1	Ж	1 г. 4 мес.	2 г. 6 мес.	c.551G≥A	c.1070C≥A	2 г. 6 мес.	5	14	14
2	М	2 г. 3 мес.	9	p.Asn169Ile	p.Ser940Leu	9	2	3	3
3	М	4	5	p.Asn916del	p.Pro1007Ala	5	6	3	3
4	Ж	6	6	p.Asn169Ile	p.Ser940Leu	6	4	0	0
5	Ж	7	9	p.Asn169Ile	p.Ser940Leu	9	4	2	5
6	Ж	8	8	p.Asn169Ile	p.Ser940Leu	9	2	0	0
7	Ж	11	13	p.Pro1007Ala	p.Gly1240Arg	15	8	18	21
8	Ж	11	16	p.Pro1007Ala	p.Gly1240Arg	18	8	15	16
9	М	12	14	p.Asn169Ile	p.Asn169Ile	14	2 мес	10	-
10	М	15	16	p.Ala764Val	p.Ser940Leu	16	6	10	8
11	Ж	15	19	p.(Asn916del), exon 18	p.(Ser954Leu)	19	2	8	6
12	Ж	20	23	p.Pro474Leu	p.Gly992Arg	23	6	11	15
13	М	19	21	p.Ile409Thr	p.Ser954Leu	21	6	7	6
14	Ж	27	34	p.(Ser954Leu)	p.Ile1061Thr	34	2.5	7	5
15	М	30	36	p.Ser954Leu	p.Asn1101Lys	36	6	4	5

N – пореден брой номер на пациент; SARA – Scale for the assessment and rating of ataxia

При проследената група, пациенти лекувани Miglustat нежеланите лекарствени реакции са сравнително редки и леки: при 3/14 – диария, загуба на тегло над 10% при 2/14, безсимптомно намаление на амплитудата на СНАП на n. Suralis при 4/14, безсимптомна нискостепенна тромбоцитопения при 2/14 и невросензорно намаление на слуха, наложило слухопротезиране при 1/14.

Заключение

Болестта на Niemann-Pick тип С е рядко невровисцерално заболяване с вариабилна клинична картина и широка диференциална диагноза, при което е налице патогенетична терапия с доказан ефект и добър профил на безопасност. Ранната диагноза позволява своевременно започване на терапията, което подобрява качеството на живот и прогнозата при тези пациенти.

Литература

1. Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генов К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България. Редки болести и лекарства сираци. 2015; 17-22.
2. Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, Sherlock S, Lake BD, Niemann-Pickdisease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference toliver disease, J. Pediatr. 1993;123: 242–247.
3. Mattsson N, Månsson JE, Blomqvist M, Campbell E. Niemann-Pick type C disease. Rare but possible diagnosis in adult neurology and psychiatry. Lakartidningen. 2013 7-21;110(19-20):956-7.
4. Millat G, Marcais C, Rafi MA, et al. Niemann-Pick C1 disease: the I1061T substitution is a frequent mutant allele in patients of Western European descent and correlates with a classic juvenile phenotype. Am J Hum Genet. 1999; 65: 1321–29.
5. NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topçu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg FA, Patterson MC. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab. 2009; 98: 152–165.
6. Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, Morris JA, Carstea E, Neufeld EB, Blanchette-Mackie JE, Pentchev P: Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder**.** In the Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 8th edition. Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. New York: Mc Graw Hill. 2001:3611-3634.
7. Patterson M.Niemann-Pick Disease Type C.GeneReviews® 2000. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
8. Patterson MC. A riddle wrapped in a mystery: understanding Niemann-Pick disease, type C. Neurologist. 2003; 9: 301–10.
9. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. Lancet Neurol. 2007;6(9):765-72.
10. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F; NP-C Guidelines Working Group. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update.Mol Genet Metab. 2012;106(3):330-44.
11. Rottach KG, Zivotofsky A Z, Das VE, Averbuch-Heller L, DiScenna A O, Poonyalathang A Leigh, R J. Comparison of horizontal, vertical and diagonal smooth pursuit eye movements in normal human subjects. Vision Research. 1996; 36:2189-2195.
12. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. Neurology. 2006;66(11):1717-20.
13. Solomon D, Winkelman AC, Zee DS, Gray L, Buttner-Ennever J. Niemann-Pick type C disease in two aff ected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1039: 436–45.
14. Sullivan D, Walterfang M, Velakoulis D. Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C. Am J Psychiatry. 2005; 162: 1021–22.
15. Trendelenburg G, Vanier MT, Maza S, Millat G, Bohner G, Munz DL, Zschenderlein R: Niemann-Pick type C disease in a 68-year-old patient**.** J Neurol Neurosurg Psychiatry.2006; 77:997-998.
16. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C**.** Clin Genet. 2003; 64:269-281.
17. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:16.

18. Vanier MT, Gissen P, Bauer P, Coll MJ, Burlina A, Hendriksz CJ, Latour P, Goizet C, Welford RWD, Marquardt T, Kolb SA. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C):a critical review. Mol Genet Metab 2016;118:224–254.
19. Walkley SU, Suzuki K. Consequences of NPC1 and NPC2 loss of function in mammalian neurons. Biochim Biophys Acta. 2004; 1685: 48–62.
20. Walterfang M, Fietz M, Fahey M, et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006; 18: 158–70.
21. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. MolGenet Metab.2009a, 98; 152-165.
22. Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M et al. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. MolGenet Metab.2009b, 98; 250-254.
23. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, Patterson MC, Chadha-Boreham H, Kolb SA. Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. J Inherit Metab Dis. 2014;37(1):93-101. doi: 10.1007/s10545-013-9626-y.
24. Zech M, Nübling G, Castrop F, Jochim A, Schulte EC, Mollenhauer B, Lichtner P, Peters A, Gieger C, Marquardt T, Vanier MT, Latour P, Klünemann H, Trenkwalder C, Diehl-Schmid J, Perneczky R, Meitinger T, Oexle K, Haslinger B, Lorenzl S, Winkelmann J. Niemann-Pick C Disease Gene Mutations and Age-Related Neurodegenerative Disorders. PLoS One. 2013;8(12):e82879. doi: 10.1371/journal.pone.0082879. eCollection 2013.

Хранителни добавки, повлияващи митохондриалната дисфункция – възможна биомедицинска терапия при разстройства от аутистичния спектър

Илияна Пачева-Хаджиева

Разстройствата от аутистичния спектър (РАС) са група нарушения на детското развитие, изявяващи се клинично в ранното детство с нарушени социални взаимоотношения и комуникация, с еднообразни и ограничени интереси и дейности [1]. Заболеваемостта от РАС значително нарасна през последните години – от 0.03% през 1970 г. до 0,67% през 2000 г., над 1% през 2007 г. във Великобритания и САЩ, достигайки 2,7% в САЩ през 2016 г. [2-4].

Етиологията и патогенезата на РАС са все още неизяснени, въпреки интензивните проучвания и изследвания в тази насока. Допуска се, че етиологията на идиопатичния РАС е многофакторна – резултат от взаимодействието на генетични, епигенетични фактори и околната среда, което повлиява невроналните мрежи, кортикално-субкортикалната свързаност, гама-аминомаслената киселина (GABA) – ергичните интерневрони, невротрансмитерите и води до функционални нарушения [5-12].

Понастоящем не съществува сигурно лечение за РАС и терапевтичните стратегии включват най-вече различни видове поведенческа терапия. До настоящия момент само два медикамента за лечение на пациенти с РАС са утвърдени от FDA – *Risperidone* (антагонист на допаминови рецептори) и *Aripiprazole* (частичен агонист на един допаминов рецептор). Те имат известен положителен ефект върху аутистичното поведение, но не осигуряват излекуване на нарушената социална когниция и комуникация. Поради тези терапевтични ограничения днес за лечението на РАС се прилага (донякъде експериментира) с най-разнообразни терапевтични технологии – например биомедицинско лечение, насочено към повлияване на доказаните патофизиологични абнормности при РАС и оттам последваща промяна на основните аутистични симптоми. През последните години се доказа наличието на взаимовръзка между оксидативния стрес, митохондриалната дисфункция и имунната дисрегулация при РАС, която се приема за водещ патофизиологичен механизъм при РАС. Това се изразява в редица установени патологични отклонения в кръв, урина, ликвор, мозъчна тъкан от области в мозъка при пациенти с РАС [13-18].

В около 80% от тях се открива митохондриална дисфункция, изразяваща се в редица доказани нарушения като: промени във веригите на електронния транспорт (комплекси I и IV и взаимодействието между тях, както в цитрат-синтазата и комплекс I намалена понижена или повишена активност); намалено количество ензими в плазмата и мозъчните тъкани (дорзален префронтален кортекс, темпорален кортекс и церебелум) [15]; понижено ниво на N-ацетил-аспартат в бялото и сиво мозъчно вещество, който се синтезира единствено от невроналните митохондрии [17]. Митохондриална дисфункция може да се провокира и при абнормен фолатен метаболизъм [19]. В преобладаващата част от случаите на РАС митохондриалната дисфункция не е свързана с митохондриална болест – последната се доказва в около ¼ от пациентите [15].

Митохондриите при физиологични условия произвеждат аеробно освен енергия, и известно количество свободни кислородни радикали (ROS), имащи функционално значение за клетъчните сигнални пътища и програмираната клетъчна смърт. При митохондриална дисфункция, особено при дефицит на комплексите на дихателните вериги, се стига до свръхпродукция на ROS. Те могат необратимо да увредят ДНК, клетъчни липиди и протеини, както и да активират проинфламаторни пътища. Допълнително излишъкът от ROS може да наруши интегритета между комплексите на електронните транспортни вериги (ETC) и да провокира допълнителна свръхпродукция на ROS, което води до порочен кръг [13]. Срещу свръхпродукцията на ROS има естествени антиоксиданти, които предпазват клетките от вредното въздействие на ROS. Такива протектори са: редуциран глутатион (GSH), глутатион пероксидаза, каталаза, аскорбинова киселина, алфа-токоферол, бета-каротен. В матрикса на митохондриите се съдържат и собствени антиоксидантни ензими, основният интрацелуларен антиоксидант е редуцираният глутатион (GSH). При РАС е налице нарушение в глутатионовия метаболизъм, което се изразява в намалено съотношение редуциран глутатион (GSH)/оксидиран глутатион (GSSG) и нарушено метилиране с намалено съотношение S-adenosylmethionine (SAM)/S-adenosylhomocysteine (SAH) [20].

При децата с РАС се установява дефицит в окислението на мастните киселини (понижено ниво на свободен карнитин в плазмата, увеличение на ацилкарнитини), което е маркер за митохондриална дисфункция [21]. При около 1/5 от пациентите с РАС има повишени нива на късоверижни и дълговерижни ацилкарнитини, при нормални средноверижни [21].

Ефективната, физиологична имунна регулация е възможна само при нормална митохондриална функция [22]. При митохондриална дисфункция се

развива картината на имунна дисрегулация, която може да доведе до хроничен възпалителен процес в ЦНС и в целия организъм [23].

При пациенти с РАС се наблюдават патологични промени в полиненаситените-омега мастни киселини (PUFA). Значението на PUFA за нормалната митохондриална функция се доказва и при други заболявания като инсулт и рак [24]. За правилното функциониране на нервната система основно значение имат ω-3 мастните киселини – особено *docosahexaenoic acid* (DHA) и *eicosapentaenoic acid* (EPA). Те са компоненти на невроналните мембрани и играят роля за клетъчната сигнализация. При пациенти с РАС се установява ниско ниво на ω-3 PUFA и повишено на ω-6 PUFA, както и повишено съотношение ω-6/ω-3 (над 4–6:1). Тези феномени се наблюдават в контекста на невровъзпаление и корелират със симптомите на РАС [25]. Метаболити на PUFA модулират възпалителния отговор в мозъка и вероятно серотониновата и допаминергичната невротрансмисия [26].

Въз основа на казаното по-горе се поражда идеята биомедицинско лечение, и по-конкретно че е възможно подобряване на митохондриалната функция, както и останалите патофизиологични процеси при пациенти с РАС, чрез използване на хранителни добавки. На тази тема са публикувани резултатите от ограничен брой двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания (DBPCT) (табл. 1), като преобладават малки отворени проучвания. Повечето добавки, влияещи върху митохондриалната функция притежават и други свойства – антиоксидантни, противовъзпалителни, влияние върху невронални структури или невротрансмитери. Поради това освен оптимизиране на митохондриалната функция, те биха могли да имат и други не винаги благоприятни ефекти. Редица антиоксиданти също подобряват митохондриалната функция чрез снижаване на оксидативния стрес и чрез други метаболитни пътища. Интерпретацията на резултатите от приложението на суплементи при пациенти с РАС е затруднена, тъй като не се отнасят за еднородни пациенти т.е. такива с вече доказана митохондриална дисфункция.

Табл. 1. Двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания (DBPCT) с хранителни добавки за подобряване на митохондриалната функция, използвани като биомедицинско лечение при разстройства от аутистичния спектър

Проучване	Хранителна добавка	Брой Болни/ Плацебо	Възраст години	Доза	Времетраене в месеци	Клинична оценка/ Оценъчни скали	Лабораторна корелация
D.A. Geier и съавт. 2011 (27)	L-carnitine	30 /11	3-10	50 mg/kg	3	Сигнификантно подобрение CARS, ATEC, CGI.	Корелация с нивото на свободния карнитин.
S.F. Fahmy и съавт. 2013 (28)	L-carnitine l/течен/	30/14		100 mg/kg	6	Сигнификантно подобрение CARS	Корелират с общия и свободен карнитин в плазмата.
K. Bertoglio и съавт. 2010 (56)	чева Methyl B12	30 Placebo и B12	3-8	64.5 µg/kg всеки трети ден	3	Без сигнификантни разлики в поведенческите тестове или в глутатионовия статус при PAC групата.	Сигнификантно нарастване на плазмената концентрация на GSH и GSH/GSSG само клиничните респондери
R.L. Hendren и съавт. 2016 (57)	Methyl B12	57/29	3-7	75 µg/kg всеки трети ден	2	Сигнификантно подобрение в клиничната оценка на аутистичните симптоми. Без подобрение в родителската оценка – SRS.	Подобрение в клетъчния метилационен капацитет и увеличение на плазмения метионин.
M.C. Dolske и съавт. 1993 (54)	Vit C	18/0	6-19	114 mg/kg/ ден	7.5 (2.5 за фаза)	Намаляване тежестта на симптомите.	не
G.P. Amminger и съавт. 2006 (39)	Omega-3	13/0	5-17	840 mg/ден EPA + 700 mg/day DHA	1.5	Без сигнификантно подобрение в ABC	не
K. Yui и съавт. 2012 (40)	Omega-3	13 /0	6-28	120 or 240 mg/ден ARA + 120 или 240 mg/ден DHA	4	Сигнификантно подобрение в ABC, ADI-R, SRS	не
S. Bent и сътр. 2011 (41)	Omega-3	27/ 0	3-8	0.7 g/ден EPA + 0.46 g/ден DHA	3	Без сигнификантно подобрение в ABC, SRS CGI-S	не
S. Bent и сътр. 2014 (42)	Omega-3	57/0	5-8	0.7 g/ден EPA + 0.46 g/ден DHA	3	Сигнификантно подобрение в стереотипиите и субскалите за летаргия на ABC, без сигниф. Разлика в SRS, CGI-I	не

Проучване	Хранителна добавка	Брой Болни/ Плацебо	Възраст години	Доза	Времетраене в месеци	Клинична оценка/ Оценъчни скали	Лабораторна корелация
R.G. Voigt и съавт. 2014 (43)	Omega-3	48/0	3–10	200 mg/ден DHA	6	Без сигнификантно подобрение в CGI-I, ABC, CDI, BASC	не
R.G. Voigt и съавт. 2014 (43)	Omega-3	48/0	3–10	200 mg/ден DHA	6	Без сигнификантно подобрение в CGI-I, ABC, CDI, BASC	не
D. Mankad и съавт. 2015 (44)	Omega-3	37/ 0	2–5	1.5 g/ден EPA + DHA	6	Липсва сигнификантно подобрение в PDDBI, BASC-2, CGI-I, VABS-II, PLS-4	не
S.A. Keim и съавт. 2017 (45)	Omega - 3,6,9	31/15	1,5 – 3,2	706 mg n–3 PUFA(338 mg EPA, 225 mg DHA); 280 mg n–6 PUFA, вкл. 83 mg GLA;306 mg n–9 PUFA	3	Най-голямо подобрение в аутистичните симптоми чрез Brief Infant Toddler Social Emotional Assessment ASD scale.	не
S. Keim и съавт. 2017 (45)	Omega-3,6,9	31/15	1,5 – 3,2	706 mg n–3 PUFA (338 mg EPA, 225 mg DHA); 280mg n–6 PUFA, вкл. 83 mg GLA;306 mg n–9 PUFA	3	Най-голямо подобрение в аутистичните симптоми чрез Brief Infant Toddler Social Emotional Assessment ASD scale.	не
H. Mazahery и съавт. 2017 (37)	Omega 3 и Vit D	111 (19-Vit D, 23-omega 3; 15-комбинирано; 16-placebo	2.5 – 8	vitamin D (2000 IU/ден omega-3, 722 mg DHA	12	Двете субстанции намаляват симптомите на раздразнителност и хиперактивност.	Липсва зависимост между клиничните промени и нивото на 25(OH)D или omega-3 индекса в серум

**При всички проучвания има добра толерантност и без странични ефекти.*

Използвани съкращения: EPA – Ейкозапентаенова киселина; DHA – Докозахексаенова киселина; CARS – Рейтинг скала за оценка на детския аутизъм; ATEC – Autism Treatment Evaluation Checklist – Контролен списък за оценка на лечението при аутизъм; ABC – Autism Behavior Checklist – Контролен списък за аутистично поведение; ADI-R – Autism Diagnostic Interview-Revised; CGI Clinical Global Impression – Клинично цялостно впечатление;CGI-I – Clinical Global Impression-Improvement – Клинично цялостно впечатление за подобрение; CGI-S – Clinical Global Impression-Severity – Клинично цялостно впечатление – тежест; BITSEA – Brief Infant Toddler Social Emotional Assessment ASD – Кратка социална и емоционална оценка у деца в ранна детска възраст с РАС; PDDBI – Pervasive Developmental Disorder Behavior Inventory – Всеобхватен опис на поведението при нарушение в развитието; BASC-2 – Behavior Assessment System for Children – Система за оценка на поведението при деца; VABS-II Vineland Adaptive Behavior Scale – adaptive function – Vineland скала за адаптивно поведение – адаптивна функция; PLS-4 – Preschool Language Scale – Езикова скала за предучилищна възраст; BASC – British Abilities Scale – Британска скала на уменията; SRS – Social Responsiveness Scale – Скала за социално взаимодействие

Хранителни добавки (суплементи), подобряващи митохондриалната функция

L-carnitine и acetyl-L-carnitine са абсолютно необходими за нормалната функция на митохондриите. Чрез ***L-carnitine*** в митохондриите се внасят дълговерижните мастни киселини и се изнасят от тях потенциалните токсични органични киселини. Освен това L-carnitine взаимодейства с компоненти на митохондриалните мембрани (като кардиолипин), което е механизъм за протекция на митохондриите от токсини. При някои пациенти с РАС са установени патологично ниски нива на carnitine, glutaryl carnitine, carnosyl carnitine [21], което е дало основанието при тях да се предпише L-carnitine (кофактор на карнитин ацилтрансферазите) в доза 50 – 100 mg/kg в очакване на терапевтичен ефект [27, 28].

Известни са само две проучвания при пациенти с РАС в дизайн DBPCT за лечение с L-carnitine. В едното D. A. Geier и съавт. (2011) дават 50 mg/kg/ден течен L-carnitine (max 2000 mg) в продължение на 3 месеца при 19 пациенти и сравняват ефекта с 11 плацебо пациенти. Ефектът от лечението е оценяван с Контролен списък за оценка на лечението при аутизъм /Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC)/, Рейтингова скала за оценка на детски аутизъм /Childhood Autism Rating Scale (CARS)/ и Клинично цялостно впечатление /Clinical Global Impressions (CGI)/ скорове. Установено е подобрение във всички симптоми (концентрация, очен контакт, езиково развитие, моторни умения и репетитивно поведение) [27]. Отчита се статистически сигнификантна корелация между увеличаващо се серумно ниво на свободен карнитин и намаляващ скор на ATEC и CARS.

S. Fahmy и съавт. (2013) съобщават за проведено проучване при пациенти с РАС – 16 лекувани 100 mg/kg/ден течен L-carnitine и 14 плацебо пациенти. Авторите не откриват корелация между подобрението и изходните нива на карнитина [28]. Положителният ефект от лечение с L-carnitine според някои автори вероятно е свързан както със стимулиращия му ефект върху ацетилхолиновия синтез, така и с подобрение на митохондриалната функция, доказано чрез понижаване на биомаркерите на оксидативен стрес [29]. В представените проучвания не са използвани обективизиращи митохондриалната функция методи, и от друга страна са изследвани недостатъчно представителна група пациенти, което не позволява да се правят категорични заключения.

Coenzyme Q10 (CoQ10). Отнася се за естествен флавоноид, мастноразтворим кофактор и ключов компонент на електронния транспортен комплекс (ETC) в митохондриите. Чрез CoQ10 се пренасят електрони от complex I и II до complex III на ETC. В този контекст CoQ10, подобно на цитратсинтазата

може да се използва като биомаркер за оценка на активността на ЕТС [30]. Той е мощен антиоксидант с голямо значение за протекцията от оксидация на липидите, протеините и ДНК. Снижаването на нивата на TNF-α, IL-6, C реактивен протеин и NADPH оксидазата под влиянието на CoQ10 доказват и неговите противовъзпалителни свойства [31]. При лечение с CoQ10 се предпочита неговия разтвор поради по-добрата абсорбция и постигане на по-високи нива на плазмена концентрация (3 – 6 пъти по-висока сравнено с прахообразния) [32]. Според A. Gvozdjáková и съавт. (2014) CoQ10 приеман като ubiquinol в доза 100 mg дневно при достигане на плазмена концентрация над 2.5 μmol/l се наблюдава подобряване на симптомите при 24 деца с РАС: комуникацията с родители (в 12%), вербалната комуникация (в 21%), играта с други деца (в 42%), нарушенията на съня (в 34%), хранителната избирателност (в 17%). Проучването е проведено без контролна група и има някои неточности в статистическия анализ [32]. В друго, но рандомизирано плацебо-контролирано проучване CoQ10 е назначаван в доза 2 x 30 mg за 100 дни, но не е проследявана, плазмената концентрация на CoQ10.

Отчита се подобрение в митохондриалната функция и намаление на оксидативния стрес. Сигнификантно клинично подобрение, обаче се открива относно подобрение на съня и промяна в интензитета на гастроинтестиналните нарушения. Не се отчита положителен ефект във вербалната комуникация и качеството на играта с приятели [33].

В литературата не се откриват съобщения за проучвания в дизайн DBPCT върху ефекта на CoQ10 при пациенти с РАС. Този суплемент може да се прилага в комбинация и с други кофактори като алфа-липоева киселина (alfa-lipoic acid) [34]. Coenzyme Q10 в съчетание с креатин монохидрат и липоева киселина подобрява мускулната сила на пациенти с митохондриални болести чрез въздействие върху редица метаболитни пътища имащи отношение с митохондриалната дисфункция [35].

В проучване при 11 деца на възраст 5 – 12 г. с РАС и доказана митохондриална дисфункция е изследвано въздействието на комбинация от L-carnitine, Co Q10 и алфа-липоева киселина (MitoCocktail) след ежедневен прием в продължение на 3 месеца. Установява се сигнификантно подобрение в подскалата за оценка на необичайно поведение от Обща оценъчна скала за РАС (Unusual Behaviour subscale от Autism spectrum rating scale – ASRS) ($p < 0.006$), в подскалата за летаргия (Lethargy subscale) от Контролен списък за аутистично поведение (Autism behavior checklist, ABC) ($p < 0.01$), в подскалата за неподходяща реч (Inappropriate Speech Subscale) от ABC ($p < 0.02$), и в поне един метаболитен маркер. Постигнатият ефект, обаче се изчерпва постепенно в следващите 3 месеца след като лечението е преустановено [36].

Омега-3 са полиненаситени мастни киселини ***(Omega 3 PUFA).*** Приема се, че те подобряват митохондриалната функция и невротрансмитерните дейност и синаптичната пластичност. Същевременно те притежават противовъзпалителни и имуномодулиращи свойства. Всичко това ги прави възможен биомедицински терапевтичен агент за РАС [37]. Прием на ω-3-PUFA при пациенти с РАС намалява нивата на NF-κB, MIP-2, IL-6, IL-17A, TNF-α [38].

Известни са няколко проучвания с дизайн DBPCT при пациенти с РАС третирани с ω-3 PUFA в различни дози до 1,3 – 1,5 g/d. Установява се тенденция за подобрение в езиковото развитие, обучителните умения, намаляване на раздразнителността, но без сигнификантна разлика с пациентите, получаващи плацебо [38,39 – 45]. Според метаанализ на H. Mazahery et al. (2017) ω-3 PUFA, сравнени с плацебо, подобряват социалните взаимоотношения, репетитивното поведение, рестриктивните интереси [38]. В друг метаанализ, включващ 6 проучвания (194 индивида) третирани с ω-3 PUFA, се наблюдава сигнификантно подобрение в хиперактивността, летаргията и стереотипите, но не и при оценка чрез глобалната скала за деца с РАС [46].

В друго проучване с прилагане на ω-3-6-9 (338 mg Ейкозапентаенова киселина (EPA), 225 mg Докозахексаенова киселина (DHA), 83 mg γ-линоленова киселина) за период от 3 месеца при 31 деца, на възраст 18 – 38 месеца се наблюдава подобрение в клиничната симптоматика. Оценката е направена само въз основа на съобщените от родителите данни (BITSEA скала), поради което резултатът не е убедителен. Възможно е включването на γ-линоленова киселина да потенцира ефекта на ω-3 PUFA [45].

В представените проучвания не се съобщава за сериозни странични нежелани реакции при приложението на ω-3 PUFA, поради което, последните, заедно с мултивитамини и минерали са най-широко използвани при пациенти с РАС [47].

Витамини и минерали. При пациенти с РАС поради предполагаемата митохондриална дисфункция може да се очаква компенсаторното увеличаване на митохондриите по брой. В този контекст нарастват нуждите от витамини, респективно от по-голям внос. Нормалната митохондриална ензимна активност изисква участието на витамини от група **B.** Поради това при пациенти с доказана митохондриална дисфункция лечението с високи дози витамини **B** е стандарт. Чрез витамините **B** може да се снижи и ексцитотоксичния праг [20]. Niacin (vitamin **B3**) и riboflavin (vitamin **B2**) са абсолютно необходими за преноса на електрони към ETC, NADH и FADH2. Biotin (vitamin **B7**) е важен кофактор за някои миохондриални ензими, особено за свързаните с метаболизма на мастните киселини. Витамин **C**, Витамин **E** (α−tocopherol), β−каротен могат

да намалят свободните радикали, увреждащи невроналните клетки [48]. Комбинирани формули, съдържащи витамини, минерали, L-карнитин, ω-3 PUFA са широко използвани при пациенти с РАС [47].

При засегнатите от РАС е налице и дефицит на Цинк, което е предпоставка за потенциране на оксидативен стрес и липидна пероксидация в клетъчните мембрани и митохондриите. Цинкът е задължителен компонент на ендогенния антиоксидантен ензим Cu-Zn супероксид дисмутаза [47]. Затова цинкът е съставна част на комбинираните мултивитаминни/минерални формули.

Мултивитаминни/минерални формули според някои RCTs могат да подобрят изблиците на гняв, хиперактивността, съня и гастроинтестиналните симптоми при пациенти с РАС [49-51] (табл. 2).

Табл. 2. Препоръчвани дневни дози на витамини от DA Rossignol, RE Frye (2012)

Витамин	Доза	Витамин	Доза
Thiamine (B1)	50 – 100 mg	Riboflavin (B2)	100 – 400 mg
Niacin (B3)	50 – 100 mg/day	Pyridoxine (B6)	200 mg
Biotine (B7)	5 – 10 mg	Folinic acid (Вит. B9)	400 – 800 μg
Витамин E	200 – 400 IU	Витамин C	100 – 500 mg
Alfa-lipoic acid	50 – 200 mg		

В проучване с дизайн DBPCT на J. B. Adams и съавт. (2011) се съобщава за проведено 3-месечно лечение с мултивитаминни/минерални формули при пациенти с РАС. Използваните от тях формули съдържат над 30 съставки, включващи витамини **B1**, **B2**, **B3**, **B5**, **B6**, **B12**, **C**, **D**, **K**, biotin, methyltetrahydrofolate, N-acetylcysteine, carnitine, CoQ10 [48,49]. При пациентите се наблюдава подобрение в хранителния и метаболитен статус, включващ метилиране, сулфуриране, глутатион, аденозинтрифосфат (ATP), редуциран никотинамид аденин динуклеотид (NADH) и никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH). Отчита се сигнификантно подобрение спрямо плацебо според оценката на родителите – Parental Global Impressions-Revised (PGI-R) /Скала за цялостно впечатление на родителите – ревизирана/ ($p < 0.001$), както и в скоровете за хиперактивност ($p < 0.001$), изблиците на гняв ($p < 0.001$), и рецептивна реч ($p < 0.05$) [51]. Въз основа на регресионен анализ се установява, че степента на подобрение е статистически значимо свързана с изходните нива на биотин и витамин **K**, които се продуцират от полезната чревна флора [51]. Препоръчва се започване с по-ниски дози и постепенно покачване за минимален риск от странични действия при възможно съществено подобрение.

J. Adams и съавт. (2018) съобщават резултати от единично сляпо 12-месечно проучване на последователно използвани суплементни и диетични интервенции при 67 индивиди с РАС на възраст 3 – 58 години и 50 контроли [49]. Лечението започва с мултивитаминна/минерална формула, последвано от ω-3 PUFA, Epsom соли за баня, карнитин, храносмилателни ензими, и безглутенова/безказеинова/безсоева диета. Сравнено с контролите се отчита значимо подобрение в симптомите на РАС и невербалния интелект, както и значимо увеличение в EPA, DHA, карнитин, витамини **A**, **B2**, **B5**, **B6**, **B12**, фолиева киселина, CoQ10, но не във всички витамини. Най-високо оценени терапевтични интервенции от родителите са мултивитамини/минерали и PUFA, следвани от диетата, карнитин, храносмилателните ензими, и Epsom солите за баня. Анализирайки промените в серумните нива, авторите считат, че за в бъдеще трябва да се използват по-високи дози Вит. D и по-добре абсорбираща формула на methylcobalamin [49].

Витамин B7 (***Biotin***). Отнася се за водноразтворим витамин, необходим за клетъчния растеж, за метаболизма на мазнините и аминокиселините. Biotin не е изпитван в DBPCT за РАС, но повечето мултивитаминни формули съдържат biotin. В гръцко проучване се съобщава, че 12/187 (7%) пациенти с РАС имат повишени нива на 3-hydroxyisovaleric acid в урината и на methylcitrate в серума и въпреки липсата на доказан ензимен дефицит, пациентите са лекувани емпирично с biotin 2 × 10 mg за 3 седмици, последвано от 6 месеца 2 × 5 mg, което води до подобрение в CARS при 7/13 пациенти [52]. Положителният ефект вероятно е свързан с подобрение в митохондриалната функция чрез снижаването на свръхпродукцията на ROS в митохондриите, и може да се очаква поради установен дефицит при пациенти с РАС [53]. Бъдещи проучвания трябва да уточнят предикторите за ефикасност на biotin, както и механизмите на действие.

Витамин C, аскорбинова киселина (***Vitamin C*** ascorbic acid) е силен антиоксидант, който неутрализира свободните радикали [54]. Витамин C е мощен регулатор на оксидативния стрес и митохондриалното функциониране. Действа и като невромодулатор на глутаматергични, допаминергични, холинергични и GABA – ергични трансмитери. Витамин C във висока доза (114 mg/kg/d) е използван само в едно DBPCT при пациенти с РАС през миналия век и е отчетена значима редукция в тежестта на аутистичните симптоми ($p < 0.05$). Проучването не е изцяло методологично издържано – липса на първоначален период без Витамин **C**, непредставителен брой пациенти [54]. За съжаление, няма последващи други DBPCT.

Methylcobalamin (Methyl B12). Той е ключов метаболитен кофактор за клетъчните метилиращи реакции и антиоксидантна защита, чрез което се намалява оксидативния стрес и се подобрява митохондриалната функция, поради което се явява възможен терапевтичен агент при РАС. Установява се зависимост между фолат, **B12**, и S-adenosylmethionine /SAM/ за оптималното мозъчно функциониране [55].

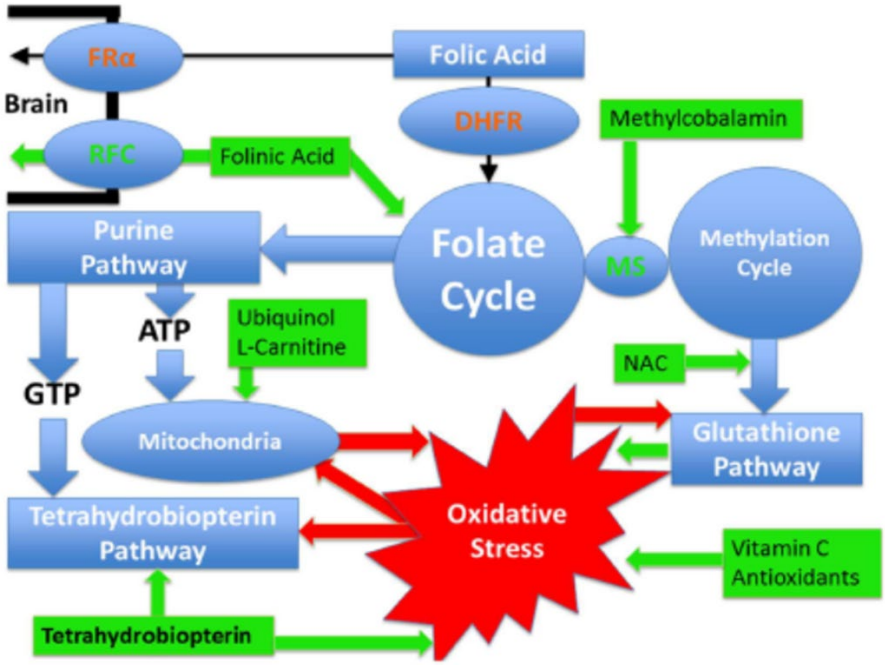
В литературата се съобщават 2 DBPCT проучвания за ефекта на Methyl **B12** при РАС. В първото върху 30 деца с РАС не се установява статистически значимо подобрение в симптомите, оценявани чрез CGI скор, както и в глутатионовия статус [56]. Пациентите с подобрение имат сигнификантно по-висока плазмена концентрация на GSH и отношение GSH/GSSG след лечението [56]. Във второто се установява клинично подобрение (оценявано със скала за Клинично цялостно впечатление за подобрение /Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I))/, при което има статистически значима корелация с увеличаването на метионина и намалението на SAH ($p < 0.001$), [57]. Пациентите с подобрение след третиране с methyl B12 имат сигнификантно по-нисък плазмен метионин, т.е. по-силно нарушен метилационен капацитет и вероятно те са потенциалната група, при която може да се очаква положителен ефект от приложението му [57]. Недостатъци на тези проучвания са относително малкия брой пациенти, включване на деца само с IQ > 50, краткият период и липса на оценка на психиатрична коморбидност.

По-добри резултати биха могли да се получат при съчетание на methyl B12 с фолат, тъй като фолатният метаболизъм е свързан с други важни метаболитни пътища, които са абнормни при част от индивидите с РАС.

Фолиева киселина *(Folic/Folinic Acid).* Ключовата роля на Фолиевата киселина е свързана с тетрахидрофолат медиираните трансметилиращ и транссулфуриращ метаболизъм на метионина, които са в основата на редица важни за нервната система физиологични процеси. Тези метаболитни пътища са взаимосвързани и тяхното нормално функциониране определя нормална митохондриална функция и възможност за намаляване на оксидативния стрес [19]. С някои суплементи като Folic / Folinic Acid може да се въздейства върху нарушените метаболитни пътища и да се подобри митохондриалната функция. В проучване на Delhey и съавт. след регресионен анализ на използвани суплементи (**B** витамини, фолати, антиоксиданти, carnitine) само фолатите подобряват значимо митохондриалната функция – 2,4 пъти увеличение на Complex I, спрямо 0,9 пъти за останалите суплементи и увеличение на Complex IV [58]. Перорален прием на ниска доза фолинова киселина в съчетание с methylcobalamin увеличава глутатионовата продукция и подобрява развитието

при деца с РАС след 3 месечно лечение с 75 μg/kg methylcobalamin (s.c. 2 пъти седмично) and 400 μg folinic acid (2 пъти дневно) [59]. Установява се сигнификантно увеличение в концентрацията на cysteine, cysteinyl glycine и glutathione, но все още остават под нивата на контролите ($p < 0.001$) [59].

На фиг. 1. са представени абнормните метаболитни пътища, които влияят върху оксидативния стрес и митохондриалната функция и могат да служат като таргети за биомедицинско лечение на РАС [60].



Фиг. 1. Метаболитни пътища, влияещи върху оксидативния стрес и митохондриалната функция с възможни суплементи за лечение при РАС (Frye и Rossignol, 2014) [60].

Противоречиви са резултатите от използване на N-acetyl cysteine и Tetrahydrobiopterin, които чрез участие в патофизиологичните метаболитни пътища също могат да намалят оксидативния стрес и оттам да подобрят митохондриалната функция [61-65].

Заключение

Повечето проучвания за използване на хранителните добавки при РАС включват недостатъчно представителен контингент пациенти, поради което направените въз основа на тях заключения не са категорични. Липсват сигурни доказателства, че аутистичната симптоматика се обуславя от съществуващите патофизиологични нарушения: оксидативния стрес, митохондриалната

дисфункция и/или имунната дисрегулация. Необходими са по-нататъшни проучвания за оценка на клиничния ефект на хранителните добавки, върху поведението на пациентите и доколко евентуалния положителен ефект корелира с преодоляване на съществуващи в рамките на РАС метаболитни и биологични нарушения. Също така хранителните добавки е възможно да са ефективни само за определени субпопулации на РАС.

Препоръчително е изборът на биомедицинско лечение да е базиран на установените при съответните пациенти физиологични/метаболитни абнормности и да последва оценка на лечението, както клинично с утвърдени тестове и скали, така и чрез корелация с променените във физиологичните / метаболитни нарушения и биомаркери.

На този етап, базирайки се на съществуващите доказателства в научната литература за ролята на описваните хранителни добавки и липсата на сериозни странични действия, е оправдано индивидуалното изпитване на биомедицинския ефект от суплементи, подобряващи митохондриалната функция. При обективизиране на подобрение – продължаване на тяхното приложение.

Библиография

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
2. Baron-Cohen S, Scott FJ, Allison C, et al. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. Br J Psychiatry 2009;194(6):500-9.
3. Blumberg SJ., Bramlett M, Kogan M, et al. Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011–2012. Natl Health Stat Report 2013.
4. Xu G, Strathearn L, Liu B, et al. Prevalence and Treatment Patterns of Autism Spectrum Disorder in the United States, 2016. JAMA Pediatr 2019; 173(2):153-159.
5. Inui T, Kumagaya S, Myowa-Yamakoshi Mq et al. Neurodevelopmental Hypothesis about the Etiology of Autism Spectrum Disorders. Frontiers in human neuroscience 2017; 11: 354.
6. Gabis LV, Pomeroy J. An etiologic classification of autism spectrum disorders. The Israel Medical Association journal : IMAJ.2014; 16: 295-8.
7. Betancur C; Coleman M. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: role of rare variants; Academic press, Oxford: 2013; pp. 113-144.
8. Bozzi Y, Provenzano G, Casarosa S. Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. Eur J Neurosci 2018; 47: 534-48.
9. Jeste SS, Tuchman R. Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: Two Sides of the Same Coin? J Child Neurol 2015; 30: 1963-71.
10. Srivastava, S.; Sahin, M. Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. J Neurodev Disord 2017; 9: 23.
11. Robert C, Pasquier L, Cohen D, et al. Role of Genetics in the Etiology of Autistic Spectrum Disorder: Towards a Hierarchical Diagnostic Strategy. International Journal of molecular sciences 2017; 18(3):618.
12. van Eeghen AM, Pulsifer MB, Merker VL, et al. Understanding relationships between autism, intelligence, and epilepsy: a cross-disorder approach. Dev Med Child Neurol 2013; 55: 146-153.

13. Dröge W. “Free radicals in the physiological control of cell function,” Physiological Reviews 2002; 82 (1): 47–95.
14. Siddiqui MF, Elwell C, Johnson MH. Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. Autism Open Access 2016; 6(5):1000190.
15. Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry 2012a; 17(3):290–314.
16. Chauhan A, Gu F, Essa MM, et al. Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism. J Neurochem 2011;117:209–20.
17. Friedman SD, Shaw DW, Artru AA, et al. Regional brain chemical alterations in young children with autism spectrum disorder. Neurology 2003;6:100–107.
18. Ipser JC, Syal S, Bentley J, et al. 1H-MRS in autism spectrum disorders: A systematic meta-analysis. Metab Brain Dis 2012;27:275–87.
19. Frye RE, Slattery JC, Quadros EV. Folate metabolism abnormalities in autism: potential biomarkers. Biomark Med 2017;11(8):687-99.
20. James SJ, Cutler P, Melnyk S, et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. Am J Clin Nutr 2004;80(6):1611-7.
21. Lv QQ, You C, Zou XB, Deng HZ. Acyl-carnitine, C5DC, and C26 as potential biomarkers for diagnosis of autism spectrum disorder in children. Psychiatry Res 2018;267:277–80
22. Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. Immunity 2015;42(3):406–17.
23. Zerbo O, Leong A, Barcellos L, et al. Immune mediated conditions in autism spectrum disorders. Brain Behav Immun 2015; 46: 232–36.
24. Yoshino J, Smith GI, Kelly SC, et al. Effect of dietary n-3 PUFA supplementation on the muscle transcriptome in older adults. Physiol Rep 2016;4(11):e12785.
25. Brigandi SA, Shao H, Qian SY, et al. Autistic children exhibit decreased levels of essential Fatty acids in red blood cells. Int J Mol Sci 2015 ;16(5):10061-76.
26. Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC, et al. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early-and late-onset alcoholics. Biol Psychiatry 1998;44:235–242.
27. Geier DA, Kern JK, Davis G, et al. A prospective double-blind, randomized clinical trial of levocarnitine to treat autism spectrum disorders. Med Sci Monit 2011;17(6):PI15–PI23.
28. Fahmy SF, El-Hamamsy M, Zaki O, Badary OA. Effect of L-carnitine on behavioral disorder in autistic children.Value in Health 2013; 16(3): A15.
29. Pastural E, Ritchie S, Lu Y, et al. Novel plasma phospholipid biomarkers of autism: mitochondrial dysfunction as a putative causative mechanism. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2009 ;81(4):253-64.
30. Mousavinejad E, Ghaffari MA, Riahi F, et al. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and decreases antioxidant enzyme activity in children with autism spectrum disorders. Psychiatry Res 2018 ;265:62-9.
31. Fan L, Feng Y, Chen GC, et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacological Research 2017; 119, 128–36.
32. Gvozdjáková A, Kucharská J, Ostatníková D, et al. Ubiquinol improves symptoms in children with autism. Oxid Med Cell Longev 2014;2014:798957.
33. Mousavinejad E, Ghaffari MA, Riahi F, et al. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and decreases antioxidant enzyme activity in children with autism spectrum disorders. Psychiatry Res 2018 ;265:62-9.
34. Rodriguez MC, MacDonald JR, Mahoney DJ, et al. Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders. Muscle Nerve 2007;35(2):235-42.
35. Glover EI, Martin J, Maher A, et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in mitochondrial disorders. Muscle Nerve 2010;42(5):739-48.

36. Legido A, Goldenthal M, Garvin B, et al. Effect of a Combination of Carnitine, Coenzyme Q10 and Alpha-Lipoic Acid (MitoCocktail) on Mitochondrial Function and Neurobehavioral Performance in Children with Autism Spectrum Disorder (P3.313).Neurology 2018; 90 (15 S)
37. Mazahery H, Stonehouse W, Delshad M, et al: Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. Nutrients 2017; 9:pii: E155.
38. Layé S, Nadjar A, Joffre C, Bazinet RP: Antiinflammatory effects of omega-3 fatty acids in the brain: physiological mechanisms and relevance to pharmacology. Pharmacol Rev 2018;70:12–38.
39. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. Biol Psychiatry 2007; 61(4):551–3.
40. Yui K, Koshiba M, Nakamura S, Kobayashi Y. Effects of large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid on social impairment in individuals with autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. J Clin Psychopharmacol 2012; 32(2):200–6.
41. Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Bostrom A, Hendren RL. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2011; 41(5):545–54.
42. Bent S, Hendren RL, Zandi T, et al. Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014; 53(6):658–66.
43. Voigt RG, Mellon MW, Katusic SK, et al. Dietary docosahexaenoic acid supplementation in children with autism. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 58(6):715–22.
44. Mankad D, Dupuis A, Smile S, et al. A randomized, placebo controlled trial of omega- 3 fatty acids in the treatment of young children with autism. Mol Autism 2015; 6(1):18.
45. Keim SA, Gracious B, Boone KM, et al. ω-3 and ω-6 Fatty Acid Supplementation May Reduce Autism Symptoms Based on Parent Report in Preterm Toddlers. The Journal of Nutrition 2018; 148(2): 227–35.
46. Cheng YS, Tseng PT, Chen YW, et al. Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. Neuropsychiatr Dis Treat 2017; 4;13:2531-43.
47. Li YJ, Ou JJ, Li YM, Xiang DX. Dietary Supplement for Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder: Where Are We Now and Where Should We Go? Front Psychiatry 2017;8:155.
48. Mahmood LA, Al Saadi R, Matthews L. Dietary and antioxidant therapy for autistic children: Does it really work?. Arch Med Health Sci 2018;6:73-80
49. Adams J, Audhya T, Geis E, et al. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder - A Randomized, Controlled 12-Month Trial. Nutrients 2018;10(3): 369.
50. Frye R, Rossignol D. Treatments for mitochondrial dysfunction associated with autism spectrum disorders. Journal of Pediatric Biochemistry 2012; 2 (4):241-9.
51. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. BMC Pediatrics 2011; 11:111.
52. Spilioti M, Evangeliou AE, Tramma D, et al. 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.
53. Sghaier R, Zarrouk A, Nury T, et al. Biotin attenuation of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, lipid metabolism alteration and 7β-hydroxycholesterol- induced cell death in 158N murine oligodendrocytes. Free Radic Res 2019;53(5):535-61.
54. Dolske MC, Spollen J, McKay S, et al. A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1993;17(5):765-74.
55. Bottiglieri T. Folate, vitamin B_{12}, and S-adenosylmethionine. Psychiatr Clin North Am 2013;36(1):1-13.

56. Bertoglio K, Jill James S, Deprey L, et al. Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism. J Altern Complement Med 2010;16(5):555-60.
57. Hendren RL, James SJ, Widjaja F, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Methyl B12 for Children with Autism. J Child Adolesc Psychopharmacol 2016;26(9):774-83.
58. Delhey LM, Nur Kilinc E, Yin L, et al. The Effect of Mitochondrial Supplements on Mitochondrial Activity in Children with Autism Spectrum Disorder. J Clin Med. 2017;6(2):18.
59. James SJ, Melnyk S, Fuchs G, et al. Efficacy of methylcobalamin and folinic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. Am J Clin Nutr 2009;89(1):425-30.
60. Frye RE, Rossignol DA. Treatments for biomedical abnormalities associated with autism spectrum disorder. Front Pediatr. 2014;2:66.
61. Danfors T, von Knorring AL, Hartvig P, et al. Tetrahydrobiopterin in the treatment of children with autistic disorder: a double-blind placebo-controlled crossover study. J Clin Psychopharmacol 2005;25:485–9.
62. Klaiman C, Huffman L, Masaki L, Elliott GR. Tetrahydrobiopterin as a treatment for autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled trial. J Child Adolesc Psychopharmacol 2013;23(5):320-8.
63. Hardan AY, Fung LK, Libove RA, et al. A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. Biol Psychiatry 2012;71(11):956–61.
64. Dean OM, Gray KM, Villagonzalo KA, et al. A randomised, double blind, placebo- controlled trial of a fixed dose of N-acetyl cysteine in children with autistic disorder. Aust N Z J Psychiatry 2017;51(3):241-9.
65. Ghanizadeh A, Moghimi-Sarani E. A randomized double blind placebo controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. BMC Psychiatry 2013;13:196.

Новите антиепилептични лекарства в терапията на детските епилепсии

Венета Божинова-Чамова

Епилепсията е социалнозначимо заболяване, което засяга 20–70/100 000 души популация. В детската възраст честота е значително по-висока – (120–249/100 000), а само за кърмаческата възраст (150/100 000). В 50 – 60% от случаите епилепсиите се изявяват преди 16-годишна възраст.

Епилептични синдроми

При децата са дефинирани разнообразни електроклинични синдроми, изявяващи се в различни възрастови групи [11] (табл. 1).

Високата честота на епилепсиите в ранната детска се обяснява със склонността към генерализация на възбудата между 3-месечна и 3-годишна възраст, както и от наличието на органични мозъчни пре- и перинатални увреди (малформации, енцефалити, постисхемични) и генетични причини (каналопатии), т.е. налице е изразена склонност към епилептогенеза. В тази възраст ***епилептичните енцефалопатии*** (синдромите на West, Lennox-Gastaut, Dravet и енцефалопатия с електричен статус по време на бавновълнов сън – ESES), при които епилептични разряди водят до допълнителни функционални и структурни мозъчни увреждания, съставляват около 40% от случаите.

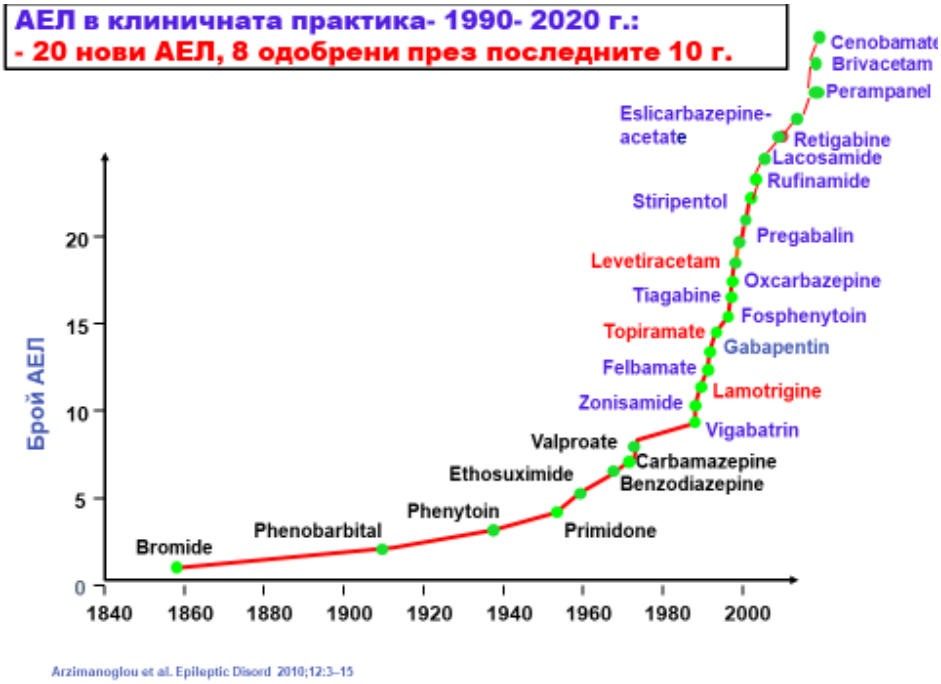
Детските фокални епилепсии съставляват около 59% от епилепсиите в детската възраст – основно *идиопатични* (генетични) фокални епилепсии (Роландова епилепсия, окципитални епилепсии тип Panayotopoulos и тип Gastaut), както и редки фокални епилепсии при изяснен генетичен дефект (автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия – ADNFLE; автозомно-доминантна парциална епилепсия със слухови халюцинации – ADPEAF; фамилна окципито-темпорална епилепсия). *Симптоматични* фокални епилепсии при децата се изявяват при *хипокампална склероза, тумори* (глиоми, DNET, ганглиоглиоми, олигодендроглиоми), *малформации на коровото развитие* (фокални корови дисплазии, хемимегаленцефалия, малформации на коровото развитие с невуси, шизенцефалия, лисенцефалии, хетеротопии, хамартоми) *мозъчно-съдови малформации* (кавернозни ангиоми, артерио-венозни малформации, синдром на Sturge-Weber), *съдови* (при хипоксично-исхемични увреди, инсулти), *травми, имунни* (при автоимунни енцефалити, васкулити) *и инфекциозна* (след менингити, енцефалити, абсцеси) [8, 11].

Табл. 1. Електроклинични синдроми в детска възраст

Възрастов период	Клинична форма	Съкращение
Новородени	Бенигнени неонатални фамилни пристъпи	BFNS
	Ранна миоклонична енцефалопатия	EME
	Синдром на Ohtahara	-
Ранна детска възраст	Мигриращи фокални пристъпи в кърмаческа възраст	-
	Синдром на West	-
	Миоклонични епилепсии в кърмаческа възраст	MEI
	Бенигнени инфантилни пристъпи	-
	Синдром на Dravet (тежка миоклонична епилепсия в кърмаческа възраст)	SMEI
	Миоклонични енцефалопатии при непрогресиращи заболявания	-
Детска възраст	Фебрилни гърчове плюс	FS+
	Бенигнена окципитална епилепсия с ранно начало (Синдром на Panayotopulos)	-
	Бенигнена окципитална епилепсия с късно начало (тип Gastaut)	-
	Бенигнена епилепсия с центротемпорални острия (Роландова)	BECTS
	Автозомно-доминантна нощна фронтално-дялова епилепсия	ADNFLE
	Детска абсансна епилепсия	-
	Епилепсия с миоклонично-атонични пристъпи (Миоклонично-астатична епилепсия)	-
	Епилепсия с миоклонични абсанси	-
	Синдром на Lennox-Gastaut	LGS
	Епилептична енцефалопатия с продължителни комплекси острие-бавна вълна по време на сън, включително синдром на Landau-Kleffner (LKS)	CSWS
Юношеска възраст и възрастни	Ювенилна абсансна епилепсия	-
	Ювенилна миоклонична епилепсия	ЮМЕ
	Епилепсия с генерализирани тонично-клонични припадъци	ГТКП
	Прогресивни миоклонични епилепсии	-
	Автозомно-доминантна парциална епилепсия със слухови прояви	
	Други фамилни темпоралнодялови епилепсии	
Възрастово несвързани	Фамилна фокална епилепсия с вариабилни фокуси (детство / възрастни)	
	Рефлексни епилепсии	
Различни	Мезиална темпоралнодялова епилепсия с хипокампална склероза	
	Синдром на Rasmussen	
	Геластични пристъпи при хипокампални хамартоми	

Нови антиепилептични медикаменти

Своевременната диагноза и лечение на епилепсиите при децата с адекватни за вида им антиепилептични лекарствени средства (АЕЛ), като монотерапия или рационална политерапия, е необходимо и има важно прогностично значение. Фармакотерапията на епилепсиите се основава на медицина, базирана на доказателствата, т.е. на резултати от двойно-слепи плацебо контролирани изследвания, рандомизирани контролирани изследвания, отворени проучвани и мета-анализи с различно ниво на доказателственост според оценките на ILAE [29], експертни мнения и препоръки, консенсуси включително и Националния консенсус за лечение на епилепсията в България, 2020 [8]. Т.нар. *„нови“* АЕЛ са регистрираните след 1990 г. (**Фигура 1**).



Фиг. 1. Антиепилептични лекарства – класически и „нови“.

Индикации за новите антиепилептични медикаменти

Широкоспектърни, подходящи за генерализирани и фокални епилепсии са **topiramate** (TPM), **lamotrigine** (LTG), **levetiracetam** (LEV), както и нерегистрираните в България**zonisamide** (ZNS) и **clobazam.**

От тях с индикации за *абсанси* е LTG, за *миоклонични пристъпи* са LTG, TPM и LEV, за генерализирани фокални тонично-клонични припадъци *(ГТКП)* са LTG, TPM, LEV и **oxcarbazepine** (OXC).

С индикация за *фокални епилепсии* са oxcarbazepine (OXC), gabapentin (GBP), pregabalin (PGB), tiagabine (TGB), retigabine (RTG), eslicarbazepine (ESC), lacosamide (LCM), brivaracetam (BRV), perampanel и cenobamat.

За *епилептични енцефалопатии* са индицирани нерегистрираните в България **vigabatrin** за синдром на West, **felbamate** за синдром на Lennox-Gastaut, **clobazam, rufinamide** за синдром на Lennox-Gastaut, **stiripentol** за синдром на Dravet, **clobazam** за синдром на Lennox-Gastaut, **canabidiol** за синдром на Lennox-Gastaut и Dravet, **fenfluramine** за синдром на Dravet.

Ефективност при моно- и политерапия и според механизъм на действие, вид пристъпи и епилептичен синдром

Регистрираните АЕЛ с индикации за различни възрасти като монотерапия и политерапия, както и изборът им в детската възраст за лечение на епилепсиите/епилептичните синдроми като I, II монотерапия, допълваща терапия и дозирането им са представени в актуалния Национален консенсус за лечение на епилепсиите от 2020 г. [8] (Табл. 2, 3, 4) и оценката на съвременното медикаменозно лечение на епилепсиите [6]. При избора на АЕЛ се съобразява вида на епилепсията/синдрома и възможното влошаване на епилептичните пристъпи от някои АЕЛ. Например – CBZ, OXC, GBP и др. могат да влошат генерализираните, абсансни и миоклонични епилепсии и роландовата епилепсия (**таблица 5**) [6, 8, 29]. При сравняване на ефективността на класическия CBZ с новите АЕЛ, като GBP, LTG, TPM и за фокални епилепсии, както и на класическия **валпроат** в сравнение с новите АЕЛ LTG и TPM за лечение на генерализирани епилепсии се установява подобна ефективност [41], но те са с различен механизъм на действие и с по-добра поносимост.

Монотерапията с адекватен за вида на епилепсията АЕМ е ефективна при около 61% от новооткритите болни [38]. Предимствата ѝ са ниска токсичност, добра поносимост, липса на лекарствени взаимодействия, минимизирани когнитивни нарушения и други нежелани реакции. Според данните на *ILAE, 2013* [29] от анализ на базирани на доказателства клинични проучвания и метаанализи за ефективни като *начална монотерапия за деца с новооткрита или нелекувана фокална епилепсия* са OXC (Ниво A), CBZ, PB, PHT, VPA, TPM, VGB са вероятно ефективни (ниво C), **Clobazam,** CLZ, LTG и ZNS са потенциално ефективни (ниво D).

При *деца с бенигнена детска епилепсия с центротемпорални спайкове (BECTS, Роландова)* CBZ и VPA са вероятно ефективни (ниво C), LEV, GBP, OXC, STM са потенциално ефективни (ниво D). При *деца с ГТКП* CBZ, PB, PHT, TPM и VPA са вероятно ефективни (ниво C) и OXC е потенциално

ефективен (ниво D); CBZ и PHT могат да влошат ГТКП [29].

При *деца с новооткрити абсанси* ESM и VPA са сигурно ефективни (ниво A) и LTG е вероятно ефективен (ниво C); GBP е неефективен (ниво F). *Абсансите се влошават от CBZ, OXC, PB, PHT, TGB, VGB*; При *ЮМЕ*VPA, TPM са възможно ефективни (ниво D).

Клас IV данни показват, че CBZ, GBP, OXC, PHT, TGB, VGB могат да предизвикат или агравират абсансите, миоклоничните пристъпи и понякога генерализираните тонично-клонични пристъпи (ниво F) [8, 29].

При неуспех от монотерапия с две АЕЛ при чести, тежки фокални или полиморфни пристъпи, специфични синдроми и епилептични енцефалопатии, напр. темпоралнодялова епилепсия при мезиотемпорална склероза, тежката миоклонична епилепсия (SMEI, синдром на Dravet), синдром на West, синдром на Lennox-Gastaut се преминава към **рационална политерапия** при около 40% от болните. Използват лекарства с различен механизъм на действие, като се предпочитат комбинации със синергизъм (табл. 2, 3).

Някои АЕЛ (lamotrigine, topiramate, valproic acid, zonisamide и др.) имат множествени механизми на действие, други (phenytoin, carbamazepine, ethosuximide и др.) – един основен механизъм на действие. Според механизма на действие се разграничават следните АЕМ

Табл. 2. Групи антиепилептични лекарствени средства според механизма на действие

Механизма на действие	Антиепилептични лекарствени средства
Блокери на репетитивната активация на натриевите канали	phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, lamotrigine, topiramat, zonisamide,rufinamide, cenobamate.
Засилващи бавната инактивация на натриевите канали	lacosamide
Усилване на инхибиторния ефектна GABA (γ-aminobutyric acid, γ-аминомаслена киселина) чрез повлияване на някои GABA рецептори Повишаване на пресинаптичната GABA	Henobarbital, бензодиазепини, stiripentol, tiagabine, pregabalin, clobazam, cenobamate, felbamat, Zonisamide
Модулатори на невротрансмисия на Glutamate	Topiramate (AMPA рецептори), levetiracetam (AMPA рецептори), tiagabine (NMDA рецептори) zonisamide
Блокери на Т-калциевите канали	Ethosuximide, valproate, zonisamide
Блокери на L-калциевите канали	Lamotrigine, topiramate, valproate, gabapentin, pregabalin
Блокери на необичайни места – свързване с мозъчните синаптовезикулни протеии в ЦНС (SV2A) и повлияване на екзоцитозата на невротрансмитерите и други механизми	Levetiracetam и brivaracetam
Инхибитори на карбоанхидразата	Topiramate, zonisamide

В детската възраст като монотерапия или политерапия се предпочитат широкоспектърни АЕЛ (валпроат, леветирацетам, ламотрижин, топирамат), тъй като са ефективни при генерализираните и фокални епилепсии и синдроми, вкл. с терапевтична резистентност поради: 1. Риск при прием на PHT, CBZ, OXC, VGB, PGB от влошаване на абсансите и/или индуциране на миоклонии при идиопатичните генерализирани епилепсии в детско-юношеската възраст. 2. Риск от влошаване при честите детски идиопатични фокални епилепсии с поява на абсанси и/или миоклонии; 3. Наличието на полиморфни епилептични пристъпи с необходимост от широкоспектърно лечение при честите епилептични енцефалопатии с синдроми като синдрома на West, Lennox-Gastaut, Dravet, енцефалопатия с ESES.

Таблица 3. Избор на антиеплептични лекарствени средства в детската възраст при епилепсиите/ епилептичните синдроми – I, II монотерапия, допълваща терапия [8]

Епилепсия/синдром	**I монотерапия**	**Алтернативна моно-/допълваща терапия**	**Възможна моно-/допълваща терапия**
Синдром на West	ACTH	VPA	Бензодиазепини, TPM
SMEI (с-м на Dravet)	VPA, TPM	Бензодиазепини, VPA	LEV, Stiripentol*
Синдром на Lennox-Gastaut	VPA, VPA + LTG	LTG, TPM	Бензодиазепини, CBZ, GBP, LEV, Rufinamide* над 4 г.
Епилептична енцефалопатия с CSWS или Електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES)	VPA, ESM	Бензодиазепини, кортикостероиди	LEV
Идиопатична генерализирана епилепсия (ИГЕ) с абсанси	VPA	LTG, ESM	Бензодиазепини
ИГЕ с миоклонус с или без ГТКП	VPA	LTG, ESM	Бензодиазепини, LEV, PB TPM
ИГЕ с миоклонуси ГТКП	VPA	LTG, TPM	Бензодиазепини, LEV, PB
ИГЕ с ГТКП	VPA	LTG, TPM	LEV, PB, Бензодиазепини,
Фокална	CBZ, OXC, VPA	LTG, TPM, GBP	LEV, PB, LCM-над 4 г., BRV над 4 г., ESL над 6 г.
Некласифицируеми	VPA	TPM	LTG, LEV
Неонатални гърчове	PB		

** **Rufinamide** за лечение на синдром на Lennox-Gastaut по Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ и чл. 16, ал. 4 от Наредба № 10 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти*

** **Stiripentol** за лечение на синдром на Dravet по Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ чл. 16, ал. 4 от Наредба № 10 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти*

Таблица 4. Видове регистрирани антиеплептични лекарствени средства и индикации през 2021 г. в България

АЕЛ	Монотерапия	Допълваща терапия
Valproate (VPA) (10 – 50 мг/кг)	Абсанси, ГТКП, фокални, вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ВГТКП)	Абсанси, ГТКП, фокални, ВГТКП
Carbamazepin (CBZ) (10 – 20 мг/кг)	Фокални, ВГТКП	ГТКП, фокални, ВГТКП
Oxcarbazepin (OXC) (30 – 46 мг/кг)	Над 6 г. фокални и ВГТКП	Над 6 г. фокални и ВГТКП
Ethosuximid (ESM) (15 – 30 мг/кг)	Абсанси	
Phenytoin (PHT) (3 – 8 мг/кг)	ГТКП, фокални, ВГТКП	ГТКП, фокални, ВГТКП
Lamotrigine (LTG) (3 – 10 мг/кг)	Абсанси – начална терапия 2 – 12 г. – монотерапия на ИГЕ, фокални пристъпи, LGS	Над 2 г. – допълваща терапия на ИГЕ, фокални пристъпи, синдром на Lennox-Gastaut
Topiramat (TPM) (3 – 9 mg/kg)	Над 2 г. – генерализирана и фокална епилепсия	Над 2 г. – генерализирана и фокална епилепсия, синдром на Lennox-Gastaut
Levetiracetam (LEV) (40 – 60 мг/кг)	Над 16 г. начална фокални пристъпи	Над 1 месец – фокални и ВГТКП; над 12 г. – миоклонични пристъпи при ювенилна миоклонична епилепсия и ГТКП
Brivaracetam (BRV) (1 – 4 mg/kg)		Над 4 г. за допълваща терапия при фокални и ВГТКП
Gabapentin (GBP) (40 mg/kg)	Над 12 г. фокални пристъпи	Над 6 г. допълваща терапия при фокални пристъпи
Pregabalin (PGB)	-	Над 18 г. допълваща терапия при фокални пристъпи и ВГТКП
Lacosamid (LCM) (8 – 10 mg/kg)	На и над 4 г. – монотерапия при фокални пристъпи	Над 4 г. за допълваща терапия при фокални пристъпи
Tiagabin (TGB) (0,1 – 1 mg/kg)	-	Над 12 г. допълваща терапия при фокални пристъпи
Eslicarbazepin (ESL) (10 – 30 mg/kg)	Над 18 г. Фокални и ВГТКП	Над 6 г. допълваща терапия при фокални и ВГТКП

Таблица 5. Видове антиеплептични лекарствени средства с индикации за детска възраст, нерегистрирани в България

АЕЛ	Монотерапия	Допълваща терапия
Vigabatrin (VGB) от 4 mg/kg титриране до 100 – 150 mg/kg	**Синдром на West**	**Синдром на West**
Rufinamide* – 45 mg/kg	-	**Синдром на Lennox-Gastaut** ≥ 4 години, възможно при епилептични спазми, миоклонично-астатична епилепсия
Stiripentol*(STP**)** – 50 – 100 мг/кг	-	**Синдром на Dravet (SMEI)** ≥ 3 години **Резистентни фокални пристъпи, епилептичен статус**
Sulthiam от 3 mg/kg, титриране до 5 – 10 mg/kg	-	**Роландова епилепсия след неуспех от други АЕЛ; фокални пристъпи и ВГТКП, синдром на Rett, епилептични енцефалопатии**
Clobazam 0.4 – 1 mg/kg	-	**Синдром на Lennox-Gastaut** ≥ 2 години **Фокални и генерализирани пристъпи с терапевтична резистентност**
Zonisamide (ZNZ) ≥ 6 години и юноши ≥ 50 kg в доза 1 mg/kg титриране до 8 – 12 мг/кг	-	**Фокални и ВГТКП** ≥ 6 години **ИГЕ с ГТКП, ЮМЕ; Синдром на West, Lennox-Gastaut, миоклонично-астатична епилепсия**
Felbamat от 15 mg/kg титриране до 30 – 60 mg/kg до 12 г.	-	**Синдром на West, Lennox-Gastaut, West, Landau-Kleffner, ЮМЕ,** но при неуспех от други АЕЛ поради сериозни нежелани лекарствени реакции (чернодробни увреди, апластична анемия).
Canabidiol 5 mg/kg/дневно, титриране до 20 mg/kg	-	**Синдром на Lennox-Gastaut syndrome и синдром на Dravet**, в комбинация с clobazam за пациенти ≥ 2 години.
Fenfluramin	-	**Синдром на Dravet**

Таблица 6. Възможно влошаване на епилептичните синдроми от антиеплептични лекарствени средства [8]

АЕЛ	Синдром	Възможно влошаване
Carbamazepine	• Абсансна епилепсия • Ювенилна миоклонична епилепсия • Прогресивна миоклонична епилепсия • Роландова епилепсия • Детска окципитална епилепсия • Симптоматични генерализирани епилепсии • Синдром на Angelman • Синдром на Landau-Kleffner	• Абсанси, миоклонии • Миоклонични пристъпи • Миоклонус • CSWS • ГТКП – рядко • Фокални пристъпи – рядко • Тонични пристъпи • Атонични пристъпи
Oxcarbazepine	• Абсансна епилепсия • Ювенилна миоклонична епилепсия • Роландова епилепсия	• Абсанси • Миоклонии • Фокални пристъпи

АЕЛ	Синдром	Възможно влошаване
Phenytoin	• Абсансна епилепсия • Прогресивна миоклонична епилепсия • Ювенилна миоклонична епилепсия • Синдром на Landau-Kleffner	• Абсанси • Церебеларен синдром • Миоклонични пристъпи • Фокални пристъпи – рядко • ГТКП
Phenobarbital	• Абсансна епилепсия • Роландова епилепсия • Синдром на Lennox-Gastaut	• Абсанси (при високи дози) • Миоклонични пристъпи
Valproate (рядко)	• Абсансна епилепсия • Единични случаи при епилепсия с миоклонус и криптогенна фокална епилепсия	• Абсанси • Миоклонични пристъпи • Фокални • ГТКП
Ethosuximide	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус • Епилепсия с ГТКП	• Абсанси • Миоклонични пристъпи • ГТКП
Бензодиазепини	• Синдром на Lennox-Gastaut	• Тонични пристъпи • Абсанси • Миоклонични пристъпи
Vigabatrin	• Абсансна епилепсия • Епилепсии с миоклонус • Синдром на Lennox-Gastaut	• Абсанси • Миоклонус • Фокални пристъпи • Тонични пристъпи
Gabapentin	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус • Синдром на Lennox-Gastaut	• Абсанси • Миоклонус
Lamotrigine	• Ранна детска тежка миоклонична епилепсия (SMEI) • Ювенилна миоклонична епилепсия • Роландова епилепсия	• При високи дози • Миоклонични пристъпи
Rufinamide	• Синдром на Lennox-Gastaut	• Атонични пристъпи
Topiramate	• Абсансна епилепсия	• Абсанси
Tiagabine	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус	• Абсанси • Миоклонични пристъпи • Фокални • ГТКП
Levetiracetam	• Ювенилна миоклонична епилепсия • Абсансна епилепсия • Синдром на Lennox-Gastaut • Синдром на Dravet	• Абсанси • Миоклонични пристъпи • Фокални • ГТКП
Pregabalin	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус	• Абсанси • Миоклонични пристъпи
Lacosamide	• Синдром на Lennox-Gastaut	• Атипични абсанси • ГТКП

За допълваща терапия в детска възраст са регистрирани следните нови АЕЛ:

• при **генерализирани** и **фокални пристъпи:** LTG, TPM и LEVи нерегистрирани в България Zonizamide (ZNZ) и Clobazam;

• при **фокални и вторично-генерализирани пристъпи:** GBP (над 6 г.), OXC, LCM (над 4 г.); BRV (над 4 г.); ESL (над 6 г.); TGB (над 12 г., при които други подходящи лекарствени комбинации са се оказали незадоволителни или не са поносими); нерегистрирани в България Zonizamide и Clobazam;

• при **синдром на West** – TPM, нерегистрираните в България Virabatrin (VGB), ZNZ, felbamat;

• при **синдром на Lennox-Gastaut** – LTG, TPM, нерегистрираните в България rufinamide*, clobazam, zonizamide, felbamat;

• при **синдром на Dravet** – LTG, TPM, LEV и нерегистрираните в България Stiripentol*(STP), Clobazam, Canabidiol.

Характеристики на новите антиепилептични медикаменти

LTG, TPM и LEV са показани при фокални, генерализирани епилепсии и епилептични енцефалопатии.

Lamotrigine (Ламотрижин, LTG). Блокира волтажно зависимите натриеви и калциеви канали, увеличава GABA ергичната медиация, намалява освобождаването на глутамат. Показан е за монотерапия на деца над 2-годишна възраст, юноши и възрастни и за допълваща терапия при фокални или генерализирани припадъци, включително тонично-клонични и свързани със синдрома на Lennox-Gastaut, както и за монотерапия на типични абсанси.

Клиничната ефективност на Ламотрижин в детската възраст е доказана в двойно-сляпо плацебо-контролирано изследване за лечение на генерализирани епилепсии, абсанси, фокални епилептични пристъпи и синдром на Lennox-Gastaut [44]. При деца и юноши с резистентни пристъпи Ламотрижин подобрява контрола на пристъпите между 29 и 90%, с ≥ 50% и намалява честотата на пристъпите ≥ 3 месеца. Ламотрижине ефективен при генерализираните пристъпи, особено при абсансите и пристъпите при синдрома на Lennox-Gastaut. В плацебо-контролирано изследване при деца и млади хора (между 3 и 25 г.) със синдром на Lennox-Gastaut 16 седмици след добавяне на LTG при 33% се наблюдава редукция ≥ 50% сравнено с 16% при плацебо (p = 0.01). Ламотрижинима добър ефект върху когницията и поведението. При деца се дозира чрез бавно титриране от 0.15 мг/кг при лечение с валпроат до 1 – 5 мг/кг; при комбинация с ензимни индуктори – от 0.3 мг/кг до 5 – 15 мг/кг; при монотерапия

и без ензимни индуктори – от 0.3 мг/кг до 8 мг/кг. Нежелана лекарствена реакция (НЛР) е макулопапулозния обрив, наличен при 16% от децата < 16 г., често в комбинация с валпроат. Предимство е липсата на ефект върху когнитивните функции в детската възраст [7].

Topiramat (Топирамат, TPM). Отнася се за широкоспектърно АЕЛ с множество механизми на действие – блокира волтажно-зависимите натриевите канали, глутамат-ергичните рецептори (AMPA), модулира L-тип Ca^{2+} канали, усилва GABA-ергичната инхибиция и други. Показания за лечение на епилепсията са: *монотерапия* при възрастни, юноши и деца над 6 годишна възраст с фокални пристъпи с или без вторично-генерализирани припадъци и първично генерализирани тонично-клонични припадъци; *допълваща терапия* при деца над 2-годишна възраст, юноши и възрастни с фокални пристъпи с или без вторична генерализация или първично-генерализирани тонично-клонични припадъци, както и за лечение на припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut. Ефективността на TPM при деца е доказана в двойно сляпо плацебо-контролирано изследване при фокални епилептични пристъпи със средна редукция на пристъпите със 33% в сравнение с плацебо [27] и при генерализирани епилепсии с 57% [13], вкл. при ювенилна миоклонична епилепсия [14] и при синдром на Lennox-Gastaut [31, 33, 51], както при последващо дълготрайно проследяване [34]. Подходящ е за лечение на детските епилептични енцефалопатии, характеризиращи се със съчетание от различен тип епилептични пристъпи като синдром на Lennox-Gastaut, на West и на Dravet (SMEI) [4, 46]. Съгласно резултатите от наше проучване при 55 деца с епилептични енцефалопатии, на лечението с TPM отговарят 40 (72,7%) деца. За периода на наблюдение с преустановени епилептични пристъпи са 12 деца (21,8%), с редукция на пристъпите над 50% – 28 (50,1%) деца, без ефект са 15 (27,3%) деца [4]. В ретроспективно отворено проучване при 277 деца от 8- до 16-годишна възраст с терапевтично резистентна епилепсия, без пристъпи са 4%, 20% са с над 50% редукция на пристъпите, с оценка на добър ефект при генерализираните епилепсии, симптоматичен синдром на West, синдром на Lennox-Gastaut и синдром на Dravet [34]. Основните НЛР от TPM в детската възраст са отслабване на телесно тегло при 10% и ефект върху когнитивните функции, който зависи от дозата: паметови нарушения има при 5%;нарушения в концентрацията на вниманието има при 8 – 10%. Негативни промени на когницията и поведението са по-чести, ако е имало такива нарушения и преди лечението с TPM. Съобщени са редки случаи на метаболитна ацидоза поради блокиране на карбоанхидразата [34].

Levetiracetam (Леветирацетам, LEV) е широкоспектърен антиконвулсант, който главно чрез свързване със SV 2A протеин в ЦНС модулира освобождаването на невротрансмитери чрез свързване в ЦНС със SV 2A протеин, както и с други механизми (модулиране на глутаматните рецептори, главно AMPA).Показанията за прилагане са: 1. *Монотерапия* при възрастни и юноши ≥ 16 г. с новодиагностицирана епилепсия с фокални пристъпи с или без вторична генерализация; 2. *Допълващо лечение* при възрастни, юноши, деца и новородени ≥ 1 месец с фокални пристъпи с или без вторична генерализация; *Миоклонични пристъпи* при възрастни и юноши ≥ 12 г. с ювенилна миоклонична епилепсия; първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши ≥ 12 г. с идиопатична генерализирана епилепсия. В двойно слепи плацебо-контролирани изследвания при деца между 2 е 12 г., лекувани с LEV се установява статистически значим ефект с над 50% редукция на пристъпите в 45% от случаите в сравнение с 20% плацебо, както и пълно овладяване на пристъпите при 7%, като ефектът превъзхожда TPM, OXC, LTG и GBP [28]; Ефективността на LEV при деца е установена в плацебо-контролирани изследвания [28] и редица постмарткетингови наблюдения [3].

Като *допълваща терапия при фокални епилепсии е установена ефективност на* LEV *при деца ≥ 1-месечна възраст*, доказано в мултицентрово двойно сляпо, рандомизирано плацебо-контролирано изследване [49]. От 116 пациента (60 с LEV и 56 с плацебо, вкл. с видео ЕЕГ мониториране за 48 часа средният % на дневната редукция на пристъпите е 43.6% за LEV при добра поносимост (странични реакции при 55.0% от лекуваните с LEV и 44.6% с плацебо) – сомнолентност (13.3% при LEV и 1.8% плацебо) и възбудимост (11.7% за LEV, 0% плацебо). В двойно сляпо плацебо-контролирано изследване е доказана ефективност на LEV като допълваща терапия при *идиопатична генерализирана епилепсия с ГТКП* (n = 164) [10], *вкл. при идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонични пристъпи.* Редица постмаркетингови проучвания също доказват ефективност на LEV като монотерапия при *ювенилна миоклонична епилепсия* [58]. Установена е ефективност на LEV при *синдром на Dravet*с SCN1A мутация с редукция на ГТКП с 64,2% и на миоклоничните и фокалнините пристъпи с 60% [53].

Levetiracetam е ефективен при *електричен статус по време на сън (CSWS/ESES)* с подобрение в епилептичния синдром, когницията, поведението и ЕЕГ при пациенти с атипична Роландова епилепсия с временна ремисия при 61% от 20 деца [1, 2], при ESES със симптоматична етиология при 33% от 15 деца [1, 2]. В няколко проучвания е установен ефект при терапевтично резистентни епилептични синдроми – при синдром на West, Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner, миоклонично-астатична епилепсия.

При изследванията на LEV *при деца за безопасност и поносимост* като допълваща терапия при деца 4 – 16 г.; до 60 mg/kg LEV (n = 198) [28] са отчетени странични реакции свързани с поведенчески реакции и възбудимост [40].

От новите АЕЛ, индицирани за лечение на фокални епилепсии и синдроми в детската възраст са Окскарбазепин (OXC), Габапентин (GBP), Тиагабин (TGB), Лакозамид (LCM) и Бриварацетам (BRV).

Oxcarbazepine (Окскарбазепин, OXC) е10-кето-аналог на карбамазепина, с активен метаболит монохидроксидериват. Блокира волтажно-зависимите натриеви канали, повишава калиевата проводимост и модулира калциевите йонни канали. Индициран е за монотерапия и допълваща терапия при деца над 6 г. с фокални пристъпи, и с вторично генерализирани пристъпи. Ефективен като първа монотерапия при детски фокални епилепсии [6, 29]. Фармакокинетиката на OXC е подобна при деца и възрастни, но клирънсът му е 30 – 40% по-висок при деца, по-малки от 8 г. и се дозира 30 – 46 мг/кг, [67, 75]. Установена е висока ефективност на OXC в детската възраст за лечение на фокални и генерализирани епилепсии с генерализирани тонично-клонични припадъци (ГТКП) в плацебо-контролирани изследвания при монотерапияи допълваща терапия [32] и в проспективни отворени проучвания [57]. Като *монотерапия* в *двойно сляпо контролирано изследване* при 193 деца от 5 до 18 г. с *фокална и генерализирана епилепсия* ефикасността на OXC е 61%, подобна на Phenytoin (60%), но поносимостта му е статистически значимо по-добра [35]. В мета-анализи на дълготрайни плацебо-контролирани изследвания при монотерапия на деца с епилепсия, в сравнение с CBZ, PHT и LTG, OXC показва по-висока ефективност и по-добра поносимост, като процентът на отпаднали от лечението пациенти поради странични реакции е много нисък [22, 32], а ефективността при 16-седмично проследяване е между 66% и 79%. В отворени проучвания монотерапията с OXC е високо ефективен, като свободни от пристъпи са от 63% до 72% от пациентите [57]. Като *допълваща терапия* OXC е високо ефективен при деца с *терапевтично резистентни фокални припадъци.* Ефикасността на OXC е 35% в сравнение с плацебо (9%). В двойно-сляпата 16-седмична фаза на проучването 44% от 232 деца са с редукция на пристъпите над 50%, 27% – над 75%, 4% са без пристъпи. Описва се също при последващото 2 г. отворено проучване наличие на *продължителен антиепилептичен ефект*, като ефикасността му нараства – 53% от децата са с редукция над 50%, 29% – с редукция над 75%, 5% са без пристъпи [32]. Окскарбазепин е с благоприятен ефект като дълготрайна терапия при т.н. трудно-лечими с начало в детската възраст епилепсии. Показателят Retention rate (т.е. периодът в който приемащите медикамента продължават да го ползват) е над 5 години е 41,7% – по-

висок в сравнение с други АЕЛ (VGB, LTG) при подобен клиничен контингент. При лечение с OXC при 67% от пациентите се повлияват значително абнормностите в ЕЕГ. При Роландовата епилепсия при 83% от децата се отчита редукция или изчезване на разрядите в ЕЕГ [57]. При някои видове идиопатични генерализирани епилепсии, като абсансната епилепсия и ювенилната миоклонична епилепсия лечението с OXC води до влошаване в състоянието на пациентите [29]. Не се отчита повлияване на когнитивните функции под въздействието на OXC [26]. Същевременно е възможно бързо преминаване от лечение с CBZ към OXC [9].

Gabapentin (габапентин, GBP). Механизмът му на действие е чрез понижаване активността на $\alpha_2\delta$ субединицата на калциевите канали. Приложението му е показано като допълваща терапия при възрастни и деца над 6-годишна възраст и като монотерапия при деца над 12 години с фокални пристъпи със и без вторична генерализация в доза 10 – 15 мг/кг до 25 – 35 мг/кг.

Tiagabine (TGB). Той инхибира обратното захващане на GABA (gamma-aminobutyric acid) и повишава синаптичната ѝ концентрация. Прилага се като допълваща терапия при деца над 12-годишна възраст в начална доза 0.1 мг/кг до достигане на средна доза 30 – 50 мг.

Brivaracetam (Бриварацетам, BRV) модулира екскрецията на възбудни трансимитери (основно глутамат) в синапсите на ЦНС, като се свързва със синаптичен везикуларен протеин 2A (SV2A). В сравнение с LEV (levetiracetam) BRV има по-висок афинитет и селективитет към SV2A. Мозъчната пропускливост при BRV е близка до тази на бензодиазепините и по-висока от тази на LEV. Brivaracetam се оказва ефективен при пациенти, при които лечението с LEV е преустановено поради липса на ефект или лоша поносимост [37]. В ЕС Brivaracetam е регистриран с показания за „*допълваща терапия при лечение на фокални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца на възраст над 4 години с епилепсия*“ (8). При деца ≥ 4 години и юноши < 50 kg се предписва в доза от 1 до 4 mg/kg – с начална доза 1 mg/kg, препоръчителна – 2 mg/kg и максимална до 4 mg/kg, а при деца ≥ 4 години и юноши ≥ 50 kg – 50 – 200 mg/дневно с начална доза 50 mg/дневно титриране до 100 mg. Клиничната ефикасност на BRV е оценена като допълваща терапия в 3 клинични проучвания при възрастни с неконтролирани фокални епилепсии [12, 37, 50]. Приложен е и при пациенти с неконтролирани фокални и генерализирани епилепсии [39] и при епилептичен статус [16]. За ефективност в детска популация са използвани екстраполации и са публикувани резултати от две педиатрични клинични проучвания: CL0187 (популационно фармакокинетично проучване при педиатрични пациенти с фокални пристъпи) и CL0258

(проучване за създаване на модел на реакцията при експозиция на BRV като допълваща терапия при педиатрични пациенти с фокални пристъпи) [52]. Данни за безопасност и поносимост от двете отворени педиатрични проучвания (N01263 и N01266) показват, че дългосрочната (до 5,5 години) допълваща терапия с BRV се понася добре при пациенти на възраст от 4 до 16 години, като най-често е наблюдавана сомнолентност (6,0%) и намален апетит (4,7%) [45]. При оценка на познавателните способности и поведението при деца, лекувани с Brivaracetam чрез две скали за оценка – BRIEF (измерваща основно познавателните способности) и Achenbach CBCL (измерваща основно поведението) при 25% от педиатричните пациенти се наблюдават неблагоприятни поведенчески реакции, но не се откриват данни за отрицателно въздействие. Не са наблюдават повишени нива на нежелани събития по отношение на *познавателните способности* според обединения анализ на проучванията за безопасност [45]. Натрупва се опит в постмаркетингови проучвания при деца с фокални и генерализирани епилепсии и синдром на Lennox-Gsstaut [43]

Лакозамид (Lacosamide, LCM) модулира бавната инактивация на волтажно-зависимите натриеви канали. Показан е за лечението на деца с фокална епилепсия, вкл. с терапевтична резистентност. Регистриран е за моно- и допълваща терапия при фокални и вторично генерализирани пристъпи за възрастни, юноши и деца ≤ 4 г. Предписва се в два приема за денонощие – начална доза – 2 mg/kg/дневно, повишава с 2 mg/kg/дневно/ седмично до оптимален отговор според поносимостта, като максималната доза при монотерапия е 12 mg/kg/дневно до 40 kg и 10 mg/kg/дневно при тегло ≥ 40 до < 50 kg и при тегло над 50 kg до 600 mg. При допълваща терапия максималната доза е 12 mg/kg/дневно при < 20 kg; 10 mg/kg/дневно при ≥ 20 до < 30 kg; 8 mg/kg/дневно при ≥ 30 до < 50 kg. Деца и юноши с телесно тегло ≥ 50 kg, възрастни – 400 мг. Ефикасността и безопасността от допълващата терапия с LCM при деца ≥ 4 г. са доказани в SP0969 – двойно-сляпо, рандомизирано, мултицентрово, плацебо-контролирано паралелно групово изследване, при пациенти между 4- и 17-годишна възраст с неконтролирани епилептични пристъпи. Отчита се статистически значимо снижение на броя на пристъпите при лечение с LCM в сравнение с плацебо (59.2% в сравнение 33.3%), а от завършилите лечението без пристъпи са 15.1% (23/152) и 9.7% (15/154) за LCM и плацебо групата респективно. Най-честите странични реакции (≥ 10%) са назофарингит (19.4%), повръщане (17.0%), замаяност (16.3%), фебрилитет (14.6%), обриви (12.2%), сомнолентност (11.9%), главоболие (11.6%). При 18/294 (6.1%) пациенти спиране на лечението поради НЛР (замаяност при 1,7%, конвулсии при 1.4% и агресия при 0.7%). Не се установяват нарушения

на когнитивните функции. За периода 2008 – 2018 г. са анализирани 175 публикации за приложение на LCM при деца [47]. Клиничен ефект: 51% от пациентите са с над 50% пристъпна редукция, свободни от пристъпи са 24%. Странични реакции имат 18 – 59% от пациентите: замаяност, сънливост, гастроинтестинални, промени в настроението и поведението. При пациенти със синдром на Lennox Gastaut в 50% от случаите се отчита редукция на пристъпите, при 32% лечението няма ефект, а при 17% има влошаване в клиничното състояние. Приложението на Lacosamide е нова терапевтична възможност при деца с фокални терапевтично резистентни епилепсии като допълваща терапия поради ефикасност при пристъпния контрол и добър профил на безопасност, както и при епилептичен статус [47], с най висока степен на задържане на пациентите (retention rate) в сравнение с другите блокери на натриевите канали [56].

За епилептичните енцефалопатии ефективни са широкоспектърните LTG, TPM и LTG и нерегистрираните в България Vigabatrin за синдром на West, Strilentol за синдром на Dravet (SMEI), Rufinamid за синдром на Lennox-Gastaut, canabidiol за синдром на Lennox-Gastaut и синдром на Dravet, Clobazam за синдром на Lennox-Gastaut и Dravet, Felbamat за синдром на Lennox-Gastaut и на West, Fenfluramin за синдром на Dravet.

Vigabatrin е аналог на GABA. Регистриран е за монотерапия при синдром наWest, допълващо лечение при фокални и вторично генерализирани пристъпи, туберозна склероза. Дозира се от 50 mg/kg до 150 – 200 mg/kg, според клиничния отговор.

Clobazam се свързва с беннзодиазепиновите рецептори и усилва инхибиторния ефект на GABA. Регистриран за допълваща терапия при генерализирани и фокални епилепсии с ефект върху ГТКП, простите и комплексните фокални пристъпи, миоклоничните и тонични пристъпи, при епилептичен статус и при синдром на Lennox-Gasaut ≥ 2-годишна възраст. Дозира се от 0.25 мг до 1 мг/дневно. Ефективността му при синдрома на Lennox-Gastaut е доказана в мултицентрово двойно слепи плацебо-контролирани изследвания [21].

Stiripentol (Стирипентол, STP) е с директна GABA-ергична активност и индиректно въздействие върху метаболизма на другите антиепилептични средства: като инхибитор на cytochrome P450, увеличава концентрацията на Clobazam и Norclobazam, но има и директно алостерично модулиране на alpha-3 субединицата на GABA рецепторите, т.е. място различно от бензодиазепините. Лекарствени средства като STP, Clobazam и Norclobazam действат независимо на GABA рецептори и комбинацията увеличава максимално отговора на всяко от лекарствата самостоятелно. Регистриран е в Европа от 2007 г. *за*

лечение на синдром на Dravet (ранна тежка миоклонична епилепсия, SMEI) *при деца ≤ 3 г. като допълващо лечение в комбинация с Валпроат и Clobazam* на основание на 2 клинични проучвания с доказана ефективност при синдром на Dravet с рефрактерни генерализирани епилептични пристъпи (тонично-клонични, клонични, миоклонични, абсанси) като допълваща терапия [17, 18, 19]. Дозира се от 50 mg/kg до максимално 4 g. Не трябва да се комбинира с CBZ, PHT и PB [60]. При лечение със STP има натрупан опит при пациенти със синдром на Dravet, представен в редица съобщения представящи, ретроспективни изследвания и анализи. Установява се, че броят на пристъпите намалява с 50% или повече в 40% до 70% от пациентите, както и на епилептичния статус, а най-чести странични реакции са сомнолентност и безапетитие и анорексия [15, 20, 23, 36, 59, 60]. Обобщени данни за 411 деца със синдром на Dravet лекувани със STP в комбинация с валпроат (99%) и Clobazam (93%) в продължение на 105 седмици показват добър ефект: отговарящи са 43% с ГТКП или генерализирани тонични или клонични пристъпи (110/257 деца), 55% с фокални пристъпи (58/105 деца) и 62% (56/90 деца) с генерализирани миоклонични пристъпи и/или генерализирани атипични абсанси. Общо подобрение се отчита при 45% (160/353 пациенти). Наблюдаваните НЛР са сомнолентност (39%) и загуба на апетит (25%). В редица страни STP е втори избор на лечение на синдрома на Dravet [27]. В научни публикации е описана ефективност при епилепсия с мигриращи малигнени фокални пристъпи, епилепсии, свързани с PCDH-19 [56], суперрефрактерен епилептичен статус [54] и рефрактерни фокални епилепсии [15].

Rufinamide (Руфинамид). Той модулира волтажно-зависимите натриевите канали. Показан е за допълващо лечение при синдром на Lennox-Gastaut при пациенти на възраст ≤ 4 г. Възможно е прилагане при епилептични спазми, миоклонично-астатична епилепсия, фокални пристъпи. Дозира се от 50 – 100 mg/kg в зависимост от съчетанието с АЕЛ: при комбинации без валпроат и тегло под 30 кг – от 2x100 mg до 1000 mg/дневно; при съчетание с валпроат и тегло под 30 кг – от 2x100 mg до 400 – 600 mg, а при тегло над 30 кг – от 2x200 мг до 1800 – 3600 mg/дневно. Повлиява миоклонично-атоничните пристъпи (дроп атаки) при 42% и общо всички типове пристъпи при 22% в двойносляпата фаза и при продължително лечение [30].

Canabidiol е разрешен за употреба от EMA през 2019 г. с индикации: допълваща терапия за пристъпи при синдром на Lennox-Gastaut и Dravet syndrome, в комбинация с Clobazam при пациенти над 2-годишна възраст. Предписва се в доза 5 mg/kg/дневно за 7 дни; 10 mg/kg/дневно и според клиничния отговор и толерантност до 20 mg/kg/дневно. Ефективността и

безопасността е доказана чрез двойно слепи плацебо контролирани изследвания при пациенти със синдром на Lennox-Gastaut. В GWPCARE3 [24] се установява, че при приемащите Canabidiol е налице редукция на месечната честота на астатичните пристъпи в 41.9% от случаите при доза 20 мг/кг и в 37.2% при доза 10 мг/кг в сравнение с плацебо групата (17.2%); В GWPCARE4 [55] редукцията на месечната честота на астатичните пристъпи е 43.9% в сравнение с плацебо групата – 21.8%. Най-чести странични реакции са сомнолентност, снижен апетит и диария. Ефективността при лечение на синдрома на Dravet е установена в клинично проучване [25] с редукция на месечната пристъпна честота от 12.4 на 5.9, а с над 50% редукция на пристъпите са 43% от лекуваните с cannabidiol и 27% от лекуваните с плацебо.

Може да се обобщи, че предлаганите нови АЕЛ са ефективни, включително при резистентни епилепсии. При сравнение на ефикасността им в метаанализ върху 62 плацебо контролирани (n = 12,902) и 11 рандомизирани контролирани изследвания (n = 1,370) новите АЕЛ демонстрират висока ефективност с отговор на лечение в сравнение с плацебо, с водещи TPM (29.6%), LEV (23.1%), OXC (22.9%), PGB (22.1%) (Таблица 6); свободни от пристъпи в сравнение с плацебо са TPM (5.4%), LEV (4.4%), LCM (1.9%). Страничните реакции, водещи до прекъсване на лечението са максимални при OXC (21.2%) TPM (9.6%) и LCS (8.3%) и най-ниски при LEV (0.1) [22].

Таблица 6. Отговорили на лечението пациенти с резистентни епилепсии – АЕМ (всички дози) спрямо Плацебо (n = 14 272) – 62 плацебо контролирани (n = 12,902) и 11 рандомизирани контролирани изследвания (n = 1,370) [22].

Отговорили	OXC	LTG	TPM	GBP	PGB	LEV	LCS	АЕЛ
RCT/Pts (n/n)	2/961	12/1314	10/1312	6/1817	6/1867	10/1693	3/1092	59/12218
% АЕМ/ Плацебо	39,5/16. 6	28.3/15.1	44.8/15.2	19.9/10.9	37.3/15.2	40,1/17,0	37,7/22,6	34,8/15,3
Разлика	**22.9**	**13.1**	**29.6**	**9.0**	**22.1**	**23.1**	**15.1**	**19.5**

OXC – Oxcarbazepine; LTG – lamotrigine; TPM – catopiramate; GBP Gabapentin; LEV – levetiracetam; LCS – lacosamide

Заключение

Новите АЕЛ са важни за своевременното лечение и прогнозата при детските епилепсии. При последните **монотерапията** е ефективна при употреба на *LTG* за *фокални и генерализирани епилепсии*, вкл. при *абсанси*; *TPM – при деца над 2 г. с фокални епилепсии и ГТКП*; *LEV при пациенти ≤ 16 г. с фокални пристъпи; OXC – при ≤ 6 г. с фокални пристъпи*; *GBP ≤ 12 г. с фокални пристъпи*. **Допълваща терапия** при *фокални пристъпи* се прилага с LEV ≤ 1

месец, с TPM ≤ 2 г., с OXC над 6 г., с GBP ≤ 6 г., с TGB над 12 г. *Детските епилептични енцефалопатии* се повлияват от широкоспектърните LTG, TPM и LTG. Регистрирани за употреба от EMA са и Strilentol за синдром на Dravet (SMEI), Rufinamid за синдром на Lennox-Gastaut, Vigabatrin за синдром на West, Canabidiol за синдром на Lennox-Gastaut и синдром наDravet, Clobazam за синдром на Lennox-Gastaut и Fenfluramin за синдром на Dravet, но към 2021 г. те не са регистрирани в България.

Литература

1. Александрова, И., Идиопатични фокални епилепсии. Дисертация за д.м. 2016 г.
2. Александрова, И., Божинова, В., Димова, П. Електричен статус по време на сън – възможности за лечение и ефективност (II част) Българска неврология 2014; 15 (1):16-19.
3. Божинова В., Димова П. Ефективност и поносимост на Levetiracetam при лечение на терапевтично-резистентните епилепсии в детската и юношеска възраст. *Педиатрия* 2006; 46 (2): 48-52.
4. Божинова В., Димова П., Гергелчева В., Янков Т., Томов В. Topiramate – ефективност и поносимост при детските епилептични енцефалопатии. Педиатрия 2006; 46 (3) 47-50.
5. Божинова В., Димова П., Янков Т., Томов В. Oxcarbazepine (Trileptal®) – ефикасност и поносимост при лечение на деца с фокална и генерализирана епилепсия. *Епилепсията днес*. 2006; 1: 16-23.
6. Витева Е. Съвременно медикаментозно лечение на епилепсиите. ВТУ Каблешков, Пловдив, 2020, с. 231.
7. Димова П., Божинова В. Когнитивни и поведенчески ефекти на Lamotrigine (Lamictal®) – допълнително предимство при лечение на детските епилепсии. Педиатрия 2006; 46 (2): 44-47.
8. Миланов, И., Захариев, З., Божинова, В., Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Българска неврология, 2020; 21(супл. 1): 1-27.
9. Albani F, Grassi B, Ferrara R. Et al. Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressives witch. Seizure 2004; 13: 254-263.
10. Bercovic S. et al. Placebo – controlled study of Levetiracetam in idiopatic generalized epilepsy. Neurology 2007; 69: 1751-1760.
11. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010; 51 (4): 676 - 685.
12. Biton V., Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia. 2014;55(1):57-66.
13. Biton V., Montouris G.D., Ritter F, et al. The topiramate YTC study group. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Neurology 1999; 52: 1330-1337.
14. Biton V., Rosenfeld W.E., Twyman R. et al. Topiramate (TPM) in juvenile myoclonic epilepsy (JME): observations from randomized controlled trails in primary generalized tonic-clonic seizures (PGTCP). Epilepsia 1999; 40: 218.
15. Brigo, F., Igwe S.C., Bragazzi N.L. Stiripentol add-on therapy for focal refractory epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(5):CD009887
16. Brigo F., Lattanzi S., Nardone R., Trinka E. Intravenous Brivaracetam in the Treatment of Status Epilepticus: A Systematic Review.CNS Drugs. 2019;33(8):771-781.
17. Chiron C. Stiripentol for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome. Expert Rev. Neurother. 2019; 19: 301-310.

18. Chiron C., Helias M., Kaminska A., et al. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood? Epilepsia. 2018;59:1705-1717.
19. Chiron C., Marchand M.C., Tran A. et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trail. STICLO study group. Lancet 2000; 356:1638- 164
20. ChoM.J., Kwon S.S., Ko, A, et al. Efficacy of stiripentol in Dravet syndrome with or without SCN1A mutations. J Clin Neurol. 2018;14:22-28.
21. Conry J.A., Ng Y.T., Paolicchi J.M. et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia 2009;50:1158-1166.
22. Costa J., Fareleira F., Ascenção R. et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia 2011;52: 1280–1291.
23. Cross J.H., Caraballo R.H., Nabbout R. Et al. Dravet syndrome: treatment options and management of prolonged seizures. Epilepsia 2019; 60 (Suppl 3): S39-S48
24. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. New England Journal of Medicine 2018; 378(20):1888-1897.
25. Devinsky O., Patel AD, Thiele E.A. et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. Neurology2018;90(14):e1204-e1211.
26. Donati F., Gobbi G., CampistolJ. et al. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. Seizure (2007) 16, 670–679.
27. EltermanR.D., GlauserT.A., WyllieE. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. TopiramateYPStudyGroup. Neurology 1999; 52(7): 1338-1344.
28. Glauser T.A., Ayala R., Elterman R.D.et al.; N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology. 2006;66(11):1654-1660.
29. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B.et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013;54(3):551-563.
30. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 2008;70(21):1950-1958.
31. Glauser T.A., Levisohn P.M., Ritter F., Sachdeo R.C. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Epilepsia, 2000; 41, Suppl. 1: 86-90.
32. Glauser T., Sachdeo R., Bebin M., Wheless J.W. Two year long-term safety and efficacy of oxcarbazepine (TrileptalÂ®) in children with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 8):183.
33. Glauser T.A., Sachdeo R.C., Ritter F.J., et al: Topiramate in Lennox- Gastaut syndrome: A double blind trial. Neurology1997;48:1729.
34. Grosso S., Franzoni E., Innetti P. et al. Efficacy and safety of Topiramate in refractory epilepsies in childhood: term follow up study. J Child Neurol 2005;20:893-897.
35. Guerreiro M. Better seizure control and tolerability over the long term oxcarbazepine (Trileptal®) monotherapy compared with Phenytoin in newly diagnosed children and adolescents with partial and generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 8): 148-149.
36. Inoue Y., Ohtsuka Y., S.T.P.S. Group. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: a multicenter, open-label study in Japan. Epilepsy Res., 2015; 113: 90-97.
37. Klein P., Schiemann J., Sperling M.R., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. Epilepsia. 2015;56(12):1890-1898.
38. Kwan P., Brodie M.J. Effectiveness of First Antiepileptic Drug. Epilepsia 2001; 42(10):1255-1260.
39. Kwan P., Trinka E., Van Paesschen W. et al. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. Epilepsia. 2014 Jan;55(1):38-46.
40. Levisohn P.M., Mintz M., Hunter S.J., et al, on behalf of the N01103 Levetiracetam Study

Group. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. Epilepsia. 2009;50(11):2377-2389.

41. Marson A., Al-Kharusi A. M., Alwadidh M et al. The SAND study of effectiveness of valproate, Lamotrigine or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblended randomized controlled trail. Lancet 2007; 369:1016-1026.
42. McGinnis E., Kessler, S.K. Lacosamide use in children with epilepsy: Retention rate and effect of concomitant sodium channel blockers in a large cohort Epilepsia 2016, 57(9):1416–1425.
43. McGuireS., Silva G., Lal D. Safety and Efficacy of Brivaracetam in Pediatric Refractory Epilepsy: A Single-Center Clinical Experience. Journal of Child Neurology 2020; 35 (2):102-105.
44. Motte J., Trevathhan E., Arvidssson J.E. et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut study group. *N.Engl.J.Med.* 1997; 337: 1807-1812.
45. Ng Y.T., Conry J.A., Drummond R.et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 2011;77:1473-1481.
46. Nieto-Barrera M., Chandau R., Nieto- Jimenez M. et al. Topiramate in treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. Seizure 2000; 9: 590-594.
47. Ortiz de la Rosa, J.O., Ladino L.D., et al. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. Seizure, 2018; 56:34-40.
48. Patel A., Badalamenti V., Gasalla T.et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in children with epilepsy: interim analysis of pooled data from two open-label studies Epilepsia Open. 2018.
49. Pina-Garza J., Nordli D., Rating D.et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. Epilepsia 2009: 50 (5): 1141-1149.
50. Ryvlin P., Werhahn K.J., Blaszczyk B. et al. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia. 2014;55(1):47-56.
51. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Riefe R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 1999; 52: 1882-1887.
52. Schoemaker R., Wade J.R., Stockis A. Brivaracetam population pharmacokinetics in children with epilepsy aged 1 month to 16 years. Eur J ClinPharmacol. 2017;73(6):727-733.
53. Stirano P., Choppola S., Pezzella M. et al. An open-label Trail of Levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. Neurology, 2007;69, 233-234.
54. Strzelczyk A., Kortland L.-M., Knake S., Rosenow F. Stiripentol for the treatment of super-refractory status epilepticus Acta Neurol Scand 2015; 132 (6): 435-439.
55. Thiele E.A., Marsh E.D., French J.A. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4).Epilepsia. 2019 60(3): 419–428.
56. Trivisano M., Specchio N., Vigevano F. Extending the use of stiripentol to other epileptic syndromes: a case of PCDH19-related epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2015;19(2):248-250.
57. Tzitiridolu M., Panou Th., Ramantani G. et al. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsiy with centrotemporal spikes: A clinical cognitive evaluation. Epilepsy & Behaviour 2005; 7: 458-467.
58. Verrotti A., Cerminara C. , Coppola G. et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long term efficacy in newly diagnosed adolescents.Dev Med Child Neurol. 2008;50(1):29-32.
59. Wirrell E.C., Laux L., Donner E. et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American consensus panel. Pediatr Neurol. 2017;68:18-34.e3
60. Yamada M., Suzuki K., Matsui D. et al.Long-term safety and effectiveness of stiripentol in patients with Dravet syndrome: Interim report of a post-marketing surveillance study in Japan. Epilepsy Research 2021; Epilepsy Research 170 (Suppl 3):106535 DOI:10.1016/j.eplepsyres.2020.106535.

Лечение и профилактика при деца с исхемичен мозъчен инсулт

Маргарита Панова

Актуалност на проблема

Инсултите в детска възраст, макар и редки, са тежки и прогностично-значими заболявания. Съвременните антитромботични медикаменти подобряват прогнозата при исхемичните инсулти чрез намаляване риска от нарастване или рецидив на тромботичните съдовите оклузии (7, 29). Същевременно редица въпроси относно индикациите и обхвата на изследване за тромбофилия и избора на медикамент за лечение и профилактика са обект на обсъждане.

Цел на настоящия обзор е да представи съвременните становища за етиологията на инсултите в детска възраст, ролята на тромбофилните състояния и индикациите и провеждането на антитромботичната терапия и профилактика в детска възраст.

Дефиниция и класификация на инсултите

Инсулт е остро настъпил фокален неврологичен дефицит, резултат от невъзвратимо фокално, исхемично или хеморагично увреждане на мозъчния паренхим, вторично на мозъчно съдово нарушение (4).

Възрастовата класификацията на инсулта в педиатричната практика включва:

1. Перинатален инсулт – настъпва между 20-седмична постконцепционна възраст и 28-ия постнатален ден. Предложени са три подкатегории: (1) **фетален** исхемичен инсулт, диагностициран преди раждането чрез използване на фетални образни методи; (2) **неонатален исхемичен** инсулт, диагностициран след раждането и преди 28-ия постнатален ден; (3) **предполагаем перинатален** исхемичен инсулт, диагностициран при кърмачета след 28-ия постнатален ден, за който се предполага, че е настъпил между 20-та седмица от феталния живот до 28-ия постнатален ден (12).

2. Детски инсулт – с начало след 28-дневна до 18-годишна възраст.

Патогенетичната класификация на инсулт е следната:

- **Исхемичен инсулт** – Дължи се най-често на артериална оклузия (артериален исхемичен инсулт, АИИ). В тази група понастоящем се причислява и тромбозата на мозъчните вени или синусите (церебрална венозна тромбоза, ЦВТ).

• **Хеморагичен** – вследствие на кървене от церебрална артерия или вторично кървене в мястото на остър исхемичен инсулт.

АИИ представлява около половината от всички инсулти при деца, за разлика от възрастните, при които 80 – 85% от всички инсулти са исхемични (20). Едновременно с това децата имат по-голям брой рискови фактори за инсулт, които се различават значително от възрастните, които са предимно хипертония, диабет и атеросклероза (21).

Рискови фактори за артериалн исхемичен инсулт

Рисковите фактори за **перинатален** АИИ са от страна на майката и на новороденото.

J. Lee et al. (2005) считат за предразполагащи към АИИ следните **майчини** фактори: първо раждане, анамнеза за безплодие, хориоамнионит, олигохидрамнион, вакуумна екстракция, спешно цезарово сечение, преекламсия и нарушения на коагулацията (23).

Рисковите фактори за перинатален АИИ от страна на **новороденото** са:

1. Дисонанс между нормалното активиране на коагулационните фактори при майката и ниските нива на фактори при новороденото непосредствено преди и след раждането (27).

2. Наследствена тромбофилия (16).

3. Сърдечни лезии, инфекция, травма и асфиксия (30).

4. Мутация на COL4A1 – Кодира синтез на една субединица на колаген тип IV, играещ роля в ангиогенезата и свързан с интраутеринен инсулт и поренцефалия (10).

Според J. Lee et al. (2005) вероятността за АИИ при новородени се увеличава драстично при нарастване на броя рискови фактори. От друга страна, при много деца не може да се установи нито една причина или рисков фактор (23).

Рисковите фактори за **детски** АИИ според S. Lanthier et al. (2000) включват:

1. Сърдечни заболявания – вродени и придобити, аритмия
2. Екстракраниални артериопатии
3. Интракраниални артериопатии
4. Наследствена тромбофилия
5. Сърповидно клетъчна болест
6. Системни причини като системен лупус еритематозус

Често патогенезата на АИИ е многофакторна и налага оценка на всички потенциални причини, поради което S. Lanthier и съавтори заключават, че АИИ е мултифакторно заболяване (21).

Тромбофилията присъства като рисков фактор както за перинатален, така и за детски АИИ.

Тромбофилия

Тромбофилията представлява повишена предразположеност за развитие на артериална и/или венозна тромбоза поради придобити или вродени аномалии на коагулационната система (6, 25). Според Souto и сътр. 60% от риска за тромбоза се дължи на генетични фактори (32). Най-честите усложнения на тромбофилия са дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, артериален исхемичен инсулти централна синовенозна тромбоза.

В едно хемостазно събитие участват тромбоцити и протеини, които се активират и взаимодействат, образувайки тромб (коагулация), последвано от разграждане на тромба (фибринолиза). И двата процеса имат естествени инхибитори, модулиращи тези процеси. Сред тях са протеин C, протеин S и антитромбин III като инхибитори на коагулацията, както инхибитора на плазминогенен активатор, който потиска фибринолиза. При децата нивата на тези протеини са намалени и се доближават до нивата на възрастните в различни възрасти (32).

Вродените тромбофилни състояния включват повишени нива на протеин липопротеин а, намалени нива на инхибитори на коагулацията (протеин C и антитромбин III) или генни мутации, водещи или до неспособност за инхибиране на протеина по време на хемостаза (напр., мутации на протромбинов ген PTG20210 и FVL G1691A) или до метаболитно нарушение (напр., повишени нива на хомоцистеин в резултат на полиморфизъм на метилен тетрахидрофолат редуктаза C677T). Кратко обобщение на най-важните тромбофилни фактори и тяхната роля за хемостазата е представено в Таблица 1.

Придобити тромбофилни състояния се наблюдават при нефротичен синдром, терапия с естрогени, малигнени заболявания, възпалителни заболявания на червата, бременност и перипартален период, травма и операции на долни крайници и таз, тромботична тромбоцитопенична пурпура, вродени съдови малформации, сепсис и др. Към придобитите тромбофилни състояния се включват и тези вследствие анормални протеини като, например, антифосфолипидни антитела, включително лупус антикоагулант, антикардиолипинови антитела или анти-β2 гликопротеин Ib антитела. Ролята на придобитите

тромбофилни фактори и връзката им с АИИ при деца е докладвана в българската литература от В. Божинова и съавт. (2005) и М. Марков и В. Божинова (2011).

Табл. 1. Вродени протромботични фактори (по 36)

Протромботични фактори	Патофизиология
Фактор V Leiden	Точкова мутация в FV ген, предизвикваща резистентност към протеолитично действие на активиран протеин С, което води до повишено генериране на тромбин
Фактор II G20210A	Мутация в 3'нетранслиран регион на протромбинов ген, свързан с леко повишени нива на FII в плазмата, водещи до хиперкоагулируемо състояние.
Метилен-тетрахидрофолатредуктаза C677T	Мутация, водеща до леко намаляване на ензимната активност и повишено ниво на хомоцистеин, което е протромботично състояние
Дефицит на антитромбин III	Дефицит на многофункционален серпин, който инхибира активираните съсирването ензими на коагулационния път IIa, IXa, Xa, XIa
Дефицит на протеин С	Дефицит на витамин К-зависим протеин с антикоагулантни свойства, който разгражда протеолитично ф-р Va и ф-р VIIIa
Дефицит на протеин S	Кофактор на активирания протеин С; също е зависим от витамин К.
Повишено серумно ниво на липопротеин а	Структурен хомолог на плазминоген. Намалява генерирането на плазмин като се конкурира с плазминогена, свързващ се с фибрин.
Полиморфизъм 4G/5G на инхибитора на плазминогеновия активатор-1 (PAI-1)	Обуславя повишени нива на PAI-1 и повишен риск от тромбоемболично заболяване.
Полиморфизъм Leu33Pro на гена за β3 интегрин	Кодира IIIa субединицата на тромбоцитния рецептор GPIIb-IIIa, участваща в адхезията на тромбоцитите и образуването на тромби

Значение на тромбофилия за тромбоемболизъм и артериален исхемичен инсулт при деца и новородени

Проучванията за въздействието на генетичната тромбофилия върху риска от тромбоемболизъм при деца остават противоречиви. Скорошно изследване на скандинавски автори при деца с тромбоемболия хвърля светлина върху този проблем. Изследвани са 126 деца с тромбоемболично събитие на възраст до 15 години, обхващащо 10-годишен период (2005 – 2016 г.). Авторите установяват 99 деца (79%) с артериална тромбоза, като 66 (52%) я получават в

неонаталния период. При 48 деца (38%) се изявява остро или е налице основно заболяване, предшестващо тромбоемболичното събитие. При 11% от децата с артериална тромбоза и при 33% от тези с венозна тромбоза се установява наследствена или придобита тромбофилия. Заключава се, че тромбофилията създава нисък риск за артериална тромбоза, а изследването за тромбофилия е оправдано при деца с венозна тромбоемболия (18).

Противно на това G. Kenet и съавт. (2010) потвърждават значението на тромбофилия като рисков фактор за тромбоемоблизъм и за педиатричен АИИ (19). Те изследват 1764 пациенти (1526 с АИИ и 238 с ЦВТ) за период от 1970 до 2009 г. С най-голямо значение за първи детски АИИ са комбинацията от няколко генетични тромбофилни фактори, дефицитът на протеин С и наличието на антифосфолипидни антитела (19).

U. Nowak-Göttl et al. (1999) установяват, че вродените тромбофилни фактори, свързани статистически с АИИ при деца са повишен липопротеин а, намалени нива на протеин С и S, мутация на протромбиновия ген, ф-р V Leiden и полиморфизъм С677Т на метилен-тетрахидрофолатредуктаза. Авторите подчертават, че изброените тромбофилни фактори независимо увеличават риска от АИИ при деца (28). Степента на техния принос обаче, според R. J. Felling et al. (2011) остава противоречива поради разлики в използваните тестовете в отделните проучвания (11). Според R. Zadro и D. C. Herak (2012) честотата на наследствените протромботични фактори със сигурност е по-висока при деца с инсулт, но тромбофилията самостоятелно не може да обясни напълно инсулта при дете, а представлява само рисков фактор (36). R. J. Felling et al. (2017) конкретизират ролята на протромботичните състояния, определяйки ги като тригери за АИИ в присъствието на други фактори (например сърдечно заболяване) (11). Според S. Haywood et al. (2005) протромботичните състояния повлияват тежестта на исхемичната лезия, като водят до по-обширна тромбоза в острата фаза на АИИ, или увеличават честотата на повтарящи се АИИ. Предлага се скрининг за тромбофилия при деца с първи АИИ (17), особено ако няма установена причина за АИИ или има фамилна анамнеза за роднина от първа степен с история на тромбоза (12).

При **новородени** изследванията за тромбофилия има ограничена клинична полза, тъй като нивата на протеин С, протеин S, антитромбин и фактор XI обикновено са по-ниски с до 30% спрямо нивата на възрастни (26). Поради това изследването на споменатите протеини в неонаталния период може да бъде подвеждащо и изисква повторно тестване в по-голяма възраст за потвърждаване на диагноза. Освен това рецидивът на перинатален АИИ е сравнително рядък, с изключение на инсултите при вродено сърдечно заболяване (22).

Проспективно проучване на новородени с АИИ не показва връзка на перинаталния инсулт с тромбофилия и авторите не препоръчват рутинно изследване на тромбофилия (5).

Антитромботична терапия и профилактика

Необходимостта от антитромботична терапия и профилактика

В литературата честотата на рецидиви на АИИ в рамките на пет години е между 6 – 20%, като достига до 66% в някои подгрупи (35). G. A. De Veber et al. (2019) установяват честотата на рецидиви 17,9% в изследвана кохорта от 894 канадски, английски и немски деца. Установяват, че повтарящите се АИИ са значително по-чести при пациенти с други рискови фактори – васкулопатия и съдови аномалии (8). Международният екип доказва, че рискът от рецидивиращ инсулт в детството се повишава от 1,5 до 2 пъти при отсъствието на антитромботична профилактика (7), което подкрепя необходимостта от нея в детска възраст.

Антитромботичната терапия включва най-често антитромбоцитни медикаменти (аспирин), антикоагуланти – ниско молекулярни хепарини (НМХ) и нефракциониран хепарин (НФХ), и антагонисти на витамин К (варфарин). Директните перорални антикоагуланти (антитромбинови препарати (дабигатран) и антифактор Ха-препрати (ривароксабан, апиксабан, едоксабан) са одобрени за първична профилактика на инсулт при възрастни, причинен от предсърдно мъждене (20). Те се проучват се при деца с венозна тромбоза, включително ЦВТ, но няма проучвания за използването им при деца с АИИ (12). Напоследък дабигатран (Pradaxa) получи разрешение за лечение на венозен тромбоемболизъм и превенция на рецидивиращ венозен тромбоемболизъм и при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст (www.ema.europa. eu)

Прилагането на антикоагулантна терапия в детската възраст е свързана с редица предизвикателства. На първо място са динамичните промени в коагулационната система в периода на детството, характеризиращи я като хемостаза на развитието. Фармакокинетиката на медикаментите е възрастово зависима (напр. разпределение, свързване, плазмен полуживот, клирънс). Съществуват трудности в лабораторно мониториране на антикоагулантите, свързани с венепункции и физиологични вариации в стойностите на хемостазните тестове, сравнени с възрастни. Диетата при децата влияе на антикоагулантната терапията поради съдържание на витамин К в кърмата, приложение на адаптираните

храни и парентерално хранене. Липсват специфични лекарствени форми за деца (напр. течни препарати, суспензии и др.), като много ниските дози от медикаментите затрудняват употребата им.

Антитромботични терапии при първи артериален исхемичен инсулт

Становището на Американската сърдечна асоциация от 2008 г. подкрепя аспирин или антикоагулант – НМХ или НФХ, за начална терапия при детски АИИ (29). Както антитромбоцитните медикаменти (аспирин), така и антикоагулантите се приемат като безопасни за начално лечение на АИИ (31, 33, 34). Относителните противопоказания за антикоагулантната терапияпри начален АИИ включват много големи остри инфаркти или тежки кръвоизливни диатези (12).

Според препоръките на Американската сърдечна асоциация и Американската асоциация за инсулт в случаите с неуточнена причина за АИИ при деца и новородени могат да бъдат използвани антикоагулант (НМХ или НФХ) или аспирин през първите 5 до 7 дни след диагностицирането му докато се изследва причината (12). След уточняване на причината (инсулт в резултат на сърдечна емболия или предшестваща тромбоза или известно протромботично разстройство) поддържащата терапия продължава с антикоагулация с НМХ или варфарин за 3 до 6 месеца или повече. При останалите случаи поддържаща терапия се състои от аспирин, дозиран от 3 до 5 мг/кг дневно (15). Продължителността на терапията с аспирин зависи от основното състояние и продължаващия риск от рецидив на инсулта (12). Повечето деца се лекуват в продължение на 2 години, за да покрият времевия прозорец, когато се появят по-голямата част от повтарящите се инсулти (13).

Решенията за антитромботично лечение са трудни и изискват индивидуализация. Необходимо е обсъждане на дългосрочна терапия при наличие на тежка генетична тромбофилия (напр. дефицит на протеин С, дефицит на антитромбин, хиперхомоцистеинемия). Не е изяснена продължителността на антитромботичното лечение при съчетание на тромбофилия с персистираща артериопатия (12).

При **новородени** антитромбоцитната и антикоагулантната терапия рядко са показани поради ниския риск от повторен инсулт след АИИ при новородени (12). Прилага се само при новородени с висок риск от рецидивираща АИИ в резултат на документирана тромбофилия или ВСМ (с изключение на персистиращ форамен овале) (14).

Децата с АИИ трябва да бъдат насочвани и лекувани в педиатрични центрове с експертни познания и протоколи за лечение на детски инсулт. Лечението и проследяването се извършва от мултидисциплинарен екип, включително детски хематолог (12).

Антитромботична профилактика на рецидив на исхемичен инсулт

Съществуват противоречия касаещи избора на антитромботична терапия за предотвратяване на рецидивиращ инсулт – аспирин или НМХ?

До момента нито едно клинично изпитване не е оценило дали антитромбоцитното или антикоагулантното лечение е по-добро. Сигурно е единствено, че отсъствието на антитромботична терапия е свързано с 1,5 до 2 пъти повишен риск от рецидив на инсулт при деца (7).

В свое проучване от 2001 г. R. Sträter et al. (2001) изследват 135 деца на възраст между 6 месеца и 18 години с първи исхемичен инсулт (идиопатичен при 79, сърдечна етиология при 15, съдова патология при 30, инфекциозна причина при 11). При 49 от тях профилактична антитромботична терапия е провеждана с аспирин, а при 86 – с НМХ. Децата са проследявани проспективно за период от 36 месеца. Рецидив на АИИ настъпва при 13 деца (9,6%) в периода от 2 до 13 месеца след първия инсулт, като при 84,6% от рецидивите са в същата съдова територия. Не се установява разлика в риск от рецидив или друго превъзходство на аспирин или НМХ по отношение предотвратяване на рецидив на АИИ (34).

При избора на антитромботична терапия са важни и удобството за приложение, рискът от нежелани лекарствени реакции и цената на лечението. В този смисъл, аспиринът е по-удобен за приложение и по-евтин, но с риск от странични ефекти. От друга страна, приложението на НМХ е по-инвазивно и по-скъпо, но сравнително безопасно при деца, тъй като при тях не е регистрирано фатално кървене (за разлика от възрастните (3, 9). Приписват им се и невропротективни свойства (24). Повдига се въпроса дали НМХ не трябва да са предпочитаното терапевтично средство при АИИ.

Характеристики на нискомолекулярните хепарини и приложението им

НМХ имат следните характеристики:

1. По-дълъг плазмен полуживот T1/2 (~4 ч.), което ги прави удобни за прилагане в амбулаторни условия.

2. Не изискват често мониториране; не взаимодействат с храни и лекарства.

3. По-нисък риск от хеморагии в гастроинтестинаня тракт и остеопороза.

4. Предпочитан медикамент за относително кратка антикоагулантна терапия (до 3 месеца) при стабилни пациенти с нисък риск от кървене.

5. Предпочетан пред антагонистите вит. К при деца с чести промени в диетата и прием на съпътстващи медикаменти.

6. Притежава частична обратимост на анти-Ха ефекта с протамин (~60%).

7. Акумулира при нарушена бъбречна функция.

Протокол за употреба на НМХ при деца (E. S. Roach et al. 2008)

Показател	**Инициална лечебна доза**	**Инициална профилактична доза**
Reviparin – телесно тегло-зависима доза в единици/кг за 12 ч.		
< 5 кг	150	50
> 5 кг	100	30
Enoxaparin – възрастово-зависима доза в мг/кг за 12 ч.		
< 2-месечна възраст	1,.5	0.75
> 2-месечна възраст	1.0	0.5
Dalteparin – доза за детска възраст в единици/кг за 24 ч.		
	129 ± 43	95 ± 52
Tinzaparin – възрастово-зависима доза в единици/кг за 24 ч.		
0 – 2 м.в.		275
2 – 12 м.в.		250
1 – 5 г.в.		240
5 – 10 г.в.		200
10 – 16 в.г		275

Изводи

Децата с остър АИИ трябва се лекуват първоначално с антитромботични средства при липса на противопоказания. Използват се антикоагуланти (НМХ или НФХ) или антиагреганти (аспирин).

При АИИ в резултат на тромбофилия или кардиопатия антикоагулантите обикновено са предпочитаният подход.

Дългосрочната антитромботична профилактика включва антиагреганти (аспирин) или антикоагуланти (НМХ или варфарин) в зависимост от патогенезата на АИИ.

Превантивните лекарства обикновено се приемат най-малко 2 години, а в повечето случаи и по-дълго.

При продължителна употреба на аспирин трябва да се осигури защитата на стомашно-чревния тракт.

Литература

1. Божинова В, Димова П, Гергелчева В, Томов В, Янков Т. Антифосфолипиден синдром при деца мозъчни инсулти Българска неврология. 2005,2,2 :158-163.
2. Марков М, Божинова В. Антифосфолипиден с-м и мозъчен инфаркт при дете с инфекциозен ингвинален лифаденит. Педиатрия. 2011(2):48-51.
3. Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke. 2000 Jul;31(7):1770-8.
4. Chung B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. Pediatrics. 2004 Aug;114(2):e206-12.
5. Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, Leaker M, Jiang XY, Floer A, Kirton A. Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. Blood. 2017 May 18;129(20):2793-2800.
6. de Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. Semin Hematol. 2007 Apr;44(2):106-13.de Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective revue. Semin Hematol. 2007;44:106–13.
7. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager JY, Wirrell EC, Wood E, Shevell M, Surmava AM, McCusker P, Massicotte MP, MacGregor D, MacDonald EA, Meaney B, Levin S, Lemieux BG, Jardine L, Humphreys P, David M, Chan AK, Buckley DJ, Bjornson BH. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. Pediatr Neurol. 2017 Apr;69:58-70.
8. deVeber GA, Kirkham F, Shannon K , Brandão L, Sträter R, Kenet G, Hartmut Clausnizer H, Moharir M, Kausch M , Askalan R, MacGregor D, Stoll M, Torge A, Dlamini N, Ganesan V, Prengler M, Singh J and Ulrike Nowak-Göttl. Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. Haematologica. 2019 Aug; 104(8): 1676–1681. Prepublished online 2019 Jan 24 Haematologica. 201910.
9. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, Bridge S, Monagle P, deVeber G, Leaker M, Chan AK, Massicotte MP. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. J Pediatr. 2000 Apr;136(4):439-45.
10. Durrani-Kolarik S, Manickam K, Chen B. COL4A1 Mutation in a neonate with intrauterine stroke and anterior segment dysgenesis. Pediatr Neurol. 2017 Jan;66:100-103.
11. Felling RJ, Sun LR, Maxwell EC, Goldenberg N, Bernard T. Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management. Blood Cells Mol Dis. 2017 Sep;67:23-33.
12. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billinghurst L, Daniels SR, DeBaun MR, deVeber G, Ichord RN, Jordan LC, Massicotte P, Meldau J, Roach ES, Smith ER; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Management of stroke in neonates and children: A Scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019 Mar;50(3):e51-e96.
13. Fullerton HJ, Wintermark M, Hills NK, Dowling MM, Tan M, Rafay MF, Elkind MS, Barkovich AJ, deVeber GA; VIPS Investigators. Risk of recurrent arterial ischemic stroke in childhood: A prospective international study. Stroke. 2016 Jan;47(1):53-9.
14. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, Feltes TF, Foster E, Hinoki K, Ichord RN, Kreutzer J, McCrindle BW, Newburger JW, Tabbutt S, Todd JL, Webb CL; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013 Dec 17;128(24):2622-703.
15. Goldenberg NA, Bernard TJ, Fullerton HJ, Gordon A, deVeber G; International Pediatric Stroke Study Group. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. Lancet Neurol. 2009 Dec;8(12):1120-7.

16. Günther G, Junker R, Sträter R, Schobess R, Kurnik K, Heller C, Kosch A, Nowak-Göttl U; Childhood Stroke Study Group. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. Stroke. 2000 Oct;31(10):2437-41.
17. Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. Arch Dis Child. 2005 Apr;90(4):402-5.
18. Hedegaard SS, Klein AC, Hvas AM. The significance of thrombophilia in paediatric thromboembolism. Scand J Clin Lab Invest. 2018 Nov-Dec;78(7-8):551-555.
19. Kenet G, Lütkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, Chabrier S, Chan A, deVeber G, Fiedler B, Fullerton HJ, Goldenberg NA, Grabowski E, Günther G, Heller C, Holzhauer S, Iorio A, Journeycake J, Junker R, Kirkham FJ, Kurnik K, Lynch JK, Male C, Manco-Johnson M, Mesters R, Monagle P, van Ommen CH, Raffini L, Rostásy K, Simioni P, Sträter RD, Young G, Nowak-Göttl U. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation. 2010 Apr 27;121(16):1838-47.
20. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014 Jul;45(7):2160-236.
21. Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, de Veber G. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. Neurology. 2000 Jan 25;54(2):371-8.
22. Lehman LL, Beaute J, Kapur K, Danehy AR, Bernson-Leung ME, Malkin H, Rivkin MJ, Trenor CC 3rd. Workup for perinatal stroke does not predict recurrence. Stroke. 2017 Aug;48(8):2078-2083
23. Lee J, Croen LA, Backstrand KH, Yoshida CK, Henning LH, Lindan C, Ferriero DM, Fullerton HJ, Barkovich AJ, Wu YW. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. JAMA. 2005 Feb 9;293(6):723-9.
24. Mary V, Wahl F, Uzan A, Stutzmann JM. Enoxaparin in experimental stroke: neuroprotection and therapeutic window of opportunity. Stroke. 2001 Apr;32(4):993-9.
25. Moll S. Thrombophilias--practical implications and testing caveats. J Thromb Thrombolysis. 2006 Feb;21(1):7-15.
26. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, De Rosa L, Hamilton S, Ragg P, Robinson S, Auldist A, Crock C, Roy N, Rowlands S. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. Thromb Haemost. 2006 Feb;95(2):362-72.
27. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. Lancet Neurol. 2004 Mar;3(3):150-8.
28. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, von Eckardstein A. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. Blood. 1999 Dec 1;94(11):3678-82.
29. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, Ferriero D, Jones BV, Kirkham FJ, Scott RM, Smith ER; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Disease in the Young. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Stroke. 2008 Sep;39(9):2644-91.
30. Rodan L, McCrindle BW, Manlhiot C, MacGregor DL, Askalan R, Moharir M, deVeber G. Stroke recurrence in children with congenital heart disease. Ann Neurol. 2012 Jul;72(1):103-11.
31. Schechter T, Kirton A, Laughlin S, Pontigon AM, Finkelstein Y, MacGregor D, Chan A, deVeber G, Brandão LR. Safety of anticoagulants in children with arterial ischemic stroke. Blood. 2012 Jan 26;119(4):949-56.

32. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, Coll I, Felices R, Stone W, Fontcuberta J, Blangero J. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. Am J Hum Genet. 2000 Dec;67(6):1452-9.
33. *Schechter* T, Kirton A, Laughlin S, *et al*. *Safety* of *anticoagulants* in *children* with *arterial ischemic stroke*. *Blood 2012*;119: 949–56.
34. Sträter R, Kurnik K, Heller C, Schobess R, Luigs P, Nowak-Göttl U. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin: antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients: a prospective follow-up study. Stroke. 2001 Nov;32(11):2554-8.
35. Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study. Lancet. 2002 Nov 16;360(9345):1540-5.
36. Zadro R, Herak DC. Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke. Biochem Med (Zagreb). 2012;22(3):298-310.

Енцефалопатия в детската възраст, причинена от вируса на човешката имунна недостатъчност (HIV)

Ралица Йорданова-Козарева

Въведение

От 1981 година, когато са идентифицирани първите случаи на инфекция с вируса на човешката имунна недостатъчност (HIV), броят на заразените деца се увеличи драстично, особено в развиващите се страни. В развитите страни обаче е постигнат голям напредък в ограничаването на майчино-феталното предаване на инфекцията. Според последния доклад на UNIAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Съвместна програма на Обединените нации за HIV и СПИН) броят на хората в света, живеещи с HIV инфекция е 37.7 млн, от които 1.7 млн са деца под 15-годишна възраст. През 2020 г. новозаразените с HIV са 1.5 милиона, от които 150 000 деца под 15-годишна възраст, а починалите са 680 000, от които 99 000 деца под 15-годишна възраст. Въпреки, че общият брой хора, живеещи с HIV инфекция се увеличава, от около 20 години е налице тенденция към снижаване на броя новозаразени и починали от СПИН (1). Това се свързва с напредъка в методите на превенцията и лечението на заболяването. Независимо от това, HIV продължава да е значима причина за смърт, включително и в детска възраст.

Човешкият имунодефицитен вирус е от семейството на ретровирусите. Той има двуслойна липидна обвивка, обгръщаща сферичното му тяло, което с диаметър 110 nm. Генетичната му информация, съдържана в РНК, както и апарата, чрез който се осъществява репликацията и интеграцията по време на първоначалната клетъчна инвазия, е обвита от строго специфичен нуклеокапсид (2).

Заразяването с HIV в детска възраст в 80 – 90% от случаите става по **вертикален път** – вътреутробно (30 – 50%), по време на раждането (35%) или при кърмене (15%). В останалите **около 10%** от случаите, HIV се предава чрез заразени биопродукти, по сексуален път, чрез инжекционни наркотици и други (3). Според данни от различни проучвания предаването на вируса от майка на дете варира в широки граници – 10 – 50%, като то е значимо по-високо преди въвеждането на антиретровирусната терапия (4). Децата на HIV-позитивните майки често се раждат под 37-мата гестационна седмица и имат ниско тегло, както и висока перинатална смъртност (5).

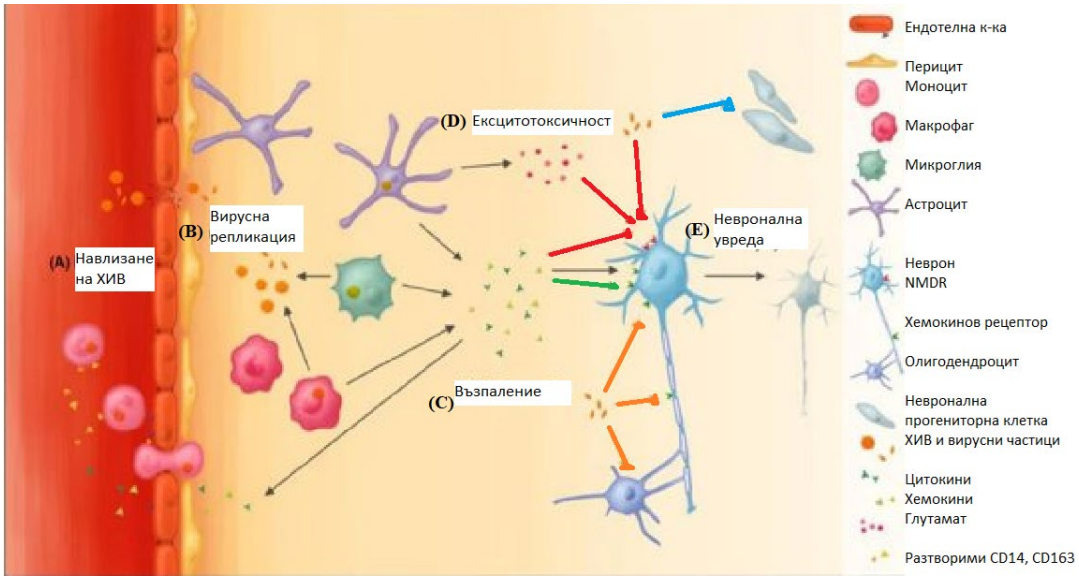
Началната клинична изява на HIV инфекцията в детска възраст е разнообразна – под форма на орална кандидоза, белодробна туберкулоза, рекурентни респираторни инфекции, бактериални кожни инфекции, дерматит, хепатоспленомегалия, лимфаденомегалия и хронична диария (6).

Неврологични усложнения при HIV-инфекция в детска възраст

Те се обособяват в две групи: **директно засягащи нервната** система (HIV-енцефалопатия) и **индиректно засягане,** например в контекста на опортюнистични инфекции и малигнени заболявания. Неврологичната симптоматика и изоставането в нервно-психическото развитие (НПР) може да се дължат и на HIV-асоциираните хипотиреоидизъм, дефицит на витамини и ко-фактори, както и на нисък социално-икономически статус (7).

Патогенеза на HIV-енцефалопатия (HIVE)

Макар че, неврологичните усложнения на с HIV-инфекцията са по-чести при деца в сравнение с възрастните, преобладаващата част от проучванията върху патогенезата са фокусирани върху HIV-асоциираната деменция при възрастни (8). Известно е, че инвазията на вируса в ЦНС става в ранните етапи на инфекцията основно чрез заразени моноцити/макрофаги и CD4+ Т-лимфоцити. Инфектираните макрофаги и микроглия освобождават вирусни протеини, проинфламаторни цитокини и азотен оксид, които имат невротоксичен ефект. Освен това, HIV може да инфектира и CD4+ клетки, каквито са астроцитите. Предполага се, че взаимодействието между вируса и астроцитите има съществена роля в патогенезата на HIV-енцефалопатията в детска възраст. Възможно е това да е свързано с по-голямата възприемчивост на феталните астроцити към HIV-инфекцията или с факта, че развиващия се мозък е по-податлив на нарушения във функциите на астроцитите. Според нови проучвания невроните могат да се инфектират директно от HIV. Загубата на неврони обаче, което е основната патологична характеристика на HIVE, се дължи основно на индиректното им увреждане (9). На фиг. 1 схематично са обобщени ефектите от HIV-инфекцията върху централната нервна система.



Фиг. 1. Ефект на HIV върху клетките на ЦНС. **(A)** Навлизане на HIV в ЦНС чрез инфектирани моноцити, свободни вируси или вирусни частици. Процесът се улеснява от HIV-индуцираната моноцитна и ендотелна активация, астроцитната дисфункция и структурните уведи на кръвномозъчната бариера. **(B) Вирусна репликация.** HIV инфектира и активира макрофагите и микроглията в периваскуларните пространства, където е основната локализация на вирусната репликация. **(C) Възпаление.** Активираните микроглия, макрофаги и астроцити допринасят за освобождаване на проинфламаторни цитокини и хемокини, което води до допълнителен наплив на имунни клетки и до невронална увреда.. Част от възпалителните медиатори могат обаче да имат благоприятен ефект и предпазват от увреди нервната тъкан (зелена стрелка). **(D) Ексцитотоксичност.** Вирусните протеини и HIV-индуцираните хемокини предизвикват освобождаването на глутамат и други ексцитаторни медиатори от невроните и астроцитите, което води до свърхстимулация на N-methyl-D-aspartate рецепторите и респективно до екситотточксичност (червени стрелки). **(E) Невроналните увреди,** причинени от HIV протеини (оранжеви стрелки), екситотоксичността и възпалението водят до аксонална увреда и апоптоза на нервната тъкан. Допълнително HIV уврежда нервните прогениторни клетки, чрез което се възпрепятстват регенераторните процеси и растежа на мозъка (сини стрелки). Адаптирано по C. Blokhuis, C., et al. (2016) (8).

Клинична изява на HIV енцефалопатията

Съществуват разлики в клиничната изява при възрастни и деца (табл. 1). Енцефалопатията при HIV инфекция е най-честото първично неврологично нарушение при HIV-позитивни деца, като в около 20% от случаите е първата клинична изява на СПИН. Среща се по-често при интраутеринно инфектиране, отколкото при пери- и постнатална инфекция. Засегнатите деца по-често имат висок вирусен товар (10). Клиничната изява при HIVE се различава в зависимост от възрастта и начина на заразяване с HIV. В кърмаческа и по-малка детска възраст заболяването протича по-тежко, като е налице значително изоставане в НПР. В случаите на HIVE с клинична изява преди 1-годишна възраст се установява по-ниско тегло при раждане, по-малка обиколка на главата и по-

тежко неврологично засягане (7). Диагнозата HIVE се поставя на основата на наличие на поне един от посочените по-долу три критерия, като той трябва да персистира поне 2 месеца и да са отхвърлени други диагностични възможности (11).

- **изоставане/спиране или регрес в развитието;**
- **придобита микроцефалия;**
- **придобит симетричен двигателен дефицит.**

В еволюционен аспект HIVE е прогресираща или стационирана, като наблюдаваните неврологични нарушения са разнообразни (7). Най-тежко се засягат грубите двигателни умения, които са различни по тежест – от минимални нарушения до невъзможност за самостоятелен седеж (10, 12). В част от случаите е налице спастичната диплегия. Последната се различава от тази при церебрална парализа по това, че най-често има бавна, но понякога трудно доловима прогресия (12). Според проучване на N. Phanuphak & R.M. Gulick (2020) върху 68 деца в предучилищна възраст, получаващи анти-ретровирусна терапия, най-често установяваните нарушения са в езиковото развитие, перцепцията и когницията.

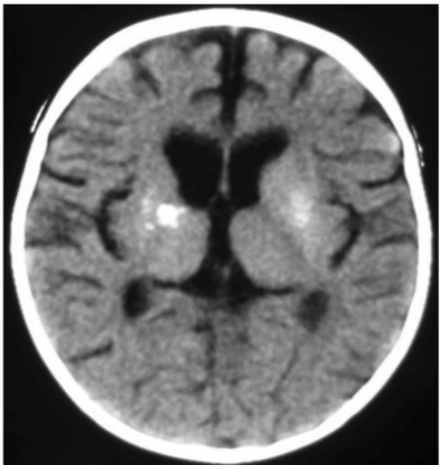
Таблица 1. Ключови характеристики на засягане на ЦНС нервната система в рамките на HIV-инфекция и СПИН) при деца и възрастни (9)

	Възрастни	**Деца**
Особености на централната нервна система	Зряла, с мозъчна атрофия	Незряла, с нарушен растеж
Инвазия на ЦНС по време на първичната инфекция, последвана от компартментализация*	Често	Вероятно често
Таргетни клетки на HIV инфекцията – макрофаги, микроглия и в по-малка степен астроцити	Всички се засягат	Всички се засягат, но астроцитите имат по-голяма роля. Невроните могат директно да се инфектират.
Време на поява на неврологично засягане след вирусната инвазия	Дълъг латентен период	Често първа изява, дори преди появата на значим имунен дефицит
Двигателни и когнитивни функции	Влошени	Нарушени, включително и реч
Опортюнистични инфекции на ЦНС и мозъчно-съдови заболявания	Чести	Редки. Съдовите заболявания са по-чести в развиващите се страни
Ефект от антиретровирусното лечение върху неврологичната симптоматика	Положителен, до евентуално възстановяване на нормални функции	

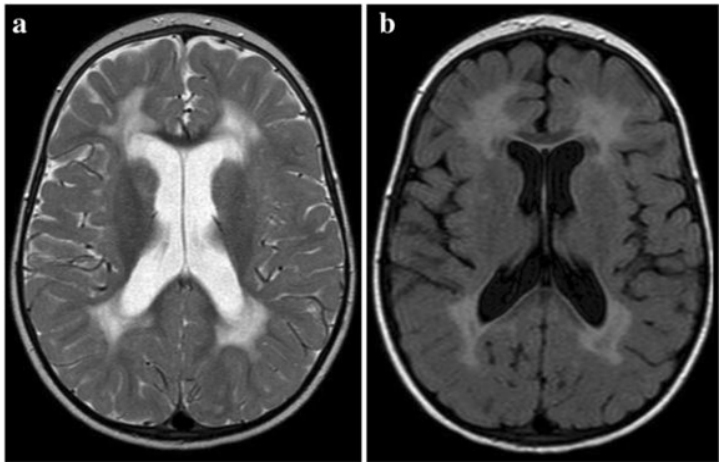
**Компартментализация – панклетъчна инфекция, навлизане на инфекциозния агент във всички клетъчни структури – митохондрии, ядро и др.*

Структурни мозъчни промени при HIVE

K.D. Donald et al. (2015), в проучване върху 68 деца установяват при образни изследвания патологични промени в ЦНС в 71% от случаите. Най-често се отнася за загуба на бяло мозъчно вещество (24%), глобална атрофия (20%), изтъняване на corpus callosum (18%), сигнални промени в бялото мозъчно вещество (18%) (фиг. 3). Интересна находка са двустранните симетрични калцификати в базалните ганглии при 8% от изследваните деца (фиг. 2) (10).



Фиг. 2. Компютър-томографско изследване на централната нервна система при дете с HIV енцефалопатия. Виждат се двустранни симетрични калцификати в базалните ганглии (10).



Фиг. 3. Ядрено-магнитна резонансна томография с T2 (a) и T1 (b) протоколи на изследване при дете с HIV енцефалопатия. Установяват се промени в сигнала на бялото мозъчно вещество (10).

Ефекти на антиретровирусната терапия при HIVE

След въвеждането и рутинното приложение в последните 15 – 20 години на 20-ти век на антиретровирусната терапия се наблюдава значително снижаване на честотата на неврокогнитивните нарушения при HIV-инфектирани деца (8). Доказано е, че започването на терапия в ранна детска възраст има положителен ефект върху НПР, както и върху общото двигателно развитие (14). Не винаги обаче е налице положителен ефект от своевременно започнато лечение, което вероятно е свързано с въздействието на множество фактори, като продължителна вирусна репликация в ЦНС, персистиращо невровъзпаление, необратимо увреждане на ЦНС преди започване на терапията, невротоксични ефекти на самата терапия, социално-икономически и психосоциални ефекти.

Превенция на HIVE

Основава се предимно върху мерките за ограничаване на разпространението на HIV и на вертикалното му предаване. Това включва тестване за HIV на бременни жени с неясен HIV статус и превенция на непланирана бременност при HIV-позитивна майка. Профилактиката на трансмисията от HIV-позитивна майка включва намаляване на вирусния товар чрез антиретровирусна терапия по време на бременността, селективно оперативно родоразрешение, антиретровирусна терапия на новороденото след раждането и хранене с адаптирано мляко (15).

Заключение

В детска възраст HIV инфекцията е най-често резултат от вертикална трансмисия на вируса. Първичното засягането на нервната система в детска възраст е по-често в сравнение с възрастните. Най-честата неврологична проява при деца е енцефалопатията, като често тя е първата изява на заболяването. Енцефалопатията, причинена от HIV, е една от възможните причини за нарушаване на НПР, появата на пирамидна симптоматика и на придобита микроцефалия. Това налага при такива случаи HIVE да присъства в диференциално-диагностичния план, което е и важна предпоставка за своевременни диагноза и начало на антиретровирусна терапия със съответно очакване на по-благоприятен изход. Превенцията на HIVE включва всички мерки за предотвратяване на HIV трансмисия от майка на дете.

Библиография

1. UNIAIDS. UNAIDS 2021 epidemiological estimates 2021.
2. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Annali dell'Istituto superiore di sanita. 2010;46(1):5-14.
3. Burchett SK, Pizzo PA. HIV infection in infants, children, and adolescents. Pediatrics in review. 2003;24(6):186-94.
4. Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, Gaye-Robinson L, Abrams EJ. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). The Journal of pediatrics. 2005;146(3):402-7.
5. Canosa CA. HIV infection in children. AIDS care. 1991;3(3):303-9.
6. Madhivanan P, Mothi SN, Kumarasamy N, Yepthomi T, Venkatesan C, Lambert JS, et al. Clinical manifestations of HIV infected children. Indian journal of pediatrics. 2003;70(8):615-20.
7. Donald KAM, Walker K, Riordan G, Govender R, Wilmshurst J. Neurological complications of HIV/AIDS in childhood. Continuing Medical Education; Vol 30, No 1 (2012): Best of 2011. 2012.
8. Blokhuis C, Kootstra NA, Caan MWA, Pajkrt D. Neurodevelopmental delay in pediatric HIV/AIDS: current perspectives. Neurobehavioral HIV medicine. 2016;7:1.
8. Blokhuis C, Kootstra NA, Caan MWA, Pajkrt D. Neurodevelopmental delay in pediatric HIV/AIDS: current perspectives. Neurobehavioral HIV medicine. 2016;7:1.
9. Van Rie A, Harrington PR, Dow A, Robertson K. Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: a global perspective. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. 2007;11(1):1-9.
10. Donald KA, Walker KG, Kilborn T, Carrara H, Langerak NG, Eley B, et al. HIV Encephalopathy: pediatric case series description and insights from the clinic coalface. AIDS Research and Therapy. 2015;12(1):2.
11. CDC. Revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. 1994;443(RR12):1-10.
12. Mann TN, Donald KA, Laughton B, Lamberts RP, Langerak NG. HIV encephalopathy with bilateral lower limb spasticity: upper limb motor function and level of activity and participation. Developmental medicine and child neurology. 2017;59(4):412-9.
13. Potterton J, Hilburn N, Strehlau R. Developmental status of preschool children receiving cART: a descriptive cohort study. Child: care, health and development. 2016;42(3):410-4.
14. Crowell CS, Malee KM, Yogev R, Muller WJ. Neurologic disease in HIV-infected children and the impact of combination antiretroviral therapy. Reviews in medical virology. 2014;24(5):316-31.
15. Phanuphak N, Gulick RM. HIV treatment and prevention 2019: current standards of care. Current opinion in HIV and AIDS. 2020;15(1):4-12.

Перкутанна ендоскопска гастростомия при деца с нарушения в НПР – индикации и терапевтичен ефект

Иван Янков

Увод

Затрудненията при хранене са чест проблем при децата с болести на нервната система. Това се дължи наред със засягането на черепно-мозъчните нерви (ЧМН) и на комплексни причини – принудителното лежащо положение, промяна в мускулния тонус, гръбначно изкривяване, енцефалопатия, вторичен гастро-езофагеален рефлукс (ГЕР) и др. Независимо от подлежащата причина, най-честият патофизиологичен механизъм е дисфагията – изолирана оро-фарингеална, езофагеална или комбинирана.

Затрудненията в преглъщането най-често не се изявяват клинично когато детето получава кърма или адаптирано мляко. Това е свързано с физиологичните особености на суканото т.е. на храна под форма на хомогенна течност. В този контекст оралната фаза при суканото е рефлекторна, езикът се движи в една плоскост и рефлексът се генерира от две групи ядра *(nucleus tractus solitarii и nucleus ambiguus)* и опосредства от ЧМН. При преглъщането на немлечната (нехомогенна и нетечна) храна има обективни предпоставки за нарастване честотата на дисфагията – първият етап на оралната фаза е волеви, необходимо е съучастие на сензорната кора и движението на езика е в много плоскости.

Съобщаваната честота и причини за дисфагия при деца варира в различните центрове, но като най-често съобщаваната причина е (детската) церебрална парализа (ЦП). P. Dodrill и съавт. (2015) посочват ЦП и хипоксемично-исхемичната енцефалопатия като основна причина за дисфагия, равна на общата честота на всички останали причини – хидроцефалия, туберозна склероза, мускулна дистрофия, метаболитни енцефалопатии, панхипопитуитаризъм и псевдохипоалдостеронизъм. Церебралната парализа е и най-честото неврологично заболяване, при което се наблюдават усложненията на дисфагията – аспирационна пневмония, спонтанен пневмоторакс, хронична пневмония и др.

Особености на перкутанната гастростомия

Ентералното хранене дава възможности за корекция на хипотрофията вследствие дисфагия. Провеждането му е възможно при наличие на функциониращ гастро-интестинален тракт (ГИТ) и поставено устройство за доставяне на храната. Последното може да бъде оро- или назогастрална сонда (НГС), перкутанна гастростома (PEG) или техните дуодено- и йеюнални варианти (табл. 1).

Табл. 1. Показания и ползи от ентерално хранене чрез перкутанна гастростома.

Показания	Ползи
Затруднен прием на храна над 4 – 6 седмици и необходимост от продължително хранене над 4 – 6 седмици	Подобряване на хранителния статус
Ентерално хранене за предотвратяване на саркопения	↓ Смъртността
Корекция на дефицит на нутриенти	↓ Болничен престой
Подобряване качеството на живот при хранителен дефицит	↓ Усложнения от основното заболяване
↓ Риск от ГЕР и аспирации	↓ Дискомфорт за пациента
↓ Риск от синуити, пневмония, свързани с оро-/назогастралните сонди	↓ Риск от усложнения в сравнение с тоталното парентерално хранене
Заместване на НГС	↓ Честота на ГЕР
Мотилитетни нарушения	↓ Честота на аспирации
Обструкция на хранопровода	
Нарушения в гълтането	
Лицева фрактура	
Неврологична увреда – кома, булбарна парализа, ЦП	

ГЕР – гастро-езофагеаленрефлукс; НГС – назо-гастрална сонда; ЦП –церебрална парализа;

Различните форми на ентерално хранене при съпоставими ползи се различават по начина на осъществяване, сроковете на използване и наблюдаваните усложнения. Макар да няма идеален вариант, практиката е доказала, че при използване на PEG ползите са повече в сравнение с останалите методи на ентерално хранене (табл. 1).

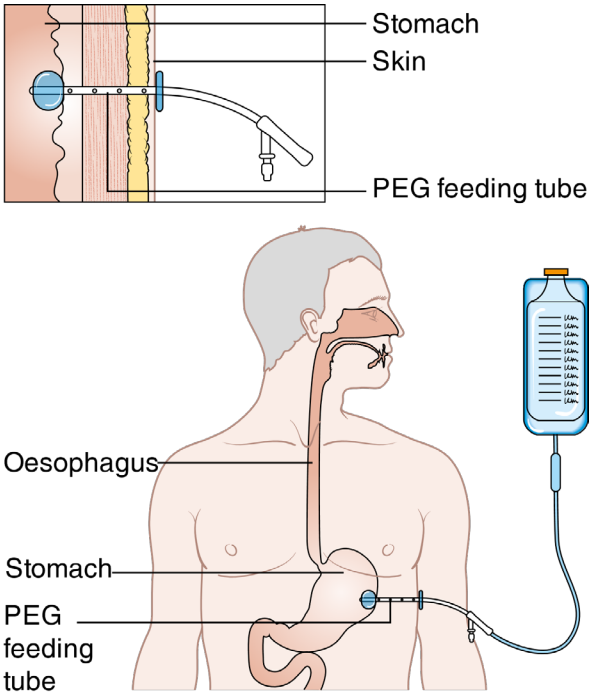
Прилагането на PEG е свързано и с определени противопоказания (табл. 2).

Таблица 2. Противопоказания за поставяне на перкутанн агастростома (PEG) и необходимите грижи за нея.

Противопоказания за PEG	Грижи за PEG
Терминално заболяване Висок постпроцедурен риск Противопоказание за гастроскопия Възпалителни заболявания на предната коремна стена Голям асцит Хепатомегалия Портална хипертония Перитонеална диализа	Редовно почистване на кожата + антиацидна пудра Редовна промивка на катетър с вода след нахранване Периодично завъртане и промяна на дълбочината на сондата, правилно позициониране на външния фиксатор и недопускане на предотвратяване на неговото прегъване

Практически аспекти на перкутанната гастростомия

Известни са два ендоскопски метода за поставяне на PEG – чрез издърпване *(Pull-техника)* и чрез натиск *(Push-техника)* (фиг. 1).



Фиг. 1. Позициониране на перкутанна гастростома (PEG – перкутанна гастростома; stomach – стомах; Skin – кожа; Oesophagus – хранопровод; PEG feeding tube – гастростомен катетър)

Поставянето на PEG е само част от комплексен план по грижи за стомата, хранене на пациента, предотвратяване и корекция на усложненията. Използват се фабрично и домашно приготвени храни за ентерално хранене. Предимството на първите е, че са балансирани по отношение на макро- и

микронутриентния състав, витамините и микроелементите, както и че са съобразени с необходимите диети при различни болестни състояния, а опаковките са във форма позволяваща директно инфузиране през катетъра. За съжаление те са с висока цена. Домашно приготвените храни (по съответни медицински препоръки, рецептура и пасиране) са подходящи при стабилни пациенти с изяснени хранителни нужди. Недостатък на домашно приготвените храни е нуждата от изготвянето на специална рецептура, съобразяване на методите на готвене с нуждата от пасиране.

След поставянето на PEG е необходима съответна грижа, включваща грижа за гастро-кутанната фистула и кожата – редовното почистване, третиране с антиацидна пудра, периодично завъртане и промяна на дълбочината на сондата, правилно позициониране на външния фиксатор и недопускане на неговото прегъване. Катетърът задължително се промива с вода след всяко хранене. Осигурява се правилно позициониране на външния фиксатор и предотвратяване на неговото прегъване (табл. 2).

Описват се различни усложнения свързани с поставянето на PEG, които до известна степен зависят и от използваните критерии за оценката им. Поради това съобщаваната честота и вида на усложненията варират в широки граници и в отделните центрове, което вероятно се дължи на влиянието на допълнителни фактори, независими от техниката на поставяне и грижата за PEG (табл. 3).

Таблица 3. Усложнения при перкуанна гастростома

Ранни (< 30 ден)	**Късни (> 30 ден)**	**Леки**	**Значими**
Кървене или перфорация Аспирация Илеус Пневмоперитонеум Инфекция на раната Травма на черния дроб Травма на слезката Перфорация на колона - -	Обструкция на изхода на стомаха Перитонит Изтичане покрай стомата Улцерации на стомаха или кожата Запушване на PEG Разрушаване на PEG Гранулации около PEG Персистиране на гастро-кутанната фистула след премахването на PEG - -	Коремна болка Еритем на кожата Гранулации на стомата Изтичане покрай стомата Миграция на PEG с изваждане на катетъра	Инфекция на раната Целулит покрай стомата Перитонит Пневмоперитонеум Значимо кървене Травма на хранопровода Травма на черния дроб Травма на слезката Перфорация на колона Невъзможност за поставяне на PEG

Общата честота на съобщените усложнения е 12 – 47%, като от тях – 22 – 73% са леки, а 3,3 – 17,5% са значимите. В зависимост от времето на поява на усложненията (до и след 30-тия ден от поставянето на PEG) се разпределят на ранни и късни, като честотата им е приблизително еднаква: ранни – 3,7 – 43%, късни – 20 – 56%. По вид най-чести усложнения са кожните инфекции, следвани от системни инфекции, свързани с процедурата. Честотата на усложненията, свързани с PEG са съпоставими по честота, вид и тежест с тези при лапароскопски асистираната перкутанна гастростомия, както и с поставянето ѝ под рентгенов контрол.

Фигура 2. Инфекция на кожата покрай перкуанна гастростома. Вижда се интензивно зачервяване на кожата около отвора на стомата.

Фигура 3. Фрактура на гастростомния катетър

Появата на усложнения нерядко е свързана с определени предразполагащи фактори, от които най-чести са наличието на вентрикуло-перитонеален шънт, съпътстващо тежко заболяване (злокачествено онкологично, муковисцидоза), както и наличието на предшестващо леко усложнение. В зависимост от вида и тежестта на усложнението се прилага консервативно, ендоскопско и хирургично лечение (табл. 4).

Таблица 4. Терапевтичен подход при усложнение на перкуанна гастростома.

Консервативно лечение	Ендоскопско лечение	Оперативно лечение
Сепсис Целулит около стомата Инфекция на катетъра Перфорация на колона с гастроколокутанейна фистула* Лигавична травма на кожата/ стомаха/ хранопровода Постпроцедурна диария Гастроезофагеален рефлукс	Buried bumper syndrome Теч покрай катетъра Механични проблеми на катетъра Миграция на катетъра Персистираща гастрокутанна фистула Кървене	Персистираща гастрокутанна фистула Перфорация на черва Перитонит Напрегнат пневмоперитонеум Травма на паренхимен орган Обструкция на ГИТ от миграция на катетъра Масивно кървене

Заключение

Перкутанната гастростомия е ефективен терапевтичен метод за преодоляване на хипотрофията и дисфагията при пациенти с неврологични нарушения. При използване на PEG при пациенти с показания за ентерално хранене усложненията са относително малко в сравнение с отчитаните ползи.

Библиография

1. Dodrill P, Gosa MM. Pediatric Dysphagia: Physiology, Assessment, and Management. Ann NutrMetab. 2015; 66 Suppl 5: 24-31.
2. Pars H, Çavuşoğlu H. A Literature Review of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy: Dealing with Complications. Gastroenterol Nurs. 2019; 42(4):351-359
3. El-Matary W. Percutaneous endoscopic gastrostomy in children. Can J Gastroenterol. 2008; 22(12): 993-8.
4. Kumbhar SS, Plunk MR, Nikam R etal. Complications of percutaneous gastrostomy and gastro jejunostomy tubes in children. PediatrRadiol. 2020;50(3):404-414.
5. Sandberg F, Viktorsdóttir MB, Salö M etal. Comparison of major complications in children after laparoscopy-assisted gastrostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy placement: a meta-analysis. PediatrSurgInt. 2018;34(12):1321-1327.
6. Viktorsdóttir MB, Óskarsson K, Gunnarsdóttir A etal. Percutaneous endoscopic gastrostomy in children: a population-based study from iceland, 1999-2010. J LaparoendoscAdvSurgTech A. 2015 Mar;25(3):248-51.
7. McSweeney ME, Smithers CJ. Advances in Pediatric Gastrostomy Placement. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2016; 26(1):169-85.
8. Hansen E, Qvist N, Rasmussen L etal. Postoperative complications following percutaneous endoscopic gastrostomy are common in children. ActaPaediatr. 2017; 106(7):1165-1169.
9. McSweeney ME, Kerr J, Jiang H etal. Risk factors for complications in infants and children with percutaneous endoscopic gastrostomy tubes. J Pediatr. 2015; 166(6): 1514-9.e1.
10. Singh RR, Nah SA, Roebuck DJ et al. Double-blind randomized clinical trial of percutaneous endoscopic gastrostomy y versus radiologically inserted gastrostomy in children. Br J Surg. 2017; 104(12):1620-1627.
11. Fröhlich T, Richter M, Carbon R et al. Review article: percutaneous endoscopic gastrostomy in infants and children. Aliment PharmacolTher. 2010; 31(8):788-801