



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ



ХРАНЕНЕ И РАЗВИТИЕ

Доклади от
Четвърта мултифасетна конференция
върху детското развитие

5 – 6 април 2019, Пловдив

Под редакцията на:
Иван Иванов и Владимир Пилософ

Пловдив, 2020

Хранене и развитие

Доклади от Четвърта мултифасетна
конференция върху детското развитие,
5 – 6 април 2019, Пловдив

*Под редакцията на
Иван Иванов и Владимир Пилософ*

Пловдив, 2020 г.
Медицински университет – Пловдив

Хранене и развитие

Доклади от Четвърта мултифасетна конференция върху детското развитие,
5 – 6 април 2019, Пловдив

Авторски колектив

Адил Мохамед Кадъм; Албена Борисова Тонева-Стоянова;
Анета Вергилова Морфова; Васил Ангелов Котетаров;
Виктория Степан Сарафян; Вили Кръстева Стоянова;
Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла; Десислава Рангелова Бакова;
Димитър Николов Чаталбашев; Елена Ангелова Тимова;
Здравко Здравков Тарълов; Иван Венциславов Янков;
Иван Стефанов Иванов; Иванка Николова Паскалева;
Иглика Галенова Соткова-Иванова; Илиян Валериев Димитров;
Ирина Владимирова Атанасова; Йордан Георгиев Сбирков;
Красимира Иванова Колева; Лалка Стефанова Рангелова;
Мария Петрова Гевезова; Миглена Димитрова Георгиева;
Нарцис Нисим Калева-Ходжева; Ния Йолкова Рашева;
Петър Кирилов Димов; Радка Иванова Масалджиева;
Ралица Велинова Йорданова-Козарева; Ружа Златанова Панчева-Димитрова;
Силвия Павлова Николова; Стоян Найденов Бичев;
Траян Недялков Делчев; Христо Йорданов Иванов;
Христо Николов Мумджиев; Цветелина Ангелова Цветанова

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 инж. Гергана Тодорова

С подкрепата на UNICEF България



ISBN 978-619-237-065-7

Списък на авторите

Адил Мохамед Кадъм – лекар, педиатър, детски ендокринолог, дм; Клиника по педиатрия за лечение на ендокринни и генетични заболявания, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София; Катедра по педиатрия, Медицински университет – София

Албена Борисова Тонева-Стоянова – лекар, специалист по хранене и диететика, главен асистент, д.м.; Катедра „Хигиена и епидемиология“, Факултет „Обществено здравеопазване“, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Анета Вергилова Морфова – логопед, фондация „Карин дом“ – София

Васил Ангелов Котетаров – лекар, психиатър, детски психиатър; Клиника по психиатрия и медицинска психология; УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – Пловдив

Виктория Степан Сарафян – лекар, професор, д.м.н., специалист по клинична имунология и медицинска биология; ръководител на катедра „Медицинска биология“, Медицински университет – Пловдив, НИМУ

Вили Кръстева Стоянова – професор, педиатрия, медицинска генетика, дм; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив, Отделение по медицинска генетика УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла – доцент, педиатър, д.м., Клиника по педиатрия за лечение на ендокринни и генетични заболявания, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ – София; Катедра по педиатрия, МУ – София

Десислава Рангелова Бакова – доцент, д.м., медицинска информатика и здравен мениджмънт; Катедра „Управление на здравните грижи“, Медицински университет – Пловдив

Димитър Николов Чаталбашев – детски анестезиолог, Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Елена Ангелова Тимова – психолог; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Здравко Здравков Тарълов – лекар, главен асистент, дм; Катедра „Патофизиология“, Медицински университет – Пловдив

Иван Венциславов Янков – лекар, педиатър, детски гастроентеролог, гл. асистент, дм; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

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

Иванка Николова Паскалева – лекар, педиатър, токсиколог, магистър по мениджмънт на храните и храненето; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Иглика Галенова Соткова-Иванова – лекар, педиатър, детски невролог, Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Илиян Валериев Димитров – асистент, медицинска биохимия, дб; Катедра по биохимия, Медицински университет – Пловдив

Ирина Владимирова Атанасова – специалист по хранене и диететика; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Йордан Георгиев Сбирков – молекулярен биолог, асистент, д.б., катедра „Медицинска биология“, Медицински университет – Пловдив, НИМУ

Красимира Иванова Колева – лекар, педиатър, детски гастроентеролог, асистент, Втора детска клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

Лалка Стефанова Рангелова – доцент, специалист по хранене и диететика, д.м.; отдел „Храни и хранене“, Националния център по обществено здраве и анализи

Мария Петрова Гевезова – молекулярен биолог, асистент, д.б., катедра „Медицинска биология“, Медицински университет – Пловдив, НИМУ

Миглена Димитрова Георгиева – доцент, педиатър, детски гастроентеролог, д.м.; Втора детска клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

Нарцис Нисим Калева-Ходжева – доцент, педиатър, детски ендокринолог; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Ния Йолкова Рашева – лекар, педиатър, детски гастроентеролог, главен асистент, д.м.; Втора детска клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

Петър Кирилов Димов – лекар, главен асистент, д.м.; Катедра „Патофизиология“, Медицински университет – Пловдив

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

Ралица Велинова Йорданова-Козарева – лекар, педиатър, детски невролог; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Ружа Златанова Панчева-Димитрова – доцент, педиатър, д.м., специалист по хранене и диететика, Катедра „Хигиена и епидемиология“, Факултет „Обществено здравеопазване“, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Силвия Павлова Николова – главен асистент; Катедра „Социална медицина и организация на здравеопазването“, Факултет „Обществено здравеопазване“, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Стоян Найденов Бичев – молекулярна биология, Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом“ – София

Траян Недялков Делчев – лекар, педиатър; Клиника по педиатрия за лечение на ендокринни и генетични заболявания, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ – София

Христо Йорданов Иванов – лекар, главен асистент, медицинска генетика, дм, Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив, Отделение по медицинска генетика УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Христо Николов Мумджиев – доцент, педиатър, неонатолог, дм; Клиника по неонатология, УМБАЛ „Проф. Ст. Киркович“ АД; Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

Цветелина Ангелова Цветанова – лекар, педиатър, детски ендокринолог; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив; Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

Съдържание

Списък на авторите _____	3
Хранене и метаболизъм. Биохимични аспекти и роля на хранителните вещества за човешкия организъм _____ <i>Илиян Димитров</i>	9
Физиологични аспекти на метаболизма: Еволюционни промени в диетата на човека. Промени в обмяната на веществата при физическо натоварване ____ <i>Петър Димов, Здравко Тарълов</i>	26
Митохондриална дисфункция и аутизъм _____ <i>Мария Гевезова, Йордан Сбирков, Виктория Сарафян</i>	37
Нутригеномика и нутригенетика _____ <i>Христо Иванов, Вили Стоянова</i>	46
Ролята на чревния микробиом – необятен свят без който не можем _____ <i>Миглена Георгиева, Ния Рашева, Красимира Колева</i>	57
Съвременни правила за хранене на здраво кърмаче _____ <i>Ирина Атанасова</i>	64
Хранене на недоносеното дете _____ <i>Христо Мумджиев</i>	76
Оценка на недохранване при деца с невропсихиатрични заболявания – международни критерии _____ <i>Албена Тонева-Стоянова, Ружа Панчева-Димитрова, Силвия Николова, Лалка Рангелова, Анета Морфова</i>	90
Парентерално хранене в педиатрията _____ <i>Димитър Чаталбашев</i>	103
Кетогенна диета по литературни данни и първи наши резултати _____ <i>Иванка Паскалева, Цветелина Цветанова, Ралица Йорданова-Козарева, Иван Иванов</i>	117
Затлъстяване – биохимични основи, класификация, клинична картина, усложнения, лечение _____ <i>Нарцис Калева-Ходжева, Цветелина Цветанова</i>	132

Субклинични нарушения на хранителното поведение – психологически измерения _____	146
<i>Радка Масалджиева, Десислава Бакова</i>	
Хранителните разстройства в детска възраст и юношеска възраст – етиология, превенция и поведение _____	159
<i>Васил Котетаров</i>	
Хранене и храносмилателен тракт – грешки, болести и диети _____	170
<i>Иван Янков</i>	
Скрининг за диагностика и лечение на деца с нарушение в растежа – подход и насоки _____	182
<i>Нарцис Калева-Ходжева</i>	
Съвременни концепции за ранна диагностика на нарушенията в нервно-психическото развитие _____	197
<i>Иван Иванов</i>	
MLPA-скрининг при пациенти с разстройства от аутистичния спектър ____	219
<i>Даниела Авджиева-Тзавелла, Адил Кадъм, Траян Делчев, Стоян Бичев</i>	
Езикови нарушения: клинични и генетични аспекти _____	226
<i>Иглика Соткова-Иванова</i>	
Функционална оценка на състоянието, поведението и развитието _____	238
<i>Елена Тимова</i>	

Хранене и метаболизъм.

Биохимични аспекти и роля на хранителните вещества за човешкия организъм

Илиян Димитров

Нуждата от храна

Човешкият организъм е изграден от четири основни елемента – въглерод, водород, кислород и азот (**C, H, O, N**). Комбинациите между тези елементи създават огромно разнообразие от видовоспецифични молекули. За правилното функциониране на организма, освен тези четири елемента са необходими и голям брой други, т.нар. микроелементи – желязо, цинк, мед, магнезий, хлор, фосфор и др. Бозайниците, в това число и човека, се нуждаят от значителни количества храна. Храната е жизнено необходим източник на енергия и всички онези атоми, които са необходими за изграждането на клетъчно специфичните молекули и структури.

Всички функции на човешкия организъм се нуждаят от енергия. Като източник на енергия могат да се използват молекули както с екзогенен, чужд за човешкия организъм произход, така и с ендегенен произход. Човешките клетки могат да усвояват и използват енергията на химичните връзки в поеманите с храната молекули. След разкъсването им, енергията се отделя под формата на електрони и протони. С помощта на ензимни системи (дихателни вериги) енергията на електроните се превръща отново в енергия на химичните връзки в структурата на аденозин трифосфат (АТФ). Молекулите АТФ спадат към групата на високоенергийните фосфати и са основният енергиен източник за клетката и най-удобната за използване форма на енергията.

Основни компоненти на храната и тяхното значение за човешкия организъм

Основните хранителни вещества са въглехидрати, липиди и белтъци. Освен тях в храната присъстват и много други вещества, които са в много по-малко количество, но са от изключителна важност за правилното протичане на метаболитните процеси.

Въглехидратите и триглицеридите (липиди) са хранителни вещества, използвани като основен енергиен източник. Твърдо установен факт е, че мастните киселини, приети под формата на триглицериди, доставят по-голямо

количество енергия за грам, в сравнение с въглехидратите и белтъците. В условия на енергийно равновесие, енергийният прием трябва да бъде равен на енергийния разход.

Освен в енергийния метаболизъм, **липидите** са източник на незаменими мастни киселини. Подобно на аминокиселините, някои мастни киселини не могат да бъдат синтезирани от човешките клетки. Незаменими мастни киселини са **полиненаситени (PUFA's)** с различен брой на двойните връзки – линолова (C18 и 2 двойни връзки), α -линоленова (C18 и 3 двойни връзки), арахидонова (C20 и 4 двойни връзки).

Белтъците, подобно на въглехидратите и липидите, са задължителна част от хранителната диета. Ролята на белтъците като енергиен източник е незначителна при нормално хранене. Белтъците са основният източник на азот. Азотният баланс, подобно на енергийния, се измерва като съотношение между приетия и отделен азот. Белтъците също така са източник на аминокиселини, които се използват за синтез на видовоспецифичните за човека белтъци. Белтъците от храната са източник и на незаменими аминокиселини. Това са аминокиселини, които се използват за синтез на белтъци, но самите те не могат да бъдат синтезирани от човешките ензимни системи. Следователно тяхното присъствие в храната е изключително важно. Някои заменими аминокиселини, като серин и тирозин, биха могли да се синтезират от незаменими такива. Ако в храната липсват субстратите за техния синтез или метаболизмът им е нарушен, то тогава серин и тирозин също се превръщат в незаменими.

Приемът на високобелтъчна диета дава излишък от аминокиселини, които от своя страна биха могли да бъдат изходни субстрати за синтез както на въглехидрати, така и на липиди. Поради всички тези причини белтъците са разглеждат като основен фактор за формирането на тъканите и тяхното оздравяване. В този смисъл, качеството на приеманите с храната белтъци е много по-важно отколкото тяхното количество. За да бъде пълноценен, един белтък трябва да съдържа всичките незаменими аминокиселини и те да бъдат достъпни и представени на организма едновременно.

Последната група полимерни молекули в храната са **нуклеиновите киселини**. Те се разграждат напълно в стомашно-чревния тракт, освобождавайки хетероциклени азотсъдържащи органични съединения наречени **азотни бази**. Повишените нива на азотни бази са съпътствани от повишаване на амонячните нива и от повишена продукция на пикочна киселина от чревните клетки.

Микронутриенти или вещества, които са необходими в количества, значително по-малки в сравнение с основните хранителни вещества

Витамини

Те са нискомолекулни органични съединения, които са необходими в много малки концентрации за правилното протичане на биохимичните процеси, метаболизма и хомеостазата. Те не могат, с малки изключения, да се синтезират от човешките клетки. Основната роля на витамините е като кофактори на ензими, катализиращи различни биохимични реакции.

Витамин В₁ (тиамин): кофактор на ензими от въглехидратната обмяна и цикъла на Кребс – пируват дехидрогеназа (ПДХ), α -кетоглутарат дехидрогеназа и транскетолаза (алтернативен път за окисление на глюкоза).

Витамин В₂ (рибофлавин): активната форма е като ФАД (ФлавинАденинДинуклеотид). Кофактор на ензими от окислението на въглехидрати, мастни киселини, аминокиселини и транспорта на електрони в дихателните вериги.

Витамин В₃ (ниацин, никотинамид): активната форма на витамина е като НАД⁺ (НикотинамидАденинДинуклеотид) или НАДФ⁺. Освен в процесите, в които участва и витамин В₂, участва и в процеси на пренос на електрони, които от своя страна са необходими за анаболитни процеси (синтез на холестерол, мастни киселини и триглицериди). Ниацинът може да се синтезира от човешкия организъм от незаменимата аминокиселина триптофан.

Витамин В₆ (пиридоксал, пиридоксин, пиридоксамин): кофактор на ензими, участващи в метаболизма на азота и аминокиселините.

Витамин С (аскорбинова киселина): играе роля на източник на електрони. Активен участник в процеси на хидроксилиране на аминокиселини.

Витамин А: по-точно е да се говори за група молекули наречени **ретиноиди**, имаща витамин А активност. Основната им роля е в регулацията на клетъчната диференциация, растежа, развитието и диференциацията на тъканите. Освен това участват в процеса на зрително възприятие.

Витамин D (калцитриол): по-скоро хормон отколкото кофактор. Регулира хомеостазата на калция и фосфора.

Витамин Е (токоферол): витамин Е участва в обезвреждането на токсичните свободни радикали. Витамин Е е основният антиоксидант на клетъчните мембрани и плазмените липопротеини.

Витамин К (филохинон с растителен произход и **менахинон** с произход чревната микрофлора): необходим за ензимите, катализиращи формирането на функционално активни фактори, участващи в процеса кръвосъсирване.

Други органични субстанции в храната.

Храната съдържа много други вещества в сравнение с описаните до момента. Някои от тях могат както да се синтезират от организма, така и да се набавят с храната. Съществуват доказателства, че някои от тях като **холин**, са от изключителна важност за човешкия организъм. Молекулата на холина се синтезира от аминокиселината **серин**. Холинът се използва от клетките при синтеза на голямо разнообразие от сложни липиди (фосфатидилхолин), влизащи в състава на клетъчните мембрани. Подобно на холина, **карнитинът** (пренасящ мастни киселини през вътрешната митохондриална мембрана), също би могъл да се новосинтезира от клетките, но и да се поема с храната. Карнитинът се синтезира в черния дроб на възрастни индивиди, но е есенциална добавка към храната на недоносени бебета.

Чрез храната се поемат и малки количества както естествени, така и допълнително добавени вещества, за които се допуска, че имат токсичен за клетките ефект. За такива се смятат някои алкохоли, соланин, подобрители, подсладители, стабилизатори и др. **Соланинът** например се намира в малки количества в зрелите картофи, а в доста по-големи в зелените такива. Доказано е, че той представлява инхибитор на ензима **холинестераза**. Една от функциите на тези ензими е свързана с правилното функциониране на нервната система. При поемане на високи количества соланин се стига до развитие на коремна болка, съпътствана с повръщане и дихателни проблеми. В най-лошият случай се стига до фатален край.

Все по-голямо внимание се обръща на вещества, които се натрупват в храната по време на нейната предварителна обработка и последващо готвене. От голям интерес е получаването и присъствието на **транс-мазнините**. Нормално те присъстват в малки количества в храни от животински произход – месо и млечни продукти. Тези мазнини се получават при хидрогениране на рибено масло и растителни мазнини. Повишеният им прием се свързва с повишен риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания. Други вещества – **акриламид 2-пропанамида** (получава се при пържене) и **3-монохлорпропан 1, 3-диол** (при индустриална обработка на белтъци със зеленчуков произход) – са с доказан канцерогенен ефект при животински експериментални модели.

Хранителните фибри представляват структурни компоненти от клетъчната стена на растителните клетки (целулоза, хемицелулоза, лигнин,

пектини и др.). Те не могат да се разграждат от храносмилателните ензими на човека. Богатата на фибри храна се свързва с понижаване на кръвните нива на холестерол и с намалена проява на рак на дебелото черво, сърдечно-съдови заболявания и диабет тип 2.

Пребиотиците са късоверижни олигозахариди. Монозахаридният им състав, вида на гликозидните връзки и степента на полимеризация са важни за пребиотичните им свойства. Основните източници на пребиотици са плодове, мляко и мед.

Чревната микробиота е важен фактор за развитието на редица метаболитни заболявания. Тя се намира под въздействието на микробния геном от една страна и хранителната среда, от друга. Пребиотиците не могат да се използват от човешкия организъм като храна, тъй като съдържат специфични гликозидни връзки, не се разпознават като субстрати и не могат да бъдат атакувани от храносмилателните ензими на човека. Те могат да бъдат субстрати за редица чревни микроорганизми. Приети като хранителна добавка, пребиотиците проявяват способността да стимулират растежа на полезната микрофлора в дебелото черво. Това от своя страна би могло да доведе до благоприятно повлияване на гликемичния контрол, пропускливостта на червата, възпалителни процеси и метаболитни състояния като захарен диабет тип 2.

Метаболизъм

Метаболизмът обхваща всички процеси, които протичат в живите клетки. Метаболизмът има две страни – катаболизъм и анаболизъм. **Катаболитни** са всички химични реакции, които са свързани с разграждането на веществата и печалба на енергия. С термина **анаболизъм** се означават реакциите на синтез, реакции на изграждане на по-сложни молекули, съпроводено с изразходване на енергия. Всички химични превръщания, с много малко изключения, са ензимно-катализирани. Ензимите са високоспециализирани молекули, които ускоряват протичането на химичните процеси. Голяма част от ензимите са белтъци и работят в сътрудничество с нискомолекулни, небелтъчни съставки наречени кофактори. Ензимите притежават две свойства от изключителна важност за клетката. Първо, те притежават специфичност на действие, позволяващо един ензим да катализира метаболизирането на един или няколко близки по структура субстрати. По такъв начин се определя метаболитния облик и възможности на клетката. Второ, тяхната ензимна активност може да се регулира, позволявайки клетъчният метаболизъм да се адаптира към непрекъснато променящите се условия в клетката и извън нея. Схематично, в

метаболизма могат да се различат четири основни етапа (фиг. 1). На всеки един от тях, основните хранителни вещества претърпяват сходни превръщания. От една страна това води до освобождаване и използване на енергията на молекулите, а от друга до редуциране на голямото разнообразие от органични молекули в сравнително малък брой крайни продукти. Това дава уникалната възможност за взаимно превръщане на молекулите от един клас в молекули от друг.

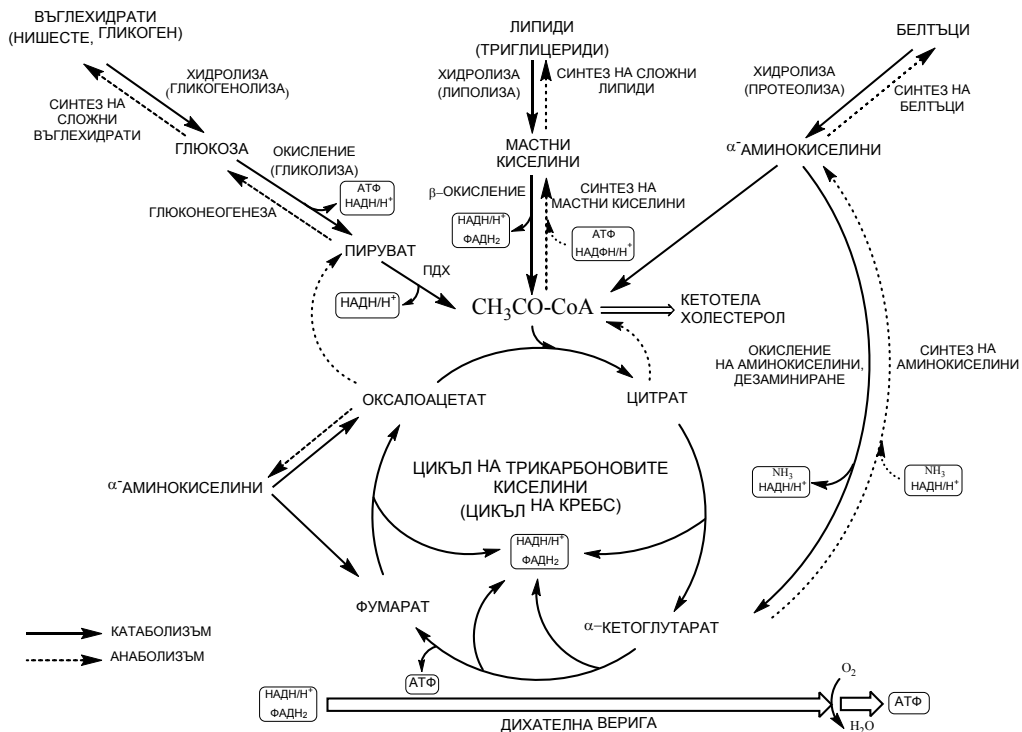
Първият етап в катаболитно отношение е хидролитичното разграждане на основните класове органични молекули в храната. Високомолекулните, полимерни молекули като белтъци, скорбяла, триглицериди и нуклеинови киселини, приети като храна, са носители на чужда генетична информация и са видово специфични. Те не могат да се използват като готови субстрати от клетъчния метаболизъм. Поради тази причина, те се подлагат първо на действието на храносмилателните ензими. Храносмилателните ензими се секретират в различни отдели на храносмилателната система и участват в превръщането на полимерните молекули от храната в техните мономерни единици. Процесът е извънклетъчен и протича в лумена на стомашно-чревния тракт. Белтъците се хидролизират до α -L-аминокиселини, скорбялата до глюкоза, триглицеридите до мастни киселини и глицерол, а нуклеиновите киселини до нуклеотиди. Мономерите от своя страна не носят информация относно произхода си, те са видово неспецифични и могат да се използват по-нататък в метаболизма на клетката.

По време на **вторият етап** от катаболизма, мономерите се подлагат на вътреклетъчни, окислителни процеси. Глюкозата и други монозахариди се окисляват основно в метаболитен път наречен **гликолиза**. Гликолизата е единственият метаболитен път, при който отделената енергия се запазва в удобен за използване вид, като молекули АТФ. Монозахаридите биха могли да се окисляват и в друг, алтернативен на гликолизата катаболитен път наречен **пентозо-фосфатен път**. Висшите мастни киселини се катаболизират по пътя на **β -окислението**. След елиминиране на съдържащият се в тях азот, по-голяма част от аминокиселините също могат да се включат в окислителни процеси и да бъдат разградени с енергийна печалба. Целта на вторият етап е да отдели част от енергията на молекулите и да унифицира формата, под която техните въглеродни атоми ще продължат да се използват. Основният продукт на вторият етап е молекулата на ацетил-коензим А (Ацетил-КоА).

Третият етап се представлява от реакциите на **цикъла на трикарбоновите киселини – ЦТК** (Цитратен Цикъл или Цикъл на Кребс). Независимо от техния произход, въглеродните атоми навлизат в ЦТК под формата на ацетил-КоА. Някои от аминокиселините могат да навлязат

директно, не като ацетил-КоА, а като междинни метаболити от цикъла. Смисълът на ЦТК е крайното окисление на молекули, идващи както от храната, така и от ендогенни енергийни източници като гликоген и кетонни тела. Енергията от субстратите и междинните метаболити се освобождава и пренася към ензимите от **четвъртият етап** от катаболизма – митохондриалните дихателни вериги – под формата на електрони и протони.

Цикълът на Кребс играе роля както в катаболитно, така и в **анаболитно отношение**. Третият етап в катаболизма лесно би могъл да се превърне в **първи етап** в анаболизма. При излишък на енергия и въглеродни атоми, някои от междинните метаболити на ЦТК могат да се използват като изходни субстрати за синтез на молекули, мономери на основните класове органични съединения. Чрез метаболитните пътища от този етап на анаболизма се обръщат пътищата от окислението на мономерите. Метаболитите, напускащи цикъла в анаболитно направление могат да се използват за синтез на глюкоза, а от глюкоза за клетъчно и тъканно специфични въглехидрати. Други могат да се използват като предшественици за синтез на мастни киселини, а те от своя страна за синтез на триглицериди. Трети се използват за синтез на аминокиселини. Аминокиселините са субстрати за синтез на клетъчно специфични белтъци, клетъчни структури, хормони и медиатори.

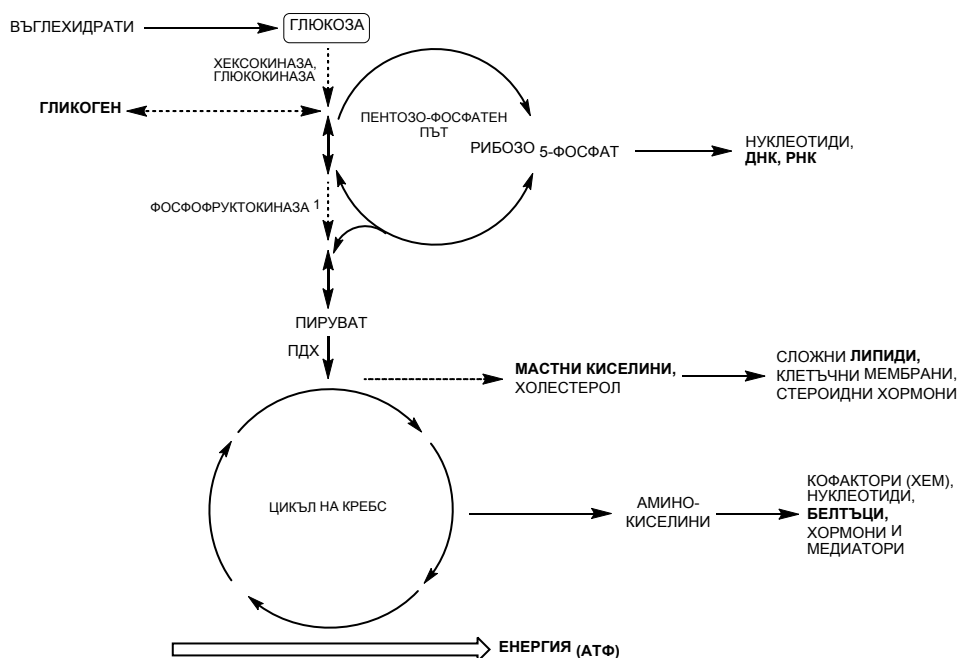


Фиг. 1. Схема на основните метаболитни пътища във въглехидратната, липидната и белтъчната обмяна [1]

Особености на въглехидратната обмяна или в какво биха могли да се превърнат поетите с храната захари

Монозахаридите, получени от хидролизата на въглехидратите в храната, преминават през чревните епителни клетки с помощта на транспортъори и попадат в кръвта. От кръвта, отново с помощта на транспортъори, попадат в клетките. Не всички сложни въглехидрати се храносмилат с еднакъв интензитет и степен. Някои, като царевица и ориз се смилат много бързо и водят до бързо покачване на кръвно-захарното ниво (гликемичен индекс около 80 – в сравнение с бял хляб – индекс 100 – и глюкоза с индекс 140). Други, като плодове и ядки, се разграждат значително по-бавно и водят до повишаване в кръвно-захарното ниво по-бавно и за по-дълъг период от време (индекс между 50 за ябълки и 15 за фъстъци).

Основната роля на въглехидратите от храната е да бъдат енергиен източник за тъканите. Някои клетки, като еритроцитите, са напълно зависими от приема на глюкоза. За разлика от други типове клетки, те не могат да използват други органични молекули, като източник на енергия – нито мастни киселини, нито аминокиселини, нито кетонни тела. Метаболитната съдба на различните монозахариди в различни тъкани и органи е различна.

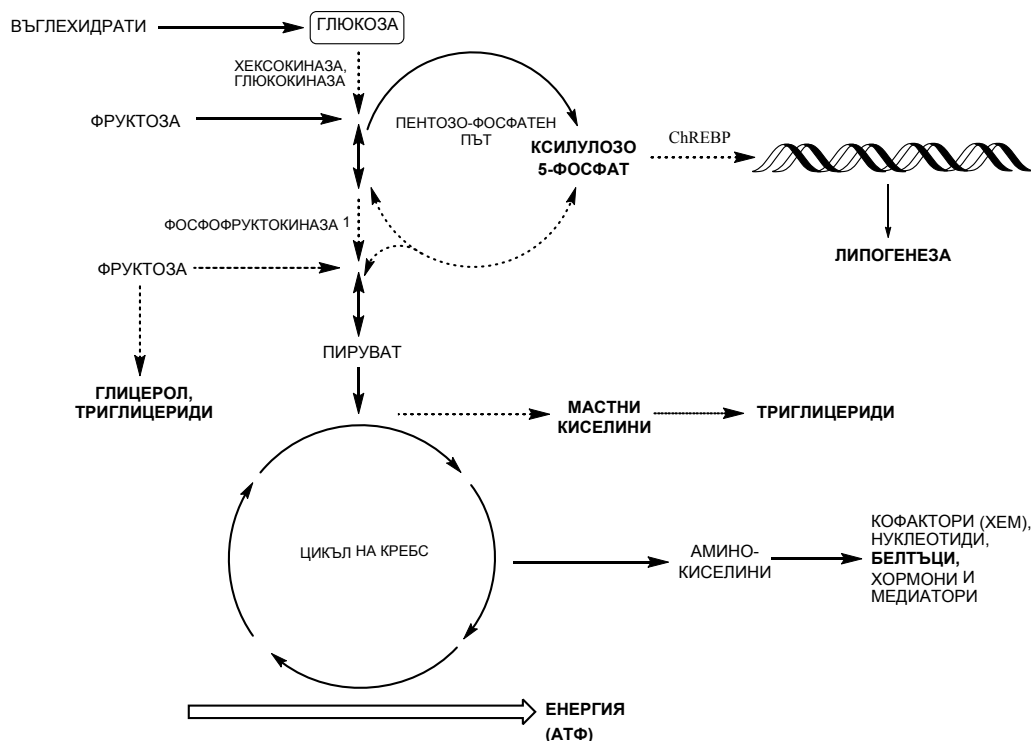


Фиг. 2. Обмяна на глюкоза. Прекъснатите стрелки показват особеностите на чернодробната обмяна на глюкозата. Ензимите хексокиназа (глюкокиназа) и фосфофруктокиназа 1 са регулаторни [1].

След прием на въглехидратна диета, **глюкозата** попада в **черния дроб**. Ролята на черния дроб след нахранване е да поеме част от глюкозата, понижавайки кръвно-захарната ниво. Останалата част от глюкозата се пропуска, за да могат и други органи и тъкани да я използват. Попадайки в черния дроб, глюкозата би могла да се метаболизира до гликоген, мастни киселини и триглицериди (фиг. 2). Само малка част от глюкозата се окислява в гликолизата с енергийна печалба.

Чернодробният гликогенов запас е ограничен. Той възлиза на около 200 – 300 грама след прием на високо-въглехидратна диета. От друга страна, възможностите за синтез на липиди в черния дроб и натрупването им в организма са практически неограничени. След напълването на чернодробните гликогенови депа, излишъкът от глюкоза се насочва към синтез на триглицериди. Нормално черният дроб не складира триглицериди, а ги пакетира и изпраща за съхранение в мастната тъкан. В резултат на прекомерен и продължителен прием на високо-липидна и високо-въглехидратна храна, в черния дроб могат да настъпят процеси водещи до развитие на метаболитни нарушения (неалкохолен мастен черен дроб).

Неусвоената от черния дроб глюкоза се доставя до **извънчернодробните тъкани**, където се подлага на окисление. Освен енергията, глюкозата доставя на тези тъкани въглеродни атоми, необходими за синтез на аминокиселини, мастни киселини, холестерол (фиг. 2). Глюкозата е единственият енергиен източник, който може да се използва от всички клетки в човешкия организъм. Много тъкани, различни от черния дроб, могат да съхраняват малки количества глюкоза под формата на гликоген. Сред тях, мускулите са единствената тъкан, която складира значителни количества глюкоза като гликоген.



Фиг. 3. Обмяна на фруктоза. Прекъснатите стрелки показват особеностите на чернодробната обмяна на фруктозата, а непрекъснатите в останалите тъкани и органи. Ензимите хексокиназа (глюкокиназа) и фосфофруктокиназа 1 са регулаторни, а реакциите които катализират са необратими [1].

Човешките тъкани са в състояние да използват и **фруктоза** (фиг. 3). Независимо в кои тъкани и органи попада, фруктозата претърпява окисление и подобно на глюкозата става източник на енергия и въглеродни атоми за клетъчния метаболизъм.

Метаболизмът на фруктозата, с изключение на чернодробната и обмяна, е значително по-бавен в сравнение с глюкозния. Причината е в ензимите, които я метаболизират. Извънчернодробните тъкани използват едни и същи ензими както за глюкоза, така и за фруктоза. Те обаче имат по-голям афинитет към глюкозата, използват я с предимство и я превръщат в нейните производни с по-голяма скорост. В черния дроб освен общите, за глюкоза и фруктоза, има и ензими специфични за фруктозата. Поради тази причина **обмяната на фруктоза в черния дроб** (фиг. 3) не е толкова стриктно регулирана както тази на глюкозата. Фруктозата се включва в основния метаболитен път на глюкозната обмяна на етап, който е след ключовият регулаторен ензим. Това води до ситуация, в която количествата фруктоза, навлизащи в окислителните пътища почти не могат да бъдат контролирани. Това от една страна, води до натрупване на междинни метаболити, някои от които (ксилулозо 5-фосфат)

повлияват генната експресия на ензими от други метаболитни пътища (обмяна на липиди). От друга страна се надхвърля капацитета на ензимите от основните пътища и междинните метаболити започват да се обменят чрез други ензими. По такъв начин фруктозата упражнява биологични ефекти съвсем различни от тези да бъде енергиен източник. Повишеният дневен прием на фруктоза се свързва с развитие на затлъстяване, възпаление, инсулинова резистентност и нарушена функция на черния дроб. Някои от тези ефекти, като затлъстяване и инсулинова резистентност, се свързват и с повишен прием на глюкоза, но се развиват за по-продължителен период от време и значително по-висок прием на глюкоза.

Роля на липидите в диетата и значението им за клетките

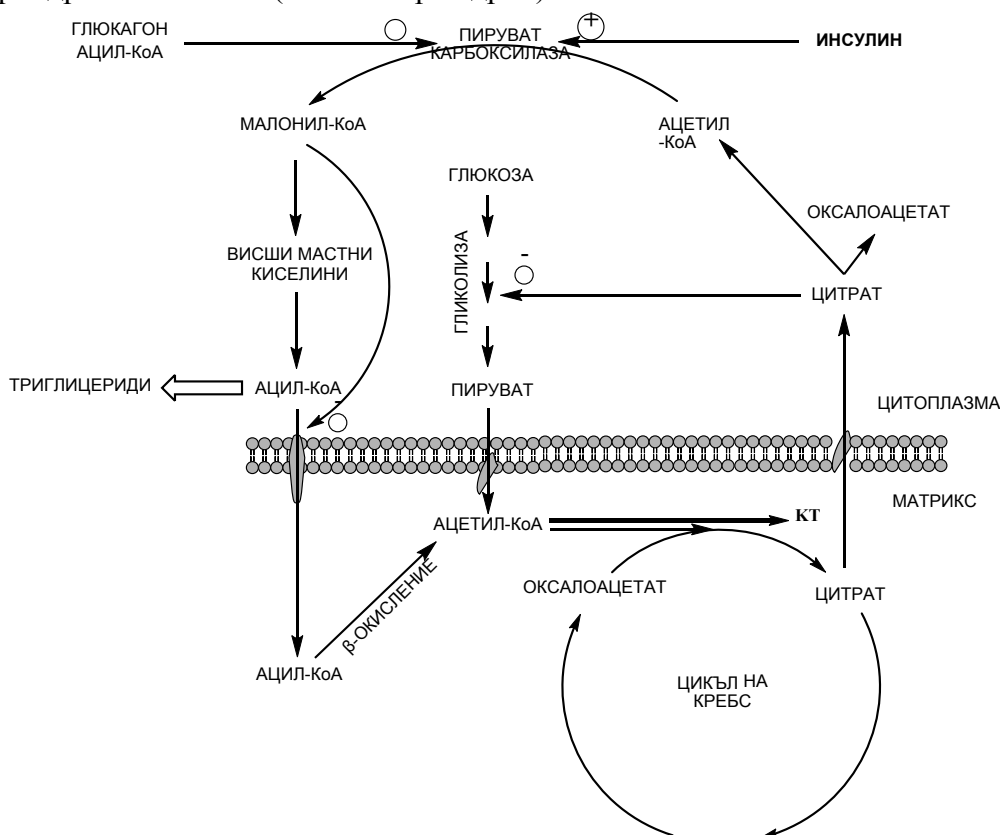
Един от критериите за определяне качеството на липидната храна се базира на степента на насищането и от дължината на веригата на мастнокиселинните остатъци в структурата на триглицеридите. Най-лесно и бързо се храносмилат триглицериди, съдържащи късоверижни, средноверижни и полиненаситени мастни киселини.

Попаднали в организма, триглицеридите, мастноразтворимите витамини и екзогенния (приет с храната) холестерол се транспортират към клетките в състава на липопротеинови комплекси. Доставени в клетките, липидите имат различна метаболитна съдба. Голяма част от свободните мастни киселини, наситени и ненаситени се използват за синтез на сложни липиди – фосфолипиди, гликолипиди и триглицериди. Докато последните играят ролята на запасна форма на липидите, то първите две групи изграждат различни клетъчни компоненти. Други като късо-, средно- и дълговерижните наситени мастни киселини се окисляват и доставят енергия на клетките. В зависимост от типа клетка, холестеролът от храната би могъл да се използва за синтез на стероидни хормони, жлъчни киселини, витамин Д₃ или да се включи в клетъчните мембрани. Излишъкът от холестерол се естерифицира (свързва се с мастна киселина) и складира. Есенциалните мастни киселини и мастноразтворимите витамини участват основно в регулацията на клетъчните процеси. Те могат да бъдат активни участници в тези процеси непроменени или след като бъдат метаболизирани до техни производни.

Основното място за метаболизъм на липидите е черния дроб (фиг. 4).

Черният дроб посреща енергийните си нужди основно от окислението на късо- и средноверижни наситени мастни киселини. Процесът на окисление се нарича β -окисление, извършва се в митохондриите и има няколко особености,

специфични за отделните групи мастни киселини – наситени, ненаситени и производни. Резултатът от β -окислението е натрупване на молекули ацетил-КоА в митохондриите. Тяхната метаболитна съдба е да бъдат субстрати за по-нататъшно окисление в цикъла на Кребс от една страна или за синтез на кетотела от друга. Синтезът на кетотела е процес, протичащ единствено в черния дроб. Всички ензими се намират в митохондриите на чернодробните клетки. Въпреки, че черния дроб играе основна роля в окислението на мастните киселини, редица други тъкани и органи, като скелетните мускули, също притежават всички необходими ензими, за да окисляват мастни киселини. В анаболитно отношение, черният дроб синтезира триглицериди, холестерол, фосфолипиди и липопротеини. Нарушения в липидния метаболизъм на черния дроб, дължащи се на нарушения в процеса β -окисление (в резултат на повишена консумация на алкохол), повишена синтеза на мастни киселини, понижено разграждане на триглицериди са причина за развитие на чернодробна стеатоза (мастен черен дроб).



Фиг. 4. Метаболизъм на мастни киселини в черния дроб. При излишък на глюкоза, част от постъпващите в ЦТК С-атоми се изтеглят в посока синтез на мастни киселини (като *цитрат*, който напуска митохондриите и попада в цитоплазмата). При излишък на мастни киселини в диетата, част от техните въглеродни атоми се изтеглят към синтез на *кетотела* (КТ), преди да се окислят в ЦТК [1].

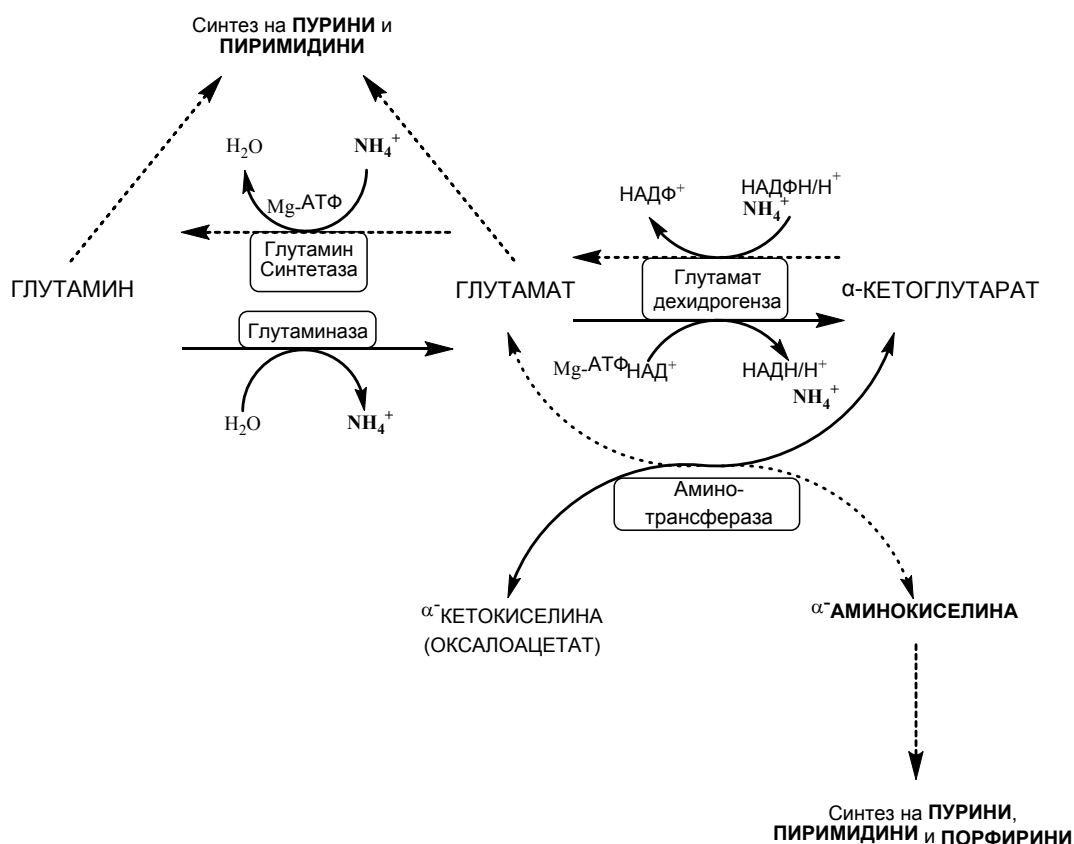
Молекулни особености на белтъчната и аминокиселинна обмяна

Човешките белтъци са изградени от двадесет α -L-аминокиселини. Всичките двадесет съществуват както в свободна форма, така и в свързана, като белтъчни молекули. Осем от тези двадесет аминокиселини са есенциални или незаменими. Някои белтъци, особено тези с животински произход (яйца, мляко, риба и месо) съдържат всичките незаменими аминокиселини в значителни количества. Тези белтъци се приемат за висококачествени или „пълни“. Хранителни белтъци от растителен произход, в които липсват една или няколко незаменими аминокиселини се означават като „непълни“. При храни, в които преобладават растителните белтъци е необходимо да се направят подходящи комбинации с цел прием на пълноценна белтъчна храна.

Подобно на липидния метаболизъм, аминокиселините се метаболизират основно в черния дроб. Освен необходимите за метаболизма на чернодробните клетки белтъци, тук се синтезира и по-голяма част от белтъците, циркулиращи и изпълняващи различни физиологични роли в кръвообращението. Такива са албуминът, който е основният транспортен белтък в кръвта (транспортира билирубин, мастни киселини и др.), белтъците, участващи в транспорта на желязо (трансферин), белтъци, контролиращи възпалителната реакция и оздравяването на тъканите (C-реактивен протеин), белтъците участващи в процеса на кръвосъсирване и др.

При консумация на храни, богати на белтъци и бедни на въглехидрати, аминокиселините биха могли да дадат въглеродните си атоми за синтез на глюкоза (фиг. 1 и фиг. 5). Причината е, че редица тъкани и органи за зависими от наличието на глюкоза в кръвта а при нисковъглехидратна диета кръвно-захарното ниво бързо спада. Процесът на новосинтезиране на глюкоза от невъглехидратни източници се нарича **глюконеогенеза** и е основно чернодробен. Все повече данни говорят, че и други тъкани и органи като бъбреци и черва биха могли да поддържат процеса на глюконеогенеза и да трансформират аминокиселините в глюкоза. Първата стъпка е да бъде премахнат азота от аминокиселините. Това става с помощта на ензими наречени аминотрансферази, процесът се нарича трансаминиране, а азота се пренася като аминогрупа. Азотът се прехвърля основно върху метаболит от ЦТК наречен α -кетоглутарат, от който се синтезира аминокиселината глутамат. Глутаматът на свой ред претърпява окислително дезаминиране и молекулата на α -кетоглутарата се възстановява, за да поеме нова аминогрупа. Отделеният амоняк навлиза в цикличен метаболитен път наречен **уреен цикъл** и напуска организма като нетоксичния краен продукт **урея**. В резултат на

трансаминирането, излишъкът от аминокиселини се превръща в междинни метаболити на цикъла на Кребс, а оттам се пренасочват към процеса на глюконеогенеза. Един от „недостатъците“ на високобелтъчните храни е повишената амонячна продукция. Тя би могла да се увеличи значително и на база на неусвоените аминокиселини, които достигат до чревните микроорганизми и допринасят за повишено отделяне на амоняк.



Фиг. 5. Метаболизъм на аминокиселини и азот. Непрекъснатите стрелки показват посоката на използване на аминокиселините като източник на енергия (α -кетоглутарата е метаболит от ЦТК). Процесът е съпътстван с повишаване на амонячните нива. Прекъснатите стрелки указват посока на синтез на аминокиселини и преразпределяне на азота към азотсъдържащи съединения. В резултат нивата на азота се понижават [1].

Човешкият организъм се справя с повишените нива амоняк като го свързва в органични, азотсъдържащи съединения. Първата реакция е обратна на окислителното дезаминиране на глутамата. В тази реакция, наречена редуктивно аминиране, α -кетоглутаратът е акцептор на амоняк, превръщайки се в глутамат. Глутаматът в реакции на трансаминиране се възстановява до α -кетоглутарат, а азота се насочва към синтез на аминокиселини, а оттам към останалите азотсъдържащи молекули.

Освен с повишена амонячна продукция, излишъкът от белтъци в храната би могъл още да повлияе бъбречната функция и костната минерализация при здрави хора.

Регулация на апетита и храненето. Затлъстяване

Енергийната хомеостаза е резултат от сложни, взаимосвързани процеси, включващи неврални, хуморални и психологически фактори. Всички те се интегрират от мозъка, за да се гарантира, че хранителните вещества са в необходимото количество. Апетитът се контролира от нервни центрове разположени в хипоталамуса. Вентромедиалният хипоталамус е отговорен за ситостта, докато латералния за апетита. Хипоталамуса приема както неврални, така и хуморални сигнали.

Хипоталамусни посредници

Невропептид Y (NPY). Невропептид Y е изграден от 36 аминокиселинни остатъка и е член на фамилия пептиди, към която се отнасят още **панкреатичния полипептид (PPY)** и **пептид YY (PYY)**. Белтъкът се счита за един от най-мощните активатори на храненето. Експерименти с гризачи показват, че повтарящо се излагане на високи дози NPY води до хиперфагия, развитие на затлъстяване и свързани със затлъстяването хиперинсулинемия, хиперкортикостеронемия, понижена термогенеза в кафявата мастна тъкан и понижена концентрация на тестостерон.

Агути-свързан пептид (AgRP). Ефектите на AgRP са подобни на ефектите на NPY. Експерименти с гризачи показват, че приема на единична доза AgRP води до засилване на апетита и повишаване на хранителния прием за период от една седмица.

Меланокортини. Те са група пептиди, които имат общ произход – всички те се получават от една белтъчна молекула-предшественик. Ефектите им са свързани с намаляване на консумацията на храна.

Периферни сигнали на апетита и ситостта

Периферните сигнали биха могли да се разделят в две групи – такива, които контролират ситостта и такива, които се секретират като резултат от натрупващите се в тялото мазнини.

Инсулин. Инсулинът се секретира от β -клетките на панкреаса в резултат на повишаване на кръвно-захарното ниво. Инсулиновата секреция зависи от нивата на глюкоза в кръвта, но не и от нивата на фруктоза. Инсулинът

преминава кръвно-мозъчната бариера чрез рецептор опосредстван транспорт. Повишените нива инсулин потискат апетита и приема на храна. Доказано е, че гризачи, на които е нарушена инсулиновата сигнализация на ниво централна нервна система, затлъстват.

Холецистокинин. Холецистокининът се секретира от ендокринни клетки, които са разположени в стената на тънките черва – на ниво дванадесетопръстник и йеюnum. Неговата секреция се засилва в присъствие на продукти от храносмилателните процеси, протичащи в лумена на червата и от мазнини. Холецистокининът предизвиква изпразването на стомаха, а в добавка засилва чувството за ситост.

Лептин. Лептинът се секретира предимно от бялата мастна тъкан. Неговата кръвна концентрация е пропорционална на общата маса на мастната тъкан. Приемът на лептин при експерименти с гризачи, води до понижаване на хранителния прием и загуба на телесна маса.

Грелин. Грелинът се секретира от ендокринни клетки разположени в стената на стомаха. Доказано е, че грелинът повишава нивата на NPY и AgRP на ниво хипоталамус. Това показва, че грелинът стимулира апетита и действа като активатор на храненето. Грелинът е отговорен за усещането на глад преди хранене.

Затлъстяване

Затлъстяването е значим медико-социален проблем поради широкото си разпространение в наши дни и асоциирането му с развитието на метаболитен синдром, инсулинова резистентност, захарен диабет тип II, хипертоничната болест и някои прояви на сърдечно-съдови заболявания. Причините за затлъстяването могат да бъдат вродени дефекти в метаболизма и регулацията му, влияние на околната среда, начина на живот или най-често комбинация от всички.

Заклучение

Храната е от жизнено важно значение за човешкия живот и здраве. Твърде малък прием от нея води до гладуване, а твърде голям до развитие на затлъстяване. Между тези две крайни състояния се нареждат множество други, продиктувани от голямото разнообразие от диети, начин на живот и т.н. Продължителният прием на конкретна диета би могъл да доведе до появата на специфични симптоми и развитие на клинично състояние, както е например с повишения риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания при прием на

високолипидна диета. Много трудно е обаче, да се определят връзките между диетата и изявата на даден симптом. Причината е в голямото разнообразие от съпътстващи фактори, които оформят клиничната картина.

В последните години се правят опити да се направят индивидуални, т.нар. „коректни“ диети. Смисълът е в изготвянето на диети, които да обхванат целия диапазон от основни хранителни вещества. Един от съпътстващите дебати е по отношение произхода на тези вещества. От основна важност е по-скоро да се постигне правилния подбор и прием на тези вещества, отколкото техния произход. Към момента е много трудно да се постигне съгласие и по отношение на термина „коректни“. Дори и присъствието на всички основни хранителни вещества в диетата, терминът „коректна“ би могъл да се отнася за всяко едно от следващите определения: 1. диета, която предотвратява проявите на симптоми на дефицит; 2. прием, който да повлияе симптомите на дефицит; 3. диета, чрез която да се достигне до конкретна концентрация в кръвта или тъканни нива на определени хранителни вещества; 4. прием, който да доведе до баланс между приема и загубата от организма на определени молекули, за определен период от време и много други. Дори и да се постигне единодушие по отношение на количеството и честотата на прием на дадено хранително вещество, все още съществуват редица проблеми като определяне на нуждите на базата на възраст на индивида, пол, принадлежност към различна човешка популация и т.н. В този ред на мисли дори индивидуалните нужди на един човек към хранителните вещества биха могли да варират – при бременност, стресови ситуации, заболявания, смяна на средата и много други.

Литература

1. Каменов В, Манева А и колектив. Лекционен курс по биохимия за студенти по медицина, дентална медицина и фармация. Медицински университет - Пловдив, 2019.
2. Косекова Г, Митев В, Алексеев А. Биохимия в интернет: Лекции по медицинска биохимия. Трето издание Централна медицинска библиотека, МУ-София, 2016, стр. 153-178; 183-195; 202-212; 236-249.
3. Chatterjea MN, Shinde RN. Textbook of medical biochemistry. Eighth Edition. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, Ltd., 2012, pp. 745-780.
4. Devlin TM. Textbook of biochemistry with clinical correlations. Seventh Edition. John Wiley & Sons Inc., 2011, pp. 1039-1058, 1074-1086.
5. Lieberman M, Marks AD. Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach. Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2009, pp. 591-605; 701-715; 803-831.
6. Marshall WJ, Lapsley M, Day A, Ayling RM. Clinical biochemistry: metabolic and clinical aspects. Third Edition. Elsevier: Churchill Livingstone, 2014, pp.180-214.
7. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. Harper's illustrated biochemistry. 27th International Edition. Mc Graw Hill, 2006, pp. 132-230; 482-506.

Физиологични аспекти на метаболизма: Еволюционни промени в диетата на човека. Промени в обмяната на веществата при физическо натоварване

Петър Димов, Здравко Тарълов

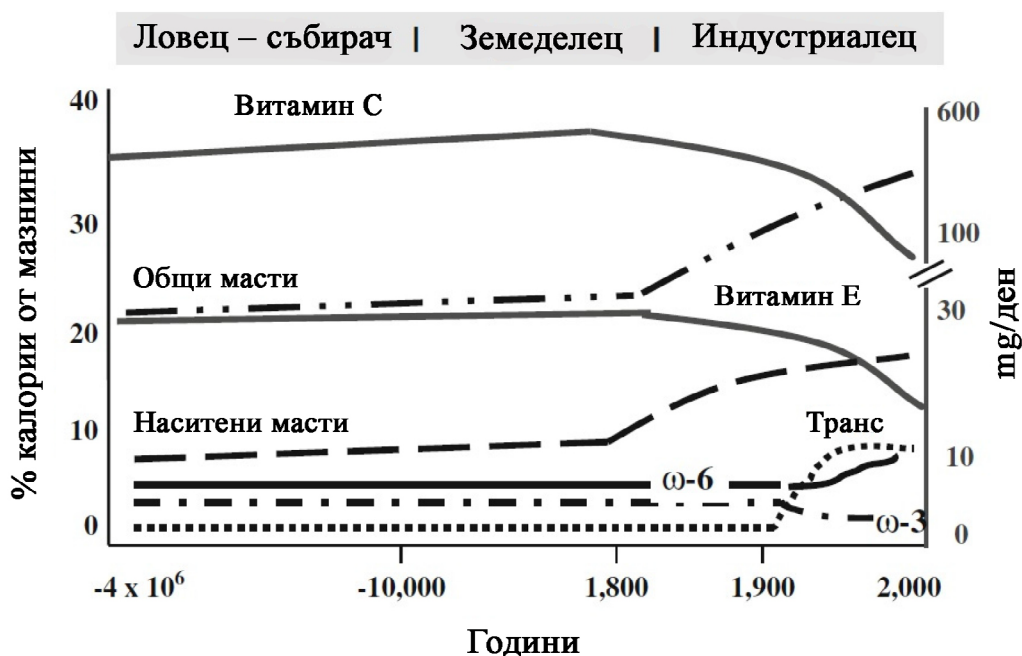
Увод

Метаболизъм (от гр. μεταβολή *metabolē* = смяна, прехвърляне) е съвкупността от биохимичните реакции, които поддържат жизнените процеси в организма. Основните цели на метаболизма са 3: да превръща „горивото“ (храна) в енергия; да осигурява градивен материал за клетъчните структури; да намира начин за елиминиране на крайните продукти на обмяната. Много тясно свързани с метаболизма са и процесите на хранене и физическа активност, тъй като те определят „вноса“ и „разхода“ на енергетичния субстрат. Тези процеси са и мястото, където ние с активни действия можем да се намесим, за да повлияем на метаболизма, като контролираме количеството и качеството на внесената енергия и модифицираме нейното изразходване. Ето защо, за да се получи реална представа за метаболитните процеси при различни физиологични и патофизиологични състояния, редно е да се започне от храненето.

Еволюционни промени в диетата на човека

Диетата на човека е обект на коренни промени в хода на еволюцията. На практика, през повечето време от съществуването на *Homo sapiens* представителите на вида са били ловци и събирачи, което определя и тяхното меню. До преди около 10 хил. год. храната на нашите предци се е състояла предимно от месо, плодове и ядки, като въобще или почти не е съдържала зърнени и бобови култури, както и мляко и млечни продукти. И тогава са съществували значителни разлики в диетата, свързани с географското разположение, климатичните особености, специфичните умения на хората от дадена група и др. Зеделската революция променя драстично живота на човека, а с това и храненето. Осигурява се възможност да се произведе по-голямо количество храна, както и да се изхранят повече хора. Като следствие настъпва драстично нарастване на населението. Обработването на земята води до преминаване от номадския начин на живот към уседналост и създаването на

първите поселища. Основна храна тогава става зърното – различни видове култури в отделните части на света. Хората започват да консумират доста повече въглехидрати и по-малко белтъци. По-нататък идва индустриалната революция, която променя почти всички аспекти на живота, в т. ч. и начинът на производство и обработване на храната. С навлизане на механизацията в земеделието добивите рязко скачат и това води до нов скок в населението, който е силно изразен през XX век. Само допреди по-малко от 100 години – през двадесетте години на миналия век, човечеството е наброявало по-малко от 2 млрд. души!



Фиг. 1. Хипотетична схема на консумацията на различните видове мазнини и на витамини С и Е през филогенетичното развитие на човека. В лявата вертикална скала мазнините са представени като % от дневния енергиен прием, а в дясната вертикална скала приемът на витамини е изразен в mg/дневно (по A.P. Simopoulos, 2002)

Промените в храненето ни следват промените и в други сфери на живота, като в последните столетия и особено през последния век динамиката на тези изменения е с невиджана досега интензивност (Фиг. 1). Да вземем например полиненаситените мастни киселини. Множество проучвания сочат, че в праисторическите времена, отношението на омега-6/омега-3 мастни киселини в храната на човека е било около 1:1 (1), докато днес т. нар. „западна“ диета съдържа между 15 и 20 пъти повече омега-6. Това дава основание да се приеме, че съвременният човек има тежък недостиг на омега-3 мастни киселини. Друг удачен пример е нивото на витамин D в организма. Някои автори приемат, че

нивата му са неадекватно ниски при около 75% от населението на света. Не по-различни са и данните от проведени проучвания у нас (2), което, освен с промяна в диетата, се обяснява и с рязка промяна на начина на живот и труд, по-специално, времето, прекарвано на открито от средностатистическия човек, което в последните по-малко от 100 години е намаляло драстично.

Логично възниква въпросът как може човек да се адаптира към всичко това? На пръв поглед, отговорът е лесен. Всеприето е, че приспособяването към непрекъснато променящата се среда е в основата на еволюцията. Но колко бързо може еволюцията да „отговори“ на споменатите събития? Това зависи от скоростта, с която се сменят поколенията. Предвид продължителността на човешкия живот, можем да кажем, че 100 години са нищожен период, за да се очакват значими еволюционни промени.

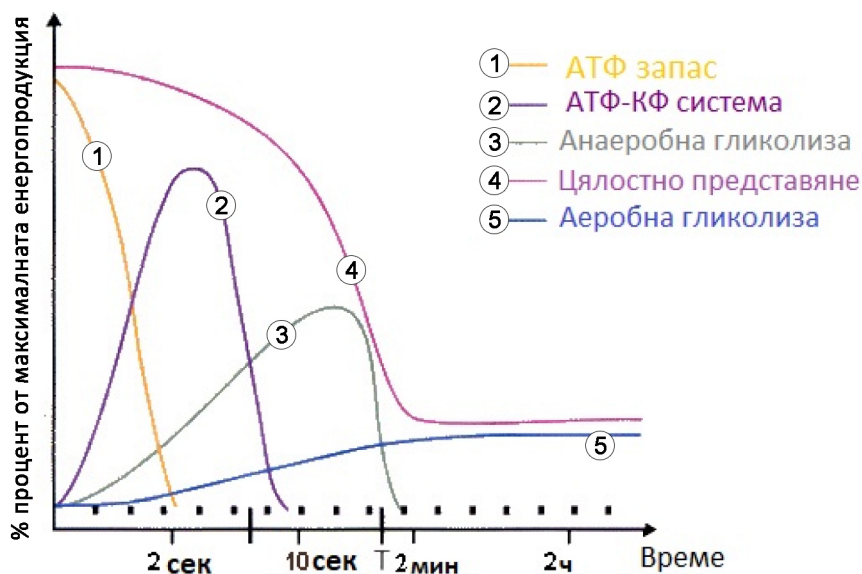
Сред различните съвременни течения в храненето и диетологията, съществува и т. нар. **палео диета**, понякога наричана „диетата на пещерния човек“, която се опитва да наподоби храненето в периода преди земеделската революция. Основанието на поддръжниците на тази теория е, че в продължение на десетки хиляди години човекът е бил изложен именно на такава диета и днес ние не сме биологично подготвени за съвременния начин на хранене. Безспорни положителни страни на този режим са: препоръка за по-голяма физическа активност (в съответствие с доста динамичния живот на ловците-събирачи); избягване на индустриално обработени храни, консерванти и всякакви изкуствени добавки към храните; редовно консумиране на свежи плодове и ядки; избягване на рафинирана захар и др. Съществуват литературни данни за успеха на тази диета при някои обществено-значими заболявания като затлъстяване, инсулинова резистентност, метаболитен синдром (3, 4). Все пак обаче, изключването на зърнени и бобови култури, както и на мляко и млечни продукти, ни лишава от ценни нутриенти, като витамини, калций, а дори и белтъчини. Има данни, че макар и некултивирани, зърнени култури са присъствали в диетата на човека още преди 30 000 години (5). Освен това, експресията на гени, които кодират ензими, разграждащи полизахариди, се увеличава в последните хилядолетия (6) в унисон с промените в храненето. Наивно би било да се допусне, че динамичният процес на еволюцията не засяга и биохимичните реакции. Самият факт, че в човешкия организъм съществуват филогенетично стари („минорни“) метаболитни пътища, за които ние все още притежаваме ензими (макар и рядко „употребявани“), доказва, че метаболитните процеси активно се повлияват от еволюционни промени. В този ред на мисли, да игнорираме 10 000 год., в които човек е изложен на диета, различна от тази на ловците-събирачи, може би, не е най-доброто решение.

Друг важен фактор, който всеки адекватен хранителен режим следва да вземе предвид, е физическата активност. Наред със споменатите вече условия на живот, в т.ч. условия на труд, игра и др., се отбелязва драстично намаляване на физическата активност при хората – нещо, за което не сме „пригодени“ от биологична гледна точка. Според доклад на Световната Здравна Организация (СЗО) от 2015 год. епидемията от хипокинезия е отговорна за около 1 млн. смъртни случаи годишно, само в Европа! Около 60% от хората над 15-годишна възраст не практикуват никакъв спорт или правят това извънредно рядко (7). Този аспект на метаболизма определено заслужава повече внимание.

Резонен въпрос в случая е дали **хранителните добавки** биха могли да ни помогнат да се адаптираме към толкова интензивните промени около нас, като ни осигурят хранителни вещества, които трудно можем да си набавим. На пазара се предлагат огромно количество и разнообразие от подобни продукти с най-различни степени на качество. Разбира се, най-добре би било диетата да бъде максимално пълноценна, разнообразна и балансирана, но това невинаги е възможно поради редица фактори – социална заетост и липса на време, липса на подходящи здравословни храни в близост до работното място или училището, непознаване характеристиките на хранителните продукти, водещо до купуване на некачествени храни, а нерядко и липса на средства за качествена храна поради бедност. Освен това, в случаи на определени по-особени физиологични състояния, като детско-юношеска възраст, бременност, интензивен спорт и др., хората имат различни от средностатистическите потребности и невинаги храненето им е достатъчно пълноценно. Ето защо определени хранителни добавки, съдържащи витамини, минерали, микроелементи и/или различни екстракти, биха могли да бъдат препоръчителни в някои случаи. Важно е тази суплементация да бъде консултирана с лекар, а по възможност и с друг специалист (фармацевт, диетолог), защото съществуват рискове при неправилна употреба, дори на хранителни добавки.

Енергийни системи в човешкия метаболизъм

Храненето осигурява субстрата за енергопродукция и заедно с физическата активност играе основна роля в поддържането на нормалния метаболизъм и хомеостазата на организма. Човешкият организъм разполага с **три основни енергийни системи**, които се различават по субстрат, скорост, продължителност и енергопродукция. В зависимост от това, коя от енергийните системи е водеща и енергообезпечаваща по времена физическо натоварване, се различават и различни типове физическо натоварване (Фиг. 2).



Фиг. 2. Основни енергийни системи на организма по време на физическо натоварване

1. Моментална енергийна система – аденозинтрифосфат – креатин-фосфат (АТФ-КФ)

По време на физическо натоварване, енергията необходима за мускулната работа се получава непосредствено от аденозинтрифосфат (АТФ), чрез отделяне на един фосфатен остатък, при което се получава аденозиндифосфат (АДФ) и се отделя средно 7,3 kcal енергия. За жалост, запасите на организма от АТФ за нищожни (20 – 25 mmol/kg мускулна маса) и по време на едно физическо натоварване той бива изчерпан в рамките на 1 – 2 сек, при максимална интензивност на работа. На този етап, организмът трябва да ресинтезира АТФ максимално бързо, за да поддържа интензивността на мускулна работа. Това се получава с помощта на креатинфосфата (КФ) – той представлява аминокиселина, която „съхранява“ един фосфатен остатък. При отдаването му се отделя енергия, която, макар да не може да бъде директно утилизирана от клетката, се използва за ресинтеза на АТФ (8). АТФ-КФ системата е бърза, анаеробна (кислород-независима) и обезпечава енергопродукцията по време на кратки, експлозивни, високоинтензивни натоварвания. Запасите от КФ са около 80 mmol/kg мускулна маса и са достатъчни за период от 10 – 12 сек. Поради тази причина и едно физическо натоварване с максимална интензивност може да бъде поддържано в тези рамки. Ако си представим, че сме на стадион и се затичаме с всички сили, ще можем да поддържаме тази интензивност не повече от 10 – 12 секунди, напр. 60 – 100 м спринтово бягане. Тази система се включва винаги в началото на физическо натоварване, независимо от интензивността (9).

2. Краткотрайна енергийна система (анаеробна гликолиза)

При тази система, енергопродукцията е резултат от разграждането на глюкоза до пируват, който в последствие в безкислородна среда се превръща в лактат. Глюкозата може да достигне до мускулите чрез кръвния ток или да бъде складирана в мускулите като гликоген, който е основния източник за работата на мускулите по време на физическо натоварване. Анаеробната гликолиза е и основен източник за енергопродукция при липса на кислородна доставка. Всяка молекула глюкоза, в поредица от 10 – 12 ензимно-катализирани реакции, се разгражда до две молекули пируват, като се образуват 2 молекули АТФ, осигурявайки бърза енергия след изчерпване на АТФ-КФ системата с максимален капацитет между 5-10 до 30 секунди от физическото натоварване. При липса на достатъчно кислородна доставка, пируватът се превръща в лактат (млечна киселина) (Фиг. 3). По време на анаеробна работа лактатът може да се повиши от 1 mmol/kg до повече от 25 mmol/kg (9). Натрупването му в мускулите довежда до ацидоза, която потиска гликолитичните ензимни системи и прекратява енергопродукцията. Наред с това се потиска и калциево-свързващият капацитет, което понижава силата на мускулна контракция, води до умора и прекратяване на работата (8).

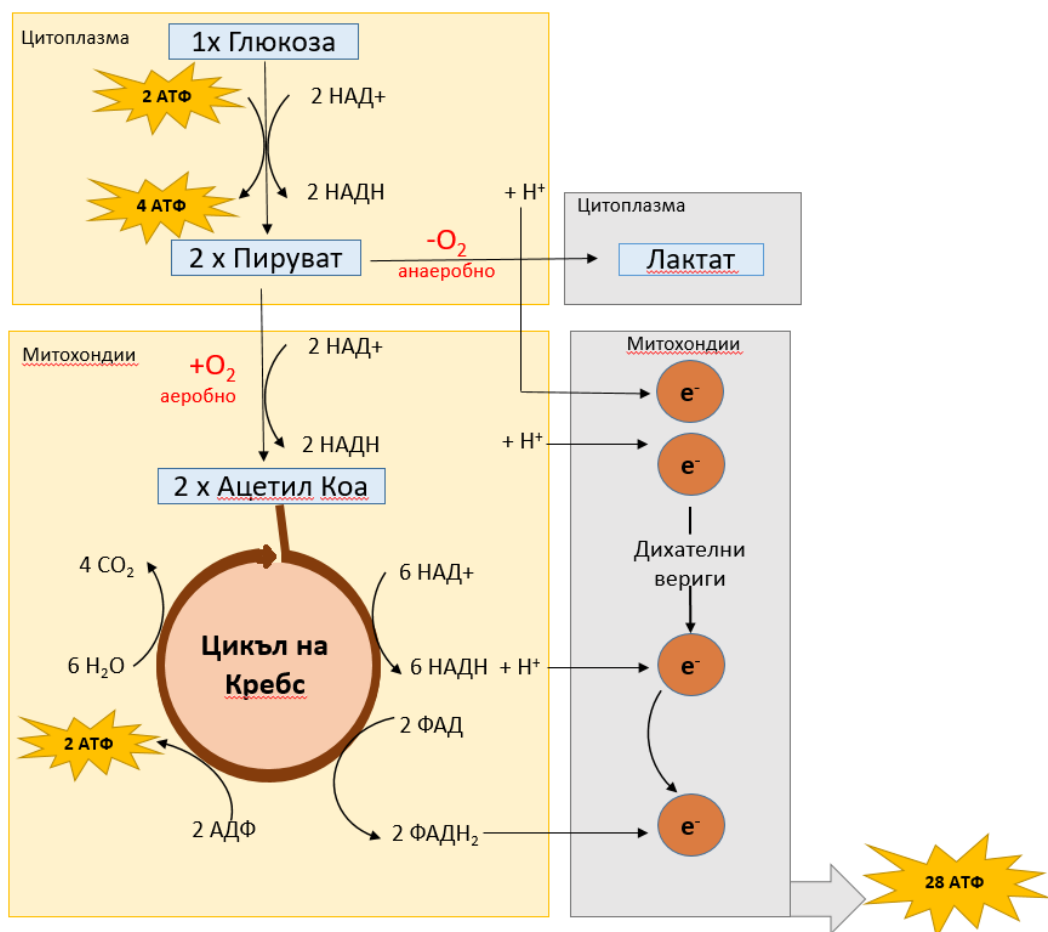
Въпреки ограничения капацитет на анаеробната гликолиза, последната заедно с АТФ-КФ системата са анаеробни т.е. не използват кислород, но са бързи и обезпечават организма по време на първите 60 до 120 сек от натоварването. Точно по тази причина се смята и, че дисциплините 400 – 800 м са едни от най-тежките в леката атлетика, тъй като се използва максимално капацитетът на анаеробните системи (с натрупване на големи количества лактат), преди обаче организмът да превключи пълноценно на кислород-зависима енергопродукция (8).

3. Дългосрочна енергийна система (аеробна гликолиза)

По време на продължително физическо натоварване, изискващо големи количества енергия, ресинтезът на АТФ се получава главно в митохондриите при аеробна оксидация на глюкоза в цикъла на трикарбоновите киселини (цикъл на Кребс) и електрон-транспортните вериги (дихателни вериги). Тази система работи при натоварвания с ниска интензивност, като изисква непрекъсната доставка на кислород. Следователно, колкото повече кислород може да доставя организма до мускулите, толкова повече енергия ще може да продуцира аеробната гликолиза и толкова по-висока ще е работоспособността на индивида. В присъствието на кислород, глюкозата се разгражда до пируват, който се превръща в ацетил-КоА, а последният в поредица от реакции се разпада до CO_2 , вода и енергия, а част от освободените водородни катиони се

включват чрез $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ и $\text{ФАД}^+/\text{ФАДН}$ в дихателните вериги, за допълнителна енергопродукция. Така при наличието на кислород от една молекула глюкоза се получават 28 молекули АТФ (Фиг. 3).

Цикълът на Кребс може да използва като субстрат не само глюкоза, но и свободни мастни киселини, като дори в покой 70% от енергопродукцията се обезпечава от мазнини и само 30% от въглехидрати (9). По време на физическо усилие обаче, това съотношение рязко се пренасочва в посока въглехидратно използване, тъй като глюкозната енергопродукция е по-ефективна от мастната – за образуването на 1 mol АТФ от глюкоза са необходими 3.5 л O_2 , а същото количество АТФ от мазнини – 4 л O_2 . И така, аеробната гликолиза е в състояние да обезпечи физическо натоварване с продължителност до 90 мин (напр., една футболна среща). Именно поради тази причина при продължителни физически натоварвания (над 60 – 90 мин) е препоръчителен приемът на въглехидрати за поддържане на интензивността.



Фиг. 3. Енергопродукция от разграждането на глюкоза – 1. Анаеробна гликолиза 2. Цикъл на Кребс 3. Дихателни (електрон-транспортни) вериги. (Адаптирано по Kenney 2015)

Системи, транспортиращи кислород в организма

Следователно, кислородната доставка и аеробният метаболизъм са от ключово значение за функционалния капацитет – колкото повече кислород може да достави организмът до мускулите, толкова по-голяма ще е и работоспособността. **Кислородната доставка** до тъканите зависи от множество фактори и системи, които да доставят кислорода от околната среда до митохондриите в клетката. Тази кислородна доставка зависи от 3 фактора:

1. Парциалното налягане на кислород в околната среда ($pO_2 = \% \text{ съдържание на } O_2 \text{ във вдишания въздух} \times \text{атмосферно налягане}$).
2. Състоянието на кислород-транспортните системи (дихателна, кръвна и сърдечно-съдова) (**външна система**).
3. Клетъчната митохондриална кислородна утилизация (**вътрешна система**).

Адаптациите на **външната система** са свързани с повишаване минутната вентилация и белодробните обеми; увеличаване на минутния сърдечен обем (= сърдечната честота $\times$ ударния обем), а при тренировки в хипоксична среда – и увеличаване на хемоглобина. Като последица от редовното физическо натоварване се покачва прага на стрес за организма, както и трайна парасимпатикотония в покой, водеща до брадикардия и позволяваща максимално разгръщане механизма на Франк-Старлинг и увеличение в ударния сърдечен обем.

Адаптациите на организма, свързани с **вътрешната система** са свързани с повишаване броя на митохондриите и активността на оксидативните системи. Приема се, че капацитетът на вътрешната система е в пъти по-висок от този на външната, като е в състояние да утилизира доставения до тъканите кислород. Поради тази причина, тренировките за издръжливост са насочени към подобряване капацитета на външната кислород-транспортна система (10).

Видове физически тренировки

В ежедневната практика, с цел подобряване на физическия капацитет, както и за редуциране на телесната маса, се разпознават **три основни типа физическо натоварване** (11):

МСТ – moderate intensity continuous training, или по-известно като „кардио“, поради благоприятния ефект, оказван върху сърдечно-съдовата система. Той се характеризира с ниска интензивност (под анаеробния праг) и висока продължителност – обикновено над 30 – 40 минути, които са

необходими за изчерпване на мускулния гликоген и преминаване към използване на мастни киселини от бета-окислението.

HIIT – high intensity interval training, включващо кратки интензивни периоди на физическо натоварване над анаеробния праг, последвани от такива с ниска интензивност. След такъв тип тренировка нивата на катехоламини остават високи, дори и след приключване на физическото натоварване, водещи до увеличаване на кислородната консумация в покой (ЕРОС – excess post-exercise oxygen consumption). По-високият ЕРОС от своя страна е свързан и с по-голямо използване на мастни киселини и липолиза (12).

И двата типа физическо натоварване (МСТ и HIIT) водят до сходни клетъчни адаптации, макар и по различни механизми, свързани с експресията на гена пероксизомен пролиферативно-активиран рецепторен гама активатор 1-алфа (**PCG-1 α**). Докато високо-интензивните мускулни контракции при HIIT тренировките водят до експресията на PCG-1 α посредством калмодулин- и АМФ-зависими кинази, то при МСТ е резултат от повтарящи се нискоинтензивни мускулни контракции, които, от своя страна, повишават нивата на йонизирания калций и калциево-зависими фосфат-кинази. PCG-1 α е един от основните клетъчни регулатори на кислородния метаболизъм, а експресията му води до: 1. увеличен процент I тип мускулни влакна; 2. митохондриална биогенеза; 3. увеличен липолитичен капацитет; 4. експресия на инсулин-зависими мембранни глюкозни транспортьори GLUT-4 и повишаване на гликогеновия запас (13, 14).

Вегетативната нервна система играе огромна роля, както в поддържане на нормална функция и хомеостаза на организма, така и в адаптациите към настъпващите промени. Тя е тази, която в състояние на стрес и екстремна ситуация активира симпатиковата компонента, а в състояние на покой чрез активиране на парасимпатикуса поддържа жизнените ни функции максимално икономични. Така например при физическо натоварване се активира хеморецепторният рефлекс, който подава сигнал до централните вегетативни центрове с активация на симпатикуса. Той от своя страна повишава съдовия тонус, ударния обем и сърдечната честота. Тези фактори водят до повишаване на кръвното налягане, което пък активира барорецепторния рефлекс с активиране на парасимпатикуса. Във възстановителната фаза след физическо натоварване активирането на парасимпатикуса предхожда „отдръпването“ на симпатикуса (15), което би могло да отнеме и по-дълъг период, както е при HIIT тренировките. От това следва, че взаимодействието между симпатикус и парасимпатикус е изключително сложно и двата клона на вегетативната нервна

работят в синхрон за поддържане на метаболизма и адаптациите на организма към физическо натоварване.

Заклучение

Правилното хранене и адекватната физическа активност са неразделни компоненти от добрия метаболизъм и доброто здраве. Познаването на физиологичните процеси с техните особености, свързани с пол, възраст, хранене, окръжаваща среда и специфични състояния на организма (пубертет, юношество, активен спорт, бременност и др.) позволява на лекарите да предложат най-адекватните мерки за преодоляване на разнообразни патофизиологични процеси и наред с медикаментозната терапия, да прилагат специфични хранителни двигателни режими, както и хранителни добавки, когато това би било от полза за пациентите. Макар да съществуват азбучни истини, поради бурно променящия се свят около нас много аспекти на метаболизма са подложени на интензивна динамика и преразглеждане.

Библиография

1. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids *Biomed Pharmacother.* 2002; 56:365–379
2. Borissova AM, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, Svinarov D, Kassabova L. Vitamin D status in Bulgaria--winter data. *ArchOsteoporos.* 2013; 8:133
3. Tarantino G, Citro V, Finelli C. Hype or reality: Should patients with metabolic syndrome-related NAFLD be on the Hunter-Gatherer (Paleo) Diet to decrease morbidity? *J of Gastrointestin Liver Dis.* 2015;24(3):359-68.
4. Manheimer EW, van Zuuren, EJ, Fedorowicz, Z, Pijl, H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015 Oct; 102(4), 922–932
5. Wang C, LuH, Zhang J, He K, Huan X. Macro-Process of Past Plant Subsistence from the Upper Paleolithic to Middle Neolithic in China: A Quantitative Analysis of Multi-Archaeobotanical Data. *PLoS One.* 2016 Feb 3; 11(2):e0148136
6. Butterworth, PJ, Warren FJ, Ellis, PR. Human α -amylase and starch digestion: An interesting marriage. *Starch/Stärke* 2011, 63: 395-405
7. Sport and physical activity report. Special Eurobarometer 412. Brussels: European Commission, Directorate General for Education and Culture; 2014. doi:10.2766/73002.
8. Kenney WL. Fuel for Exercises. Bioenergetics and muscle metabolism. In: Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of sport and exercise.* Human Kinetics,ampaign IL, 2015, pp 52-70
9. Göktepe AS. Energy systems in sports. NATO Science for Peace and Security Series - E: Human and Societal Dynamics, In: Volume 31: Amputee Sports for Victims of Terrorism, IOS press Ebooks „Ankara, 2007, pp 24-31.
10. Бояджиев Н. Промени в аеробния и работен капацитет на организма. In: Бояджиев Н, Мускулна работа и адаптация на организма към физическо натоварване. АкваГрафикс, Пловдив 2012, pp141-147
11. Borsheim E, Knardahl S, Hostmark AT, Bahr R. Adrenergic control of post-exercise metabolism, *Acta Physiol Scand.* 1998; 162(3):313-23

12. LaForgia J, Withers RT, Gore CJ. Effects of exercise intensity and duration on the excess post-exercise oxygen consumption. *J Sports Sci.* 2006; 24(12):1247-64
13. Laursen PB. Training for intense exercise performance: high-intensity or high-volume training? *Scand J Med Sci Sports.* 2010; Suppl 2:1-10
14. Coffey VG, Hawley JA. The molecular bases of training adaptation. *Sport Med.* 2007; 37(9):737-63
15. Auber AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sport Med.* 2003, 33(12):889-919

Митохондриална дисфункция и аутизъм

Мария Гевезова, Йордан Сбирков, Виктория Сарафян

Въведение

Разстройството от аутистичния спектър (РАС) е хетерогенно неврологично заболяване със сложна патогенеза, характеризиращо се с нарушена комуникация, социални умения, стереотипно поведение и често съпътстващ интелектуален дефицит. Етиологията все още не е напълно известна. Предполага се, че се дължи на сложни взаимодействия между фактори на околната среда и динамиката на физиологичното развитие в генетично предразположени индивиди. Към момента няма надежден лабораторен тест за диагностициране, нито възможност за излекуване.

През последните години все повече проучвания потвърждават връзката между метаболизма, биоенергетиката и митохондриалната дисфункция при пациенти с РАС. В настоящата публикация се разглеждат доказателства, показващи тази асоциация, като се фокусира върху намалена активност на митохондриалната електрон-транспортна верига (ЕТВ), експресията на митохондриалните гени за комплексите на дихателната верига и ролята на оксидативния стрес. Представя се и нов неинвазивен метод за изследване на митохондриалната активност.

Митохондриална дисфункция при РАС

Данните за честотата на аутизма показват постоянно увеличаване на броя на диагностицираните случаи. Хетерогенността между засегнатите индивиди е значителна както на клинично, така и на етиологично ниво, което допълнително затруднява проучванията. Събраните клинични доказателства показват, че в значителна част от пациентите с РАС има повишен оксидативен стрес, митохондриална дисфункция, възпаление и промени, засягащи енергийно-зависими клетки като нервни, имунни и стомашно-чревни. В този контекст, РАС може да включва системни физиологични нарушения, а не само промени в ЦНС.

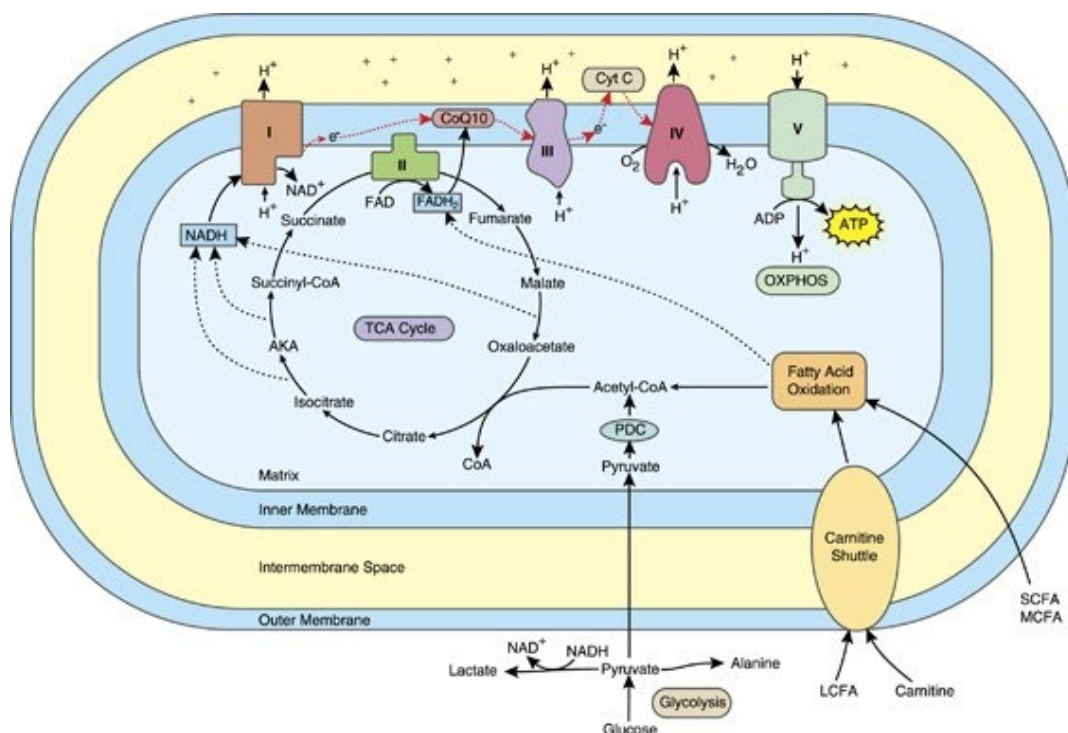
През последните години все повече клинични, генетични и биохимични данни показват, че митохондриалната дисфункция е една от най-често срещаните метаболитни аномалии, свързани с РАС, обясняваща многобройните и различни симптоми (1, 2, 3, 4).

Доказателствата могат да бъдат обобщени, както следва:

- Митохондриални нарушения, които пряко или косвено засягат образуването на аденозинтрифосфат (АТФ), като не е ясно дали митохондриалната дисфункция е причина или резултат от РАС (7, 17, 18, 20, 26, 28).
- Намалена активност на митохондриални комплекси и понижена експресия на гени, кодиращи митохондриални протеини, в мозъчна тъкан, получена *postmortem* от пациенти с РАС (21, 22, 23).
- Повишено производство на реактивни кислородни форми (ROS) при пациенти с РАС поради нарушен митохондриален електронен транспорт или повишено ниво на нормално митохондриално дишане (1, 2, 3, 4, 33, 36).

Митохондриална функция и дисфункция

Митохондриите са двумембранни органели, отговорни за аеробното производство на енергия под формата на АТФ, в еукариотните клетки. Във вътрешната митохондриална мембрана са разположени дихателни вериги, които включват пет ензимни комплекса (I – V), както и два електронни носителя – убихинон (CoQ10) и цитохром С. По време на този пренос електрони преминават през комплексите на електрон-транспортната верига (ЕТВ) и произвеждат АТФ (Фиг. 1).



Фиг. 1. Митохондриална функция и електронна транспортна верига (2)

Заедно с това се образуват и свободни радикали, включително особено вредният супероксид. Ако поради генетични дефекти или придобита дисфункция количеството на ROS е високо, може да възникне оксидативен стрес. В допълнение към енергийната функция, митохондриите поддържат калциевата хомеостаза, осъществяват регулация на апоптозата, генерират сигнали за клетъчно делене и поддържат електрохимичната цялост на клетката (5). Доказано е, че митохондриите участват в пролиферацията, узряването и кортикалната миграция на нервните клетки и са тясно свързани с регулирането и поддържането на синаптичната дейност (6, 7). Тези разнообразни митохондриални функции, съчетани с контрола на клетъчните енергийни нужди, предполагат, че всяка форма на дисфункция може да има сериозни последици и да доведе до заболяване.

Друга важна особеност на митохондриите е наличието на собствен геном, включващ 37 гена, 13 от които кодират субединици от комплекси I-V на ЕТВ, а останалите 22 са за транспортни РНК и 2 рибозомни РНК (8).

Митохондриална дисфункция при РАС може да се класифицира като първична в резултат от мутация в гени, директно отговорни за АТФ продукция, или вторична, дължаща се на други генетични, метаболитни или биохимични дефекти, намаляващи способността на митохондриите за образуване на енергия. Те са наследствени или са придобити от условията на околната среда като замърсители, токсични вещества, хранителни дефицити или лекарства (9, 10).

Доказателства за връзката между митохондриалната патология и РАС

Участието на митохондриите в патогенезата на РАС се доказва с набор от различни високотехнологични методи.

Магнитно-резонансна спектроскопия

Изследване на дорзалния префронтален кортекс на пациенти с РАС чрез фосфор-31 магнитно-резонансна спектроскопия (^{31}P MRS) установява аномалии на митохондриалния енергиен метаболизъм, включващ абнормални метаболитни нива на фосфокреатин, неорганичен фосфат и фосфолипиди (11). Тези метаболитни нива корелират с интелекта и речевите способности на изследваните индивиди. Установени са и ниски нива на N-ацетил-аспартат (NAA), креатин, фосфокреатин, холин и мио-инозитол при деца с РАС в сравнение със здрави контроли (12, 13, 14, 15, 16). NAA е важен мозъчен

метаболит и маркер за митохондриална дисфункция, тъй като се синтезира единствено от митохондриите на нервните клетки.

Биохимични анализи

Въпреки че повечето пациенти с аутизъм нямат мутация, обуславяща първично митохондриално разстройство, лабораторните изследвания показват намалена митохондриална функция, изразяваща се в лактатна ацидоза, повишени нива в урината на метаболити от цикъла на Кребс, плазмен карнитинов дефицит и ниски нива на аденозин трифосфат (АТФ) (17). През последните 30 години многобройни съобщения потвърждават наличието на биоенергиен дефицит при деца с РАС чрез откриване на абнормности в различни биомаркери в мозъка, плазмата, цереброспиналната течност, урината, скелетните мускули и букалната лигавица (18, 19, 20).

Белтъчни комплекси на електрон-транспортната верига

Тъй като ЕТВ има важна роля в производството на АТФ, много изследвания са свързани с функцията на комплексите на дихателната верига, нивата на експресия на кодиращите ги гени и нивата им на активност. Аномалиите в комплексите на дихателната верига могат да доведат до тежки последици в енергийния метаболизъм и повишено производството на свободни радикали, свързано с отключване на оксидативен стрес. Няколко изследвания потвърждават понижени нива на комплексите на дихателната верига във фронталната и темпоралната кора и в малкия мозък при деца с аутизъм на възраст от 4 – 10 години (21, 22). Тези промени не са открити в пациенти на възраст 14 – 39 години, което предполага възрастово-специфични изменения в развитието на комплексите на дихателната верига в определени мозъчни области (21, 22, 23).

В допълнение, маркерите на оксидативен стрес също са значително увеличени в малкия мозък и темпоралната кора на деца с РАС (24). Открита е и намалена активност на пируват дехидрогеназата (25, 26), понижени нива на супероксид дисмутаза (SOD) и повишено окислително увреждане на ДНК (22).

Генетични мутации при РАС

Описани са голям брой мутации в митохондриални и ядрени гени, но никоя от тях не се повтаря с достатъчно голяма честота, за да се приеме за етиологичен фактор.

Цялостното секвениране на митохондриалния геном идентифицира

мутации на mtDNA в част от пациентите (28). Три от мутациите са в силно консервативни области, за които е известно, че кодират митохондриалната tRNA^{Leu} и ND1 и ND4 субединиците на комплекс I.

Изследванията на Chen et al. (2015) и Gu et al. (2013) показват значително повишен брой копия на mtDNA в периферни кръвни клетки при деца с аутизъм (29, 25).

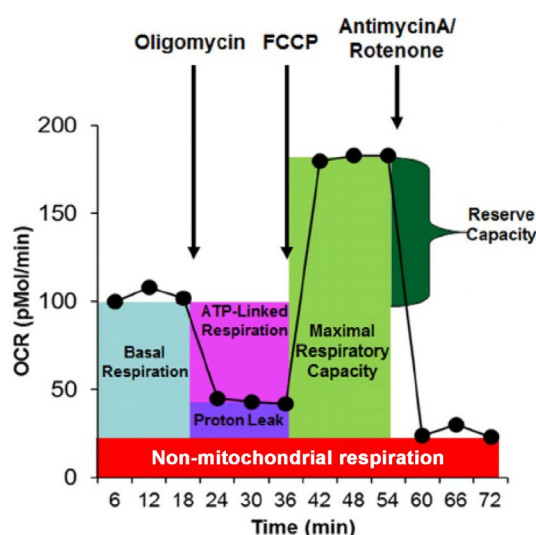
Редица проучвания са насочени към изследване на експресията на гени за ензимите на дихателната верига при хора с аутизъм. Ginsberg et al. (2012) секвенират ДНК, изолирана *postmortem* от мозъчна тъкан (27). Резултатите от проучването представят доказателства за понижена регулация на гените, кодиращи комплекси I и III на ЕТВ, както и на АТФ-синтетазата. Друго проучване изследва генната експресия с конкретен фокус върху 84 гена, кодиращи комплексите на ЕТВ (23). Резултатите показват намалена генна експресия отново на гени, кодиращи ензимите на дихателната верига в РАС групата (23).

Окислителен стрес и РАС

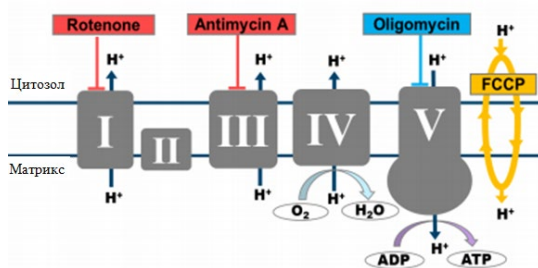
Работата на митохондриите се свързва и с генерирането на реактивни кислородни форми (ROS), които в големи количества водят до клетъчна смърт, но когато съществуват твърде малко свободни радикали, възникват проблеми с растежа и регулирането на различни системи в тялото. Окислителният стрес може да бъде ключова връзка между митохондриалната дисфункция и РАС, тъй като реактивните кислородни форми, генерирани от прооксидантни токсични вещества от околната среда (30, 31) и активирани имунни клетки (2, 32) могат да доведат до митохондриалната дисфункция (2). Основният антиоксидант в тялото, глутатионът, изисква енергия от митохондриите, за да се образува и е важен за елиминиране на ROS. Производството на глутатион зависи от метилирането и цикъла на фолиевата киселина, което е свързано с аномалии в специфични метаболити, изследвани при деца с аутизъм (33). При пациенти с РАС се наблюдават понижени нива на глутатион, намалена активност на някои антиоксидантни ензими, включително супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза (33, 34, 35) и каталаза (36). Проучванията доказват митохондриални аномалии и оксидативен стрес в мозъчна тъкан на деца с РАС, изолирана *postmortem* (21, 22). В обобщение, окислителният стрес намалява митохондриалната функция, може да редуцира производството на енергия (АТФ) за клетката да създаде повече свободни радикали и да активира програмираната клетъчна смърт.

Метаболитен анализ на митохондриална активност

Най-иновативната, съвременна, бърза и прецизна технология към днешна дата за изследване на митохондриалната активност в живи клетки е метаболитният анализатор Seahorse на Agilent. Той детектира кислородната консумация (OCR - oxygen consumption rate) и оценява биоенергичния профил на митохондриалната функция. Тя се отчита чрез четири основни параметъра на т.нар. Mito Stress Test – 1) базално дишане (Basal respiration); 2) произведен АТФ (ATP); 3) протонно изтичане (Proton leak); 4) максимален дихателен капацитет (Maximal respiration capacity) (Фиг. 2 и 3).



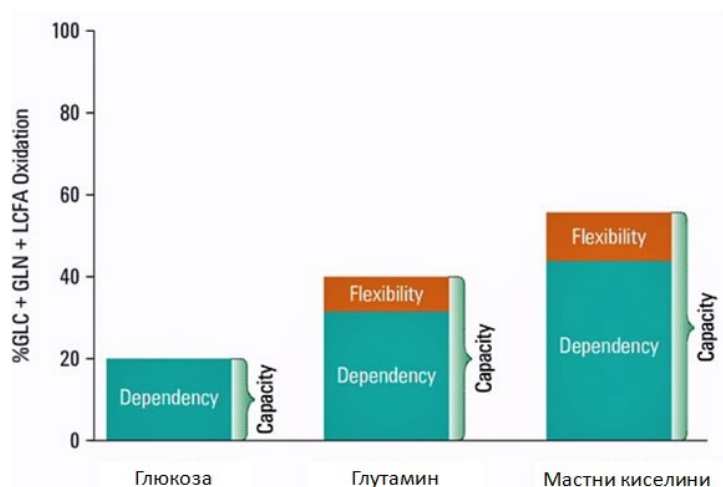
Фиг. 2. Профил на ключови показатели на митохондриално дишане при Mito Stress Test (Seahorse Bioscience, Agilent)



Фиг. 3. Модулатори на електрон-транспортната верига при Mito Stress Test (Seahorse Bioscience, Agilent)

Методът позволява анализ на екстрацелуларното подкиселяване (ECAR – extracellular acidification rate). Стойностите за ECAR са отражение на гликолизата и продукцията на лактат, а количественото определяне на клетъчното дишане директно отразява изменения в ЕТВ и окислителното фосфорилиране. Един от последните етапи на клетъчното дишане е биологичното окисляване, при което цитохром С пренася електрони до комплекс IV, като ги прехвърля към кислород. Кислородната молекула се разделя на два атома, приемайки протони от матрикса, за да се образува вода, и това води до намаляване на количеството на кислорода. Следователно, оценяването на скоростта на консумация на кислород (OCR), изразени в pmol/min , позволява да се направят заключения за синтезирания АТФ, митохондриалната функция и измененията на междинните продукти.

Методът осигурява и изследване на способността на митохондриите да окисляват глюкоза, глутамин и дълговерижни мастни киселини (Mito Fuel Test) (Фиг. 4).



Фиг. 4. Зависимост (dependency) и способност на митохондриите да превключват клетъчния метаболизъм (flexibility) за окисление на различни субстрати (Seahorse Bioscience, Agilent)

Получените резултати предоставят възможност за създаване на метаболитен профил и на индивидуализиране на лечението на пациенти с агенти, подобряващи митохондриалната функция. Тази прецизна технология става все по-популярна и има потенциала да навлезе в диагностично-лечебния план на пациенти с РАС. Тя разкрива нова парадигма за „митохондриална медицина“, позволяваща персонализирана терапия, проследяване развитието на заболяването и изготвяне на подходящ диетичен режим.

Заклучение

Разбирането на взаимодействията между митохондриалната активност, енергийния метаболизъм и функцията на невроните са от решаващо значение за установяване патофизиологията на РАС и прилагане на прецизна терапия подобряваща симптоматиката при деца с аутизъм.

Благодарност

Настоящата статия е част от изпълнението на Проект № 23/2019 на МУ – Пловдив и № КП-06-ПН33/12-2019 на ФНИ.

Литература

1. Frye R, Rossignol D. Mitochondrial dysfunction can connect the diverse medical symptoms associated with autism spectrum disorders. *Pediatric Research*. 2011, 5, 41–47.
2. Rossignol D, Frye R. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012a, 17, 290–314.
3. Rossignol D, Frye R. Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Frontiers in Physiology*. 2014, 5, 150.
4. Frye R, Rose S, Wynne R, Bennuri C, Blossom S, Gilbert M, Heilbrun L, Palmer F. Oxidative stress challenge uncovers Trichloroacetaldehyde hydrate-induced Mitoplasticity in autistic and control Lymphoblastoid cell lines. *Sci Rep*. 2017, 7(1), 4478.
5. Devall M, Roubroeks J, Mill J, Weedon M, Lunnon K. Epigenetic regulation of mitochondrial function in neurodegenerative disease: New insights from advances in genomic technologies. *Neurosci Lett*. 2016, 625, 47–55.
6. Cheng N, Lo Y, Ansari M, Ho K, Jeng S, Lin N, Dai H. Correlation between mtDNA complexity and mtDNA replication mode in developing cotyledon mitochondria during mung bean seed germination. *New Phytol*. 2017, 213, 751–763.
7. Hollis F, Kanellopoulos A, Bagni C. Mitochondrial dysfunction in Autism Spectrum Disorder: clinical features and perspectives. *Current Opinion in Neurobiology*, 2017, 45, 178–187.
8. DiMauro S, Schon E. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med*. 2003, 348, 2656–2668.
9. Niyazov D, Kahler S, Frye R. Primary mitochondrial disease and secondary mitochondrial dysfunction: importance of distinction for diagnosis and treatment. *Mol Syndromol*. 2016, 7(3), 122–137.
10. Rossignol D, Frye R. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2012b, 17, 3, 290–314.
11. Minshew N, Goldstein G, Dombrowski S, Panchalingam K, Pettegrew J. A preliminary 31P MRS study of autism: evidence for under synthesis and increased degradation of brain membranes. *Biol Psychiatry*. 1993, 33, 762–773.
12. Clark J. N-acetyl aspartate: A marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci*. 1998, 20, 271–276.
13. Goldenthal M, Damle S, Sheth S, Shah N, Melvin J. Mitochondrial enzyme dysfunction in autism spectrum disorders; a novel biomarker revealed from buccal swab analysis. *Biomark Med*. 2015, 9, 957–965.
14. Hardan Y, Minshew J, Melhem M. An MRI and proton spectroscopy study of the thalamus in children with autism. *Psychiatry Research Neuroimaging*. 2008, 163, 97–105.
15. Friedman D, Shaw W, Artru A. Regional brain chemical alterations in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*. 2003, 60, 100–107.
16. Ipser C, Syal S, Bentley J, Adnams M, Steyn B. 1H-MRS in autism spectrum disorders. *Metab Brain Dis*. 2012, 27, 275–287.
17. Lombard J. Autism: a mitochondrial disorder? *Medical Hypotheses*. 1998, 50, 497–500.
18. Haas R. Autism and mitochondrial disease. *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2010, 2, 144–153.
19. Rossignol A, Bradstreet J. Evidence of mitochondrial dysfunction in autism and implications for treatment. *Am J Biochem Biotech*, 2008, 4, 208–217.
20. Legido A, Jethva R, Goldenthal M. Mitochondrial dysfunction in autism. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2013, 3, 163–175.
21. Chauhan A, Gu F, Essa M, Wegiel J, Kaur K. Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism. *J Neurochem*. 2011, 117, 209–220.
22. Tang G, Rios P, Kuo S, Akman H, Rosoklija G. Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain. *Neurobiol Dis*. 2013, 54, 349–361.

23. Anitha A., Nakamura K., Thanseem I. Downregulation of the expression of mitochondrial electron transport complex genes in autism brains. *Brain Pathology*. 2013, 23(3), 294–302.
24. Chandrasekaran K, Giordano T, Brady R, Stoll J, Martin J. Impairment in mitochondrial cytochrome oxidase gene expression in Alzheimer disease. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994, 24, 336–340.
25. Gu F, Chauhan V, Kaur K, Brown W, LaFauci G, Wegiel J, Chauhan A. Alterations in mitochondrial DNA copy number and the activities of electron transport chain complexes and pyruvate dehydrogenase in the frontal cortex from subjects with autism. *Translational Psychiatry*. 2013, 4, 3-6.
26. Giulivi C, Omanska-Klusek S, Ross-Inta S, Wong S, Hertz-Picciotto S. Mitochondrial dysfunction in autism. *Jama*. 2010, 304, 2389–2396.
27. Ginsberg M, Rubin R, Falcone T, Ting A, Natowicz M. Brain transcriptional and epigenetic associations with autism. *PLoS One*. 2012, 7, 44736.
28. Weissman J, Kelley R, Bauman M. Mitochondrial disease in autism spectrum disorder patients: a cohort analysis. *PloSOne*. 2008, 3, 3815.
29. Chen S, Li Z, He Y, Zhang F, Li H. Elevated mitochondrial DNA copy number in peripheral blood cells is associated with childhood autism. *BMC Psychiatry*. 2015, 15, 50-58.
30. Schiller C, Fowler B, Woods J. Effects of arsenic on pyruvate dehydrogenase activation. *Environ Health Perspect*. 1977, 19, 205-207.
31. Yamano T, Morita S. Effects of pesticides on isolated rat hepatocytes, mitochondria, and microsomes II. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1995, 28, 1–7.
32. Rose S, Melnyk S, Trusty A. Intracellular and extracellular redox status and free radical generation in primary immune cells from children with autism. *Autism Research and Treatment*. 2012, 4, 10-15.
33. Melnyk S, Fuchs G., Schulz E. Metabolic imbalance associated with methylation dysregulation and oxidative damage in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2012, 3, 367–377.
34. Yorbik O, Sayal A, Akay C, Akbiyik D, Sohmen T. Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* 2002, 67 (5), 341–343.
35. Frye R, Melnyk S, Fuchs G. Effectiveness of methylcobalamin and folinic acid treatment on adaptive behavior in children with autistic disorder is related to glutathione redox status. *Autism Res Treat*. 2013, 2, 1-9.
36. Zoroglu S, Armutcu F, Ozen S, Gurel A, Sivasli E, Yetkin O, Meram I. Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2004, 254 (3), 143-147.

Нутригеномика и нутригенетика

Христо Иванов, Вили Стоянова

Увод

Още преди новата ера се споменава за взаимодействието между гени, диета и здраве. В произведението на Тит Лукреций Кар „За природата на нещата“ (De rerum natura) пише: „Каквото е храна за едни, е горчива отрова за други“. Терминът нутригенетика се появява много по-късно. За първи път е употребен през 1975 година в книгата Бренън и Мълиган – Nutrigenetics (1). Днес се използват два свързани, но не синонимни термина – нутригеномика и нутригенетика.

Нутригеномика

Нутригеномиката е свързана с приложение на геномиката за изследване на една биологична система след хранителен стимул. Тя предоставя по-добро разбиране как хранителните молекули влияят върху генната експресия и съответно – върху метаболитните пътища и хомеостатичния контрол (2). Обобщено, нутригеномиката се фокусира върху ефекта на хранителните вещества върху генома, протеома и метаболома (3).

Към днешна дата има голям брой проучвания, които са изследвали ефекта на различни хранителни фактори върху профилите на генна експресия и предразположението към болести (Таблица 1).

Таблица 1. Примери на взаимодействия между приема на храна и профилите на генната експресия и риска за развитие на заболяване

Диета	Повлияващ се ген/и	Промяна в експресията	Предразположение към заболяване	Проучване
Големи количества на мазнини и захар	LEP, SREBF1, PLIN	Повишена експресия	Затлъстяване	Boqué Ne et al. 2013 (4)
Големи количества на мазнини и захар	DRD2	Намалена експресия	Затлъстяване	David et al. 2011 (5)
Големи количества на мазнини и захар	NPY	Повишена експресия	Затлъстяване	La Fleur et al. 2010 (6)
Големи количества на мазнини и захар	POMC	Намалена експресия	Затлъстяване	Diané et al. 2014 (7)

Диета	Повлияващ се ген/и	Промяна в експресията	Предразположение към заболяване	Проучване
Големи количества на мазнини	OPRM1, PENK, DAT	Повишена експресия	Затлъстяване	Vucetic et al. 2010 (8)
Големи количества на мазнини	LEPR, NPY	Повишена експресия	Затлъстяване	Mattevi et al 2002 (9)
Ниско ниво на протеини	NR1H3	Намалена експресия	Диабет тип 2	Vo TX et al. 2013; (10)
Ниско ниво на протеини	HSD11B1, PCK1	Повишена експресия	Диабет тип 2	Vo TX et al. 2013; (10)
Дефицит на холин и фолати	APOE, FOXA1, FOXA2, PPARGA	Намалена експресия	Неалкохолна мастна чернодробна болест	Tryndyak V et al., 2012 (11)
Дефицит на хром	Гени, свързани с инсулиновия сигнален път	Намалена експресия	Диабет тип 2	Zhang Q et al. PLoS 2017 (12)
Дефицит на селен	TLR2, ICAM1	Повишена експресия	Сърдечно-съдови заболявания	Yang G et al. 2014; (13).
Дефицит на витамин B12	SREBF1, LDLR	Повишена експресия	Дислипидемия	Adaikalakoteswari A et al. 2015; (14)
Дефицит на витамин А	GATA4	Намалена експресия	Сърдечно-съдови заболявания	Feng Y et al.2013 (15)

Редица други проучвания установяват благоприятното въздействие на някои биоактивни хранителни съединения вследствие на регулирането на експресията на някои гени (Таблица 2). Средиземноморската диета намалява постпрандиалната експресия на гени, кодиращи протеини, асоциирани с възпалението, атерогенезата и оксидативния стрес (16). Високият прием на мононенаситени мастни киселини се свързва с намалена експресия на гени, участващи във възпалението. Диети с високо съдържание на полиненаситени мастни киселини благоприятно регулират експресията на гени, кодиращи невропептиди, участващи в енергийната хомеостаза (17). Хипокалорийните диети, допълнени с ейкозапентаенова киселина и α -липоева киселина, са свързани с повишена експресия на гени, свързани с окисление на мастни киселини, както и с понижаване на регулацията на липогенни и провъзпалителни гени (18). Диети с увеличен прием на протеин предотвратяват НАМЧБ чрез модулиране на експресията на гени, участващи в чернодробния липиден метаболизъм (19). Куркуминът и ресвератролът имат антиатерогенни ефекти чрез намаляване на експресията металопроотеинази, които участват в образуването и прогресирането на плаките (20; 21). Сулфорафанът повишава експресията на глутатион трансферази и има противораков ефект (22). Ябълковите полифеноли също имат благоприятен

ефект върху затлъстяване чрез регулиране на гени, участващи в адипогенезата, липолизата и окисляването на мастни киселини [4].

Таблица 2. Нутригеномни изследвания, оценяващи профилите на генната експресия, свързани с хранителните режими с благоприятно въздействие

Диета	Повлияващ се ген/и	Промяна в експресията	Благоприятно въздействие	Проучване
Средиземноморска диета	NFKB1, IKKB, MMP9, IL1B, MAPK8, XBP1, TNFA	Намалена експресия	Противовъзпалително, противоатеросклеротично	Camargo A et al. 2012 (23)
Високо ниво на протеин в диетата	PPARGC1A, PCK1, GSTA, CPT1A	Повишена експресия	Противостеатозно	Garcia-Caraballo SC et al. 2013 (19).
Наличие на ресвератрол в диетата	EMMPRIN, FASN	Намалена експресия	Противовъзпалително, противостеатозно	Huang Z et al. 2008 (21)
Наличие на сулфорафан в диетата	глутатион трансферазни гени	Повишена експресия	Противораково	Sekhar Boddupalli et al. 2012 (22)
Наличие на куркумин в диетата	MMP-9, MMP-13, EMMPRIN, TNFA, IL6, CRP	Намалена експресия	Противовъзпалително, противоатеросклеротично, противораково	Cao J et al. 2014 (20).
Ябълкови полифеноли	PPARGC1A, AQP7, AEBP1	Повишена експресия	Добър ефект върху затлъстяването	Boqué Ne et al. 2013(4)
Омега-3 и омега-6 полиненас. мастни киселини	TLR4, TNFA, IL6, CRP	Намалена експресия	Противовъзпалително, противодиабетно	Huerta AE, et al. 2017(18)

Можем да обобщим принципите на нутригеномиката в Таблица 3.

Таблица 3. Принципи на нутригеномиката

Хранителните елементи променят генната експресия и/или променят на структурата на генома.
Неправилните диети са рискови фактори за заболяване като този риск се осъществява и чрез промени в генома.
Хранителните елементи променят генната експресия и/или променят на структурата на генома.
Степента, в която диетата влияе върху баланса между здраве и болест може да зависи от индивидуалния генотип.
Гени, регулирани от диета, вероятно играят роля за възникването, честотата, прогресията и/или тежестта на хроничните заболявания.

Нутригенетика

Нутригенетиката идентифицира и характеризира генни варианти (единични нуклеотидни полиморфизми, SNP), които променят реакцията на

организма към някои хранителни вещества и изучава асоциирането на тези варианти с болестните състояния (2), (3).

Редица автори са изследвали ефектите на някои единични нуклеотни полиморфизми (вариации в гените) върху загуба на тегло, възстановяване на теглото и метаболитни подобрения по отношение на серумните липидни нива и инсулиновата резистентност. Тези изследвания включват полиморфизми в или в близост до гени, участващи в регулирането на приема на храна, метаболизма на липидите и липопротеините, инсулиновата сигнализация, глюкозната хомеостаза, възпалителния отговор, метаболизма на аминокиселини и циркадния цикъл (Таблица 4).

Таблица 4. Примери на индивидуалните различия на генетично ниво, влияещи на отговора към диетата и риска от заболяване

Ген	Вариант	„лош“ алел	Диета	Отговор към диетата	Предразположение към заболяване	Проучване
FTO	rs9939609	A	Големи количества на мазнини	Нарастване на тегло	Затлъстяване	Lingwei Xianget al. 2016 (24)
FTO	rs9939609	A	Големи количества протеини	Нарастване на тегло	-	Lingwei Xiang et al. 2016 (24)
TCF7L2	rs7903146	T	Големи количества на мазнини и захар	Трудно отслабване, инсулинова резистентност	Метаболитен синдром; Диабет тип 2	Grau K et al. 2010 (25)
PPARG	rs1801282	C	Големи количества на мазнини	Нарастване на тегло	Затлъстяване	Memisoglu A, et al 2003 (26)
TNFA	rs73598374	A	Големи количества мазнини, тютюнопушене	Нарастване на тегло	Затлъстяване; диабет тип 2	Joffe YT et al. 2010 (27)
IL-6	rs1800795	C	Големи количества на мазнини тютюнопушене	Напълняване	Затлъстяване; диабет тип 2	Razquin et al 2010 (28)
IL-6	rs1800795	C	Средиземноморски тип диета	Отслабване	-	Razquin et al 2010 (28)

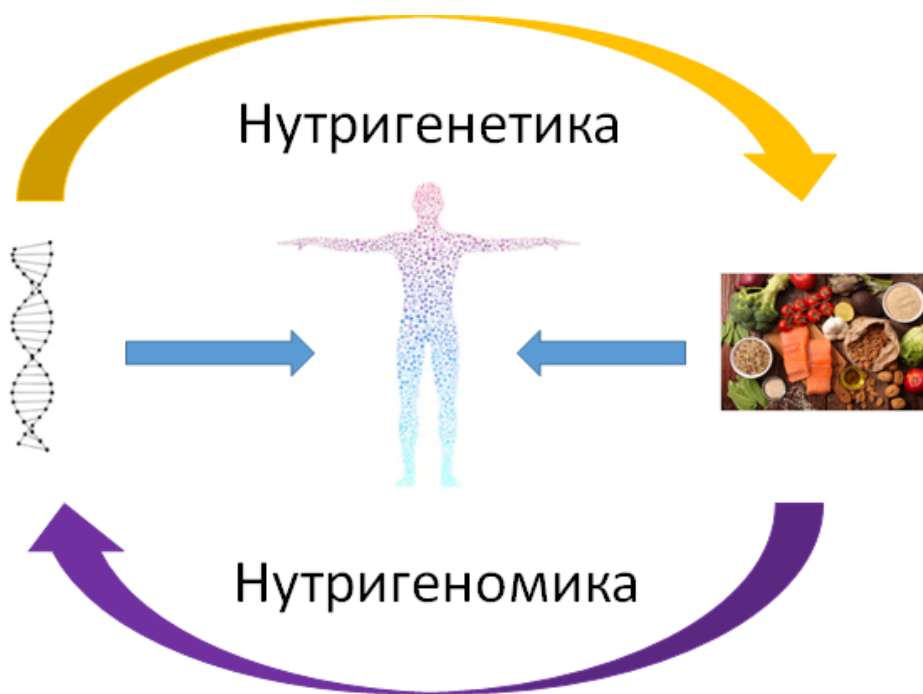
Можем да обобщим принципите на нутригенетиката в таблица 5.

Таблица 5. Принципи на нутригенетиката

Осигурява значимо познание за етиологията на дадено заболяване
Изучава влиянието на индивидуални генетични характеристики върху храненето и метаболитните процеси
Използване на генетично профилиране за по-ранно откриване на риска от заболяване
Предоставя персонализирани диетични режими при отделни лица или подгрупи от населението

Нутригеномиката и нутригенетиката

Нутригеномиката и нутригенетиката използват различни подходи за изясняване на взаимодействието между диетата и гените, но имат обща крайна цел – оптимизиране на здравето чрез персонализиране на диетата и осигуряват подходи за разгадаване на сложната връзка между хранителните молекули, генетичните полиморфизми и биологичните система като цяло (фиг. 1).



Фиг. 1. Нутригеномиката и нутригенетиката

Нутригеномиката и нутригенетиката имат следните важни функции за индивидуалното и обществено здраве:

- спомагат за повишено внимание към здравословното хранене и начина на живот, повишена информираност за риска от определени мултифакторни заболявания, подобряване на здравословния начин на живот;
- фокусират се върху превенцията на заболяванията;
- водят до намалена заболеваемост и преждевременна смъртност, намалени разходи за здравеопазване и по-добро разбиране на механизмите, които участват в предразположеността към мултифакторни заболявания.

От друга страна фокусирането само върху нутригеномиката и нутригенетиката отдалечава вниманието от други модифициращи рискови

фактори, свързани със заболяването. Фокусиране само върху определени хранителни вещества или храни и може да доведе до заблуждаващи резултати и повишени разходи, свързани с персонализирането на диети и дизайнерски храни.

Модулиране на риска от затлъстяване и диабет чрез нутригенетиката

Нарастващата честота на затлъстяването е един от най-важните определящи фактори за глобалната пандемия от захарен диабет тип 2. Храненето и физическата активност са основни фактори на околната среда, които потенциално взаимодействат с генетичното предразположение за прогресията и патогенезата на тези мултифакторни, свързани с диетата заболявания. Именно чрез доброто разбиране на взаимодействията между гените и хранителните вещества, е възможно да се изработи диета, която да намали метаболитния риск от затлъстяване, инсулиновата резистентност и диабет тип 2 (29). По-надолу сме се спрели на няколко генни полиморфизма, който се асоциират с развитието на затлъстяване и диабет при неправилна диета.

TCF7L2 rs7903146 C>T

Генът **TCF7L2** кодира транскрипционен фактор с висока мобилност (HMG), който играе ключова роля в сигналния път Wnt. Протеинът е свързан с хомеостазата на кръвната глюкоза. Единичният нуклеотиден полиморфизъм rs7903146 (Т варианта) при този ген е свързан с повишен риск от диабет тип 2.

Експресията на TCF7L2 е най-висока във висцералната и подкожна мастната тъкан, последвана от черния дроб, панкреасните острови, мозъка и други тъкани. Влиянието на снипа rs7903146 на TCF7L2, свързано с диабет тип 2, изглежда се медира от понижена секреция на инсулин, свързана или не с дефекти в процесинга на инсулина, намалени ефекти на глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1), повишено производство на чернодробна глюкоза и инсулинова резистентност (30).

Носителите на алел Т и тези с генотип ТТ са със съответно 1.4 и 2 пъти по-висок риск от развитие на диабет тип 2. Те отслабват по-трудно в сравнение с генотип СС.

Препоръки при носителство на Алел Т: Изисква се дългосрочна диета и промени, свързани с начина на живот, за да се регулира теглото и кръвната захар. Препоръчват се диета, бедна на глюкоза и мерки за контролиране нивото

на инсулина. За отслабване се препоръчва нискомазнинна хипоенергийна диета (31).

FTO rs9939609 T>A

Генът **FTO** кодира ядрен протеин – Алфа-кетоглутарат-зависима диоксигеназа. Диоксигеназата възстановява алкилирана ДНК и РНК чрез окислително деметилиране. Има най-висока активност спрямо едноверижна РНК, съдържаща 3-метилурацил, последвано от едноверижна ДНК, съдържаща 3-метилтимин (32, 33). Проучвания при мишки и хора установяват роля на протеина в нервната и сърдечно-съдовата система и силна връзка с индекса на телесната маса, риска от затлъстяване и диабет тип 2. Продуктът на гена допринася за регулирането на глобалната метаболитна скорост, енергийните разходи и енергийната хомеостаза, за регулирането на размера на тялото и натрупването на телесни мазнини (32, 33) и в регулирането на термогенезата и контрола на адипоцитната диференциация в кафява или бяла мастна тъкан (34).

Алел А се асоциира с повишен индекс на телесната маса, по-голям процент телесни мазнини и по-широка обиколка на талията, особено при хора, водещи заседнал начин на живот. При носителите на алел А, които страдат и от наднормено тегло, се наблюдава по-голям риск от развиване на инсулинова резистентност и диабет, особено при висок прием на мазнини. Носителите на **алел А** консумират повече мазнини и калории като цяло, но се чувстват по-малко заситени, особено ако са деца. Ниските нива на физическа активност подсилват склонността към затлъстяване.

Препоръки при носителство на Алел А: Да се комбинира диета, бедна на мазнини (особено на наситени мазнини) с подходяща физическа дейност (35).

PPARG rs1801282C>G (Pro12Ala)

Този ген кодира член на семейството ядрени рецептори пероксизом-пролифератор-активиран рецептор гама (PPARG). PPAR е регулатор на адипоцитната диференциация. Експресира се в мастни клетки. Продуктът на гена е транскрипционен фактор, който се активира от мастни киселини, ейкозаноиди и тиазолидиндиони, и играе важна роля в експресията на специфични за адипоцитите гени и формирането на мастни клетки. Той участва в регулирането на глюкозния и липидния метаболизъм (36).

Алел G се асоциира с понижено активиране на промотора, понижена транскрипционна активност и понижена адипоцитна диференциация. В резултат на това алел G се асоциира с по-нисък индекс на телесната маса, подобрена чувствителност към инсулин и понижен риск от инсулинова резистентност и диабет.

Склонността на **генотип CC** към затлъстяване и нарастване на тегло се влияе доста от вида и количеството на мазнини в диетата. При тези хора увеличаване на общото количество приемани мазнини и наситени мазнини се асоциира с увеличаване обиколката на талията.

Препоръки към генотип CC: Да се увеличи количеството на мононенаситените мазнини и да се намали количеството на наситените мазнини. Да се обърне внимание на всички фактори от хранителния режим и начина на живот, които оказват влияние на чувствителността към инсулин (36, 37).

TNFA rs73598374G>A

Тумор некрозис фактор α (TNF α) е цитокин, участващ във възпалителните процеси. Продуцира се от макрофаги и адипоцити. Той може доведе до промяна в глюкозната хомеостаза и се предполага, че участва в развитието на затлъстяване и свързана със затлъстяването инсулинова резистентност и дислипидемия. Алел A се асоциира с двукратно увеличение на транскрипцията на TNF α , което води до повишени нива на циркулиращия TNF α . Алел A се свързва и с повишен риск от затлъстяване, дислипидемия и инсулинова резистентност, особено при по-високо количество на приеманите с храната мазнини.

Препоръки при носителство на Алел A: да се достигне и поддържа оптимално тегло и да се избягва тютюнопушенето. Да се увеличи приема на омега-3 мастни киселини, да се намали приема на наситени мазнини и да се увеличи количеството на приеманите антиоксиданти (27).

IL-6 rs1800795 G>C

IL-6 е цитокин, който стимулира възпалението и играе много важна роля във възпалителните процеси и регулацията на експресията на С-реактивния протеин (CRP). Слабото хронично възпаление се асоциира със затлъстяване и натрупване на висцерални мазнини, резистентност към инсулин, дислипидемия и повишен риск от сърдечно-съдови заболявания. Алел C на този функционален полиморфизъм се асоциира с повишени концентрации на

IL-6 и CRP и се свързва с хронично възпаление, затлъстяване, резистентност към инсулин, дислипидемия и повишено систолично налягане. Всички тези симптоми са по-ясно изразени при пушачи.

Препоръки при носителство на Алел С: да се достигне и да се поддържа оптимално тегло и да се избягва тютюнопушенето. Да се увеличи приема на омега-3 мастни киселини, да се намали приема на наситени мазнини и да се увеличи количеството на приеманите антиоксиданти (28).

Заклучение

Нутригенетиката и нутригеномиката имат потенциал изборително да променят профилактиката и лечението на заболявания, свързани с диетата. Те в най-голяма степен отговарят на определението за персонализирана медицина.

За да превърнем обаче този потенциал в реалност трябва да вземем предвид сложността на реалния живот. Хората не ядат хранителни вещества; те ядат храна. Затова трябва да се разработят холистични методи, които да изработват цялостната диета, съобразена с хранителните навици на индивидите, вместо да се препоръчват или ограничават отделни хранителни вещества.

Литература

1. Brennan RO, Mulligan WC. Nutrigenetics: new concepts for relieving hypoglycemia. New York and Philadelphia: M. Evans; 1975.
2. Mutch DM1, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. FASEB J. 2005 Oct;19(12):1602-16.
3. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. Curr Opin Lipidol. 2004 Apr;15(2):101-8.
4. Boqué N, de la Iglesia R, de la Garza AL, Milagro FI, Olivares M, Bañuelos O, Soria AC, Rodríguez-Sánchez S, Martínez JA, Campión J: Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. Mol Nutr Food Res 2013; 57: 1473–1478.
5. David H., Catherine L. C. Addictive Genes and the Relationship to Obesity and Inflammation Mol Neurobiol. 2011 Oct; 44(2): 160–165.
6. la Fleur SE, van Rozen AJ, Luijendijk MC, Groeneweg F, Adan RA: A free-choice high-fat high-sugar diet induces changes in arcuate neuropeptide expression that support hyperphagia. Int J Obes (Lond) 2010; 34: 537–546.
7. Diané A, Pierce WD, Russell JC, Heth CD, Vine DF, Richard D, Proctor SD Down-regulation of hypothalamic pro-opiomelanocortin (POMC) expression after weaning is associated with hyperphagia-induced obesity in JCR rats overexpressing neuropeptide Y. Br J Nutr. 2014 Mar 14;111(5):924-32.
8. Vucetic Z, Kimmel J, Totoki K, Hollenbeck E, Reyes TM: Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. Endocrinology 2010; 151: 4756–4764.

9. Mattevi VS, Zembruski VM, Hutz MH Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Sep;26(9):1179–85.
10. Vo TX, Revesz A, Sohi G, Ma N, Hardy DB: Maternal protein restriction leads to enhanced hepatic gluconeogenic gene expression in adult male rat offspring due to impaired expression of the liver X receptor. *J Endocrinol* 2013; 218: 85–97.
11. Tryndyak V, de Conti A, Kobets T, Kutanzi K, Koturbash I, Han T, Fuscoe JC, Latendresse JR, Melnyk S, Shymonyak S, Collins L, Ross SA, Rusyn I, Beland FA, Pogribny IP: Interstrain differences in the severity of liver injury induced by a choline- and folate-deficient diet in mice are associated with dysregulation of genes involved in lipid metabolism. *FASEB J* 2012; 26: 4592–4602.
12. Zhang Q, Sun X, Xiao X, Zheng J, Li M, Yu M, Ping F, Wang Z, Qi C, Wang T, Wang X: Dietary chromium restriction of pregnant mice changes the methylation status of hepatic genes involved with insulin signaling in adult male offspring. *PLoS One* 2017; 12:e0169889.
13. Yang G, Zhu Y, Dong X, Duan Z, Niu X, Wei J: TLR2-ICAM1-Gadd45 α axis mediates the epigenetic effect of selenium on DNA methylation and gene expression in Keshan disease. *Biol Trace Elem Res* 2014; 159: 69–80.
14. Adaikalakoteswari A, Finer S, Voyias PD, McCarthy CM, Vatish M, Moore J, Smart-Halajko M, Bawazeer N, Al-Daghri NM, McTernan PG, Kumar S, Hitman GA, Saravanan P, Tripathi G: Vitamin B12 insufficiency induces cholesterol biosynthesis by limiting s-adenosylmethionine and modulating the methylation of SREBF1 and LDLR genes. *Clin Epigenet* 2015; 7: 14.
15. Feng Y, Zhao LZ, Hong L, Shan C, Shi W, Cai W: Alteration in methylation pattern of GATA-4 promoter region in vitamin A-deficient offspring's heart. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1373–1380.
16. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R, De Caterina R, Ferguson LR, Goni L, Kang JX, Kohlmeier M, Marti A, Moreno LA, Pérusse L, Prasad C, Qi L, Reifen R, Riezu-Boj JI, San-Cristobal R, Santos JL, Martínez JA. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017;10(1-2):43-62.
17. Dziedzic B, Szemraj J, Bartkowiak J, Walczewska A: Various dietary fats differentially change the gene expression of neuropeptides involved in body weight regulation in rats. *J Neuroendocrinol* 2007; 19: 364–373.
18. Huerta AE, Prieto-Hontoria PL, Fernández-Galilea M, Escoté X, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ: Effects of dietary supplementation with EPA and/or α -lipoic acid on adipose tissue transcriptomic profile of healthy overweight/obese women following a hypocaloric diet. *Biofactors*. 2017 Jan 2;43(1):117-131.
19. Garcia-Caraballo SC, Comhair TM, Houten SM, Dejong CH, Lamers WH, Koehler SE: High-protein diets prevent steatosis and induce hepatic accumulation of monomethyl branched-chain fatty acids. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 1263–1274.
20. Cao J, Han Z, Tian L, Chen K, Fan Y, Ye B, Huang W, Wang C, Huang Z: Curcumin inhibits EMMPRIN and MMP-9 expression through AMPK-MAPK and PKC signaling in PMA induced macrophages. *J Transl Med* 2014; 12: 266.
21. Huang Z, Wang C, Wei L, Wang J, Fan Y, Wang L, Wang Y, Chen T: Resveratrol inhibits EMMPRIN expression via P38 and ERK1/2 pathways in PMA-induced THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 517– 521.
22. Sekhar Boddupalli, Jonathan R. Mein, Shantala Lakkanna, and Don R. James Induction of Phase 2 Antioxidant Enzymes by Broccoli Sulforaphane: Perspectives in Maintaining the Antioxidant Activity of Vitamins A, C, and E *Front Genet*. 2012; 3: 7.
23. Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, Gutierrez- Mariscal FM, Lora-Aguilar P, Rodriguez-Cantalejo F, Fuentes-Jimenez F, Tinahones FJ, Malagon MM, Perez- Jimenez F, Lopez-Miranda J: Expression of

- proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *Br J Nutr* 2012; 108: 500–508.
24. Lingwei Xiang, Hongyu Wu, An Pan et al. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr; 103(4): 1162–1170.
 25. Grau K, Cauchi S, Holst C, Astrup A, Martinez JA, Saris WH, Blaak EE, Oppert JM, Arner P, Rössner S, Macdonald IA, Klimcakova E, Langin D, Pedersen O, Froguel P, Sørensen TI: TCF7L2 rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 472–479.
 26. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Manson JE, De Vivo I, Willett WC, Hunter DJ: Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2923–2929.
 27. Joffe YT, van der Merwe L, Carstens M et al. Tumor necrosis factor-alpha gene -308 G/A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake, serum lipids, and obesity risk in black South African women. *J Nutr*. 2010 May;140(5):901-7.
 28. Razquin C1, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA et al A Mediterranean diet rich in virgin olive oil may reverse the effects of the -174G/C IL6 gene variant on 3-year body weight change. *Mol Nutr Food Res*. 2010 May;54 Suppl 1:S75-82.
 29. Lynnette R. Ferguson *Nutrigenomics and Nutrigenetics in Functional Foods and Personalized Nutrition* CRC Press Published August 13, 2013 ISBN 9781439876800.
 30. Mari Cassol Ferreira, Maria Elizabeth Rossi da Silva, Rosa Tsuneshiro Fukui, Maria do Carmo Arruda-Marques, Rosa Ferreira dos Santos TCF7L2 correlation in both insulin secretion and postprandial insulin sensitivity *Diabetol Metab Syndr*. 2018; 10: 37.
 31. Corella D1, Carrasco P, Sorli JV, et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3803-11; Catherine M. Phillips *Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current Status and Implications for Personalised Nutrition* Nutrients. 2013 Jan; 5(1): 32–57.
 32. Jia G, Yang CG, Yang S et al. Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO. *FEBS Lett*. 2008 Oct 15;582(23-24):3313-9.
 33. Han Z, Niu T, Chang J, Lei X et al. Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity. *Nature*. 2010 Apr 22;464(7292):1205-9.
 34. Claussnitzer M1, Dankel SN, Kim KH et al. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans *N Engl J Med*. 2015 Sep 3;373(10):895-907.
 35. Lingwei Xiang, Hongyu Wu, An Pan et al. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr; 103(4): 1162–1170
 36. Hebe N. Gouda, Gurdeep S. Sagoo, Anne-Helen Harding, et al. The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ 2 (PPARG2) Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis *Am J Epidemiol*. 2010 Mar 15; 171(6): 645–655.
 37. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA et al. A 3 years follow-up of a Mediterranean diet rich in virgin olive oil is associated with high plasma antioxidant capacity and reduced body weight gain. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Dec;63(12):1387-93.

Ролята на чревния микробиом – необятен свят без който не можем

Миглена Георгиева, Ния Рашева, Красимира Колева

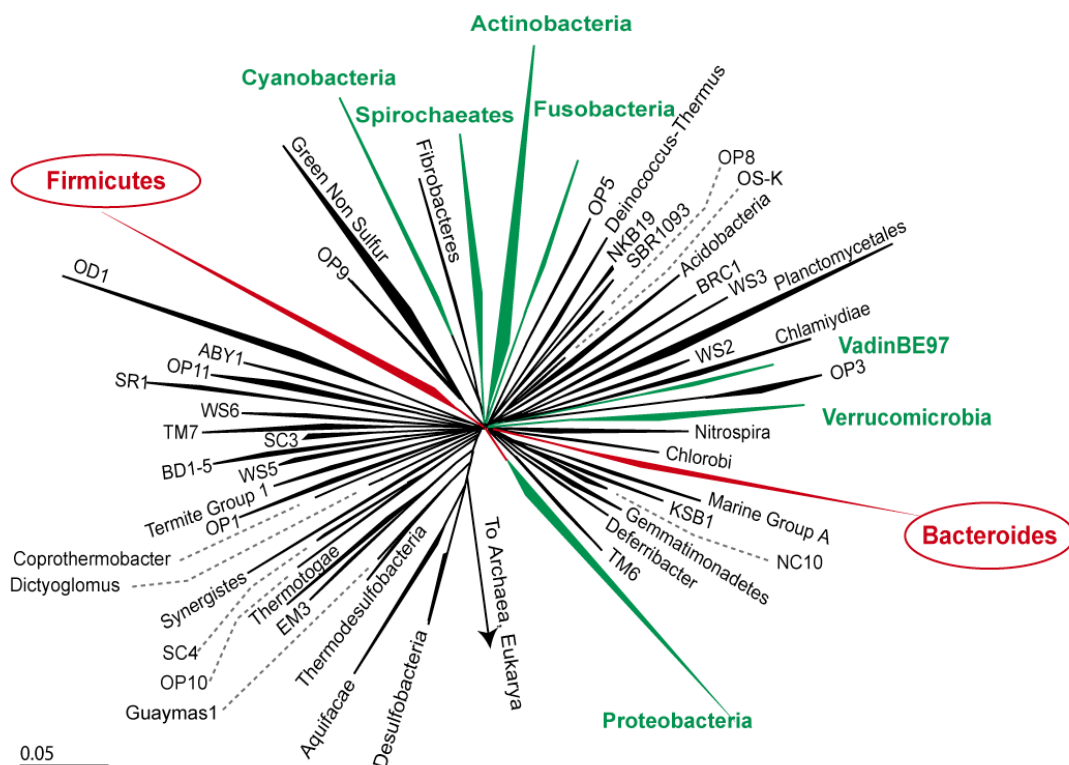
Въведение

Храносмилателният тракт (ХТ), освен смилане и абсорбция, има и редица други функции. Той не е само механична бариера, има и важната функция да осъществява връзка с мозъка чрез имунната, ендокринна и ентералната нервна система (втори мозък) и чрез луменни епителни хемосензори. Така се изгражда оста ХТ-МОЗЪК (2, 10, 11).

Храносмилателният тракт осигурява биологична защита срещу патогените – вируси, бактерии, фунги, паразити и протеини чрез нормалния чревен микробиом, химична защита – чрез увеличеното количество късоверижни мастни киселини и ниското рН, механична защита – чрез чревната лигавица и мукуса, имунологична защита – чрез асоциираната лимфна тъкан (9).

Особености на човешкия микробиом

Множество живи организми населяват ХТ. Микробиомът е съвкупността от бактерии, вируси (бактериофаги), протозои и еукариоти, живеещи в човека отвън и отвътре, видове и връзки помежду и с околния свят (13). Микробиомът има огромен потенциал за влияние върху физиологията в здраве и болест. Той е подобен на орган, по големина колкото черния дроб (1). Площта му е 400 m², има 100 трилиона клетки, повече от 3500 вида/щама – бактерии, фунги, протозои, археа, вируси. Микробиомът е 60% от теглото на фекалиите, около 1 – 2 kg. В ХТ живеят 9 типа бактерии, като доминират: Bacteroides, Firmicutes, Proteobacteria и Actinobacteria (4, 15) (Фиг. 1).



Фиг. 1. Типове бактерии и ХТ на човека. По Wu G. D et al. 2011 (22)

Човешкият микробиом е видово специфичен (*homo sapiens*) и много индивидуален, като осемдесет процента от него не може да се култивира и проучва самостоятелно (4, 22). Състои се от 2 компоненти. Първият – свързани с чревната стена бактериални щамове, които са стабилни във времето, определени от генетичните фактори на индивида, слабо влияещи се от диетата. Вторият – бактериални щамове, в луменното съдържимо, не зависещи от генетични фактори на индивида, лесно променящи се във времето, влияещи се от диетата, антибиотиците и други външни фактори (1). Генетичният състав на съвкупността от микроорганизми се дефинира като метагеном. Човешкият геном има 23 000 гени, метагеномът – 1 000 000 гени (16).

Днес се приема, че чревният микробиом има следните функции: (19, 20)

1/ Храносмилателна – взема участие в смилането на хранителни вещества и в продукцията на витамини – B12, vit. K, фолиева киселина, както и в продукцията на късоверижни мастни киселини.

2/ Физиологична – участва в процеса на съзряване и защита на лигавицата чрез колонизационна резистентност и микробна продукция, стимулира функционирането на епителната бариера, регулира функциите на колоноцитите.

3/ Метаболитна – продуцира метаболити, участва в чревен мотилитет, поддържа на енергийната хомеостаза.

4/ Имунологична – увеличава образуването на мукус и активиране на интестиналните макрофаги, образуването на секреторен IgA, модулира профила на цитокини, стимулира неутрофилите, увеличава клетъчна активност на клетките-убийци, особено у възрастните, групата на полезните бактерии в чревния микробиом, продуцират бактериоцини (7).

Микроорганизмите използват аминокиселините за синтез на широк спектър метаболити с антимикробна активност. Бактериоцините са антимикробни продукти, нискомолекулни пептиди, устойчиви на киселини и основи, безвредни за приемника, които инхибират растежа на други бактерии. Повечето от тях са катионни пептиди, имат структурно многообразие, тесен антибиотичен спектър, особено към Gram (-) патогени (7). Лантибиотиците са специален клас бактериоцини, съдържащи множество ring структури, продуцирани от Gram (+) срещу Gram (+) патогени (12). Чревният микробиом има и потенциални вредни въздействия, които се изразяват в продукцията на карциногени и токсини, азосъединения, феноли и паракрезол, H₂S, хидроксиларани мастни киселини, вторични жлъчни киселини (20).

Видове полезни бактерии в чревния микробиом

В човешкия микробиом полезните бактерии могат да се обособят три групи със следните основни представители: бифидобактерии, лактобацили и коки.

Бифидобактериите са Gram (+) анаероби, неподвижни и необразуващи спори. Те са нормални обитатели на колона. Откриват се при новородени, но могат да се изолират и от изпражненията на кърмачета. Играят важна роля и за флората на възрастните. Бифидобактериите са преобладаващия вид пробиотични бактерии в организма (повече от Лактобацилите), като броят им намалява с възрастта. Те подпомагат за ефективното храносмилане, потискат развитието на патогени и модулират локални и системни имунни реакции. Играят важна роля за ферментацията на фибри и въглехидрати в колона. Много бифидобактерии произвеждат vit. B и фолиева киселина, vit. K. До днес са изолирани 30 вида бифидобактерии, сред които *B. bifidum*, *B. animalis*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis* и *B. Lactis* (5).

Лактобацилите са Gram (+), факултативни анаероби, необразуващи спори. Те са нормални обитатели на тънките черва и влагалището. Името им произлиза от способността им да превръщат лактозата и други захари в млечна киселина. Киселата среда потиска развитието на вредните бактерии. Играят

важна роля за имунитета и усвояването на хранителните вещества. Много видове от тях се използват във ферментационните процеси, при които се получават кисело мляко, сирене, кисело зеле, туршии, бира, вино, сайдер и др. До днес са идентифицирани над 125 вида от рода *Lactobacillus*. Част от тях, като *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. breve*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. gasseri*, и *L. Plantarum*, влизат в състава на днес произвеждани пробиотици (5).

Коките са сферични, Gram (+) факултативни анаероби, неподвижни и необразуващи спори. Родовете *Enterococcus*, *Lactococcus* и *Streptococcus* образуват един род – *Streptococcus*. Те са част от чревната микрофлора, но се считат за транзитни бактерии, защото не могат да колонизират добре червата. Съществена особеност на коките е, че произвеждат много бързо млечна киселина във ферментационни условия. Размножават се изключително бързо (удвояват броя си за 30 мин). Подобряват колонизацията на червата с лактобацили и бифидобактерии. Класически представители са *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis* и *Enterococcus fecium* (5).

Заболявания свързани с човешкия чревен микробиом

Днес се изяснява, че редица отдавна известни болести у човека имат, в една или друга степен, връзка със състоянието на микробиома. Това са – алергиите, астмата, аутизма, атеросклерозата; целиакията, синдромът на дразнимо черво, възпалителните заболявания на червата; захарния диабет 1-и тип, метаболитния синдром, стеатохепатита, затлъстяването (14, 18).

Формиране на индивидуалния микробиомен „подпис“

Как точно се формира чревната флора в индивидуалното развитие все още не е напълно изяснено. Ражда ли се новороденото стерилно? Така се считаше доскоро, но сега има допълнителни данни, според които в мекониума на кърмачето се откриват отделни бактериални щамове. Новите литературни данни доказват наличието на пренатално колонизиране т.е. бактериите могат още в утробата да преминат от майката към плода (8). Към 2 – 3 седмица у кърменото дете се развиват бифидобактерии, поради това, че кърмата съдържа пребиотици (галактоолигозагариди и фруктоолигозахариди). При децата на изкуствено хранене се развива смесена флора. И при двете групи кърмачета, чревната флора към 2-годишна възраст придобива характеристиките на тази у възрастните индивиди (6).

Какво уврежда чревния микробиом?

Много са факторите, които водят до нарушаване на чревния микробиом: замърсяването на водата, използването на антибиотици, стреса, нездравословното хранене (много мазнини), застоялия начин на живот (3, 17). Увреждането на чревния микробиом води до развитие на дисбактериоза, т.е. синдром на нарушение на динамичното равновесие на микробиома (3). При нормални условия в ХТ преобладават млечнокиселите бактерии. Сред хората честотата на дисбактериоза е 75 – 90% и се свързва с различни заболявания (18) (Табл. 1). Дисбактериозата води до поява на различни симптоми от страна на ХТ: коремен дискомфорт, констипация, подуване, диария, но също и умора и намалена концентрация.

Табл. 1. Най-чести причини за дисбактериоза

Нарушен чревен мотилитет	Диария	<i>Антибиотик асоциирана</i>
		<i>При пътуване</i>
		<i>Rotavirus</i>
		<i>Диетична грешна (храна)</i>
	Запек	
<i>Метаболитни нарушения</i>	Затлъстяване	
	Диабет	
	Метаболитен синдром	
<i>Инфекции</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	
	<i>Ентерити</i>	
	<i>Синдром на дразнимо черво</i>	
	<i>Интестинална кандидоза</i>	
	<i>На отделителната система</i>	
	<i>Вагинална бактериална/микотична</i>	
<i>Редки болести</i>	<i>Целиакия</i>	
	<i>Муковисцидоза</i>	
	<i>ТБС?</i>	
<i>Други болести, индиректно свързани</i>	<i>Алергии</i>	
	<i>Сърдечно-съдови заболявания</i>	
	<i>Карцином</i>	
<i>Други</i>	<i>Дивертикулит</i>	
	<i>Аутизъм</i>	

Дисбактериозата се характеризира с няколко фази (стадии) на развитие, обусловени от настъпили промени в чревната флора с последващи функционални нарушения на ХТ (21) (Табл. 2).

Табл. 2. Стадии в развитието на дисбактериозата и настъпващите промени в чревната функция

Стадии	Количествени и качествени промени в чревната флора и функционални последици	
1	Умерен спад на броя на облигатните бактерии	Липсват функционални нарушения
	Патогенната флора – малочислена	
2	Критичен спад на бифидо и лактобактериите	Коремни болки, метеоризъм, диария
	Патогенната флора – бързо нарастване	
3	Критичен спад на бифидо и лактобактериите – персистира	Ентерит, колит Хронична диария с несмлени частици Изоставане в развитието
	Преобладаване на патогените	
4	Почти отсъства облигатната флора	Възможна остра чревна инфекция Общо изтощаване, анемия, хиповитаминози
	Разнообразни по вид и голям брой патогени	

За преодоляване на дисбактериозата е необходим комплексен подход, който включва няколко компонента насочени към (3): 1. Отстраняване на бактериалния свръхрастеж в тънкото черво; 2. Заселване на ХТ с нормална по вид и количество чревна флора; 3. Използване на средства за подобряване на интестиналното храносмилане и абсорбция; 4. Възстановяване на нарушената интестинална моторика; 5. Корекция на имунния статус; 6. Стимулиране реактивността на организма.

Заклучение

Чревният микробиом има важна роля за здравето. Нарушаването на нормалното равновесие на чревната флора вероятно лежи в основата на много патологични отклонения в различни органи и системи. Тази „екосистема“ все още не е достатъчно проучена. Провежданите понастоящем множество задълбочени научни изследвания, вероятно ще позволят да се уточни цялостното ѝ значение и за човека. До тогава ще си задаваме въпроса – чревните ли бактерии живеят в човека или хората живеят между бактериите? Има основание да се допусне, че създамата се в еволюцията връзка човек/чревен микробиом е взаимноизгодна.

Литература

1. Колчаков В. Чревна микробиота и чернодробни заболявания. *Topmedica*, 2016, 2, 25-26
2. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Medicine*, 2011, 9-24
3. Chang C., Lin H. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Pract Res ClinGastroenterol*, 2016, 30 (1), 3-15
4. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein ChN et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005, 308 (5728), 1635-1638
5. Evaldson G, Heimdahl A, KagerL, C., Nord E. The normal human anaerobic microflora. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1982, 35, 9-15
6. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome*, 2014, 2: 38
7. Hegarty JW, Guinane CM, Ross RP et al. Bacteriocin production: a relatively unharnessed probiotic trait? *F1000Res*, 2016, Oct 27, 5, 2587
8. Jiménez E, Marín ML, Martín R et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Research in Microbiology*, 159 (3), 2008, 187-193
9. Lazupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489, 2012, 220-230
10. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoSPathol*, 2013, 9 (11)
11. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*, 2015, 125 (3), 926-938
12. Ongey EL, Yassi H, Pflugmacher S, Neubauer P. Pharmacological and pharmacokinetic properties of lanthipeptides undergoing clinical studies. *Biotechnol Lett*, 2017, 39 (4), 473-482
13. Petschow B, Dore J, Hibberd P et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiom: the science of translation. *Ann N Y AcadSci*, 2013, 1306, 1-17
14. Sanders ME, Lenoir-Wijnkoop L, Salminen S et al. Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations. *Ann N Y AcadSci*, 2014, 1309, 19-29
15. Sander R, Fuchs S and Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of Bacterial to host cells in humans. *Cell*, 2016, 28, 164 (3), 337-340
16. Sangwan N, Xia F, Gilbert JA. Recovering complete and draft population genomes from metagenome datasets. *Microbiome*, 2016, 4, 8
17. Seed PC. The humanmycobiome. 2014, <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/5/a019810.full>
18. Sommer F, Anderson JM, Bharti R et al. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol*, 2017, Jun 19
19. Thursby E, and Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*, 2017, 474 (11), 1823-1836
20. Todar's Online Textbook of Bacteriology. www.textbookofbacteriology.net
21. Weiss GA and Hennot T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*, 2017, Mars 28
22. Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 2011, 334 (6052), 105-108

Съвременни правила за хранене на здраво кърмаче

Ирина Атанасова

Храненето през първите 1000 дни от живота на човека е от съществено значение за здравето в по-късна възраст. Това произтича от разработките на проф. Дейвид Баркър и сътрудници от Университета в Саутхемптън в продължение на няколко десетилетия. Те доказват, че храненето и начинът на живот през първите 1000 дни (270 дни бременност (от дата на концепцията), първата и втората година от живота на човека) имат отношение към риска от развитие на диабет, честотата на сърдечния инфаркт, менталното здраве и продължителността на живота.

В резултат на тези проучвания е разработен и осъществен проектът Early Nutrition (Ранно хранене) – най-мащабното изследване върху хранителното програмиране и влиянието му върху здравето в по-късните етапи от живота (1). В този проект на Европейската общност са включени изследователи от 35 институции в 12 Европейски държави, САЩ и Австралия.



Фигура 1. Ключови хипотези за ранното хранително програмиране на затлъстяване, диабет и асоциирани незаразни заболявания (2)

Първата година от живота се разделя на 2 подпериода: период на млечно хранене и период на захранване.

Период на млечно хранене

Кърмата е идеалната храна за незрялата храносмилателна система на кърмачето, не само като хранителен състав, но и като защитни функции. В кърмата са доказани над 200 фактора, които регулират растежа и повлияват имунитета и нервно-психическото развитие (3).

Табл. 1. Имунологични компоненти на кърмата (3)

Имунологични компоненти (съставки) на кърмата	
Анти-микробни	От значение за развитие на имунитета
Имуноглобулини: sIgA, sIgG, sIgM	Макрофаги
Лактоферин, лактоферин В и Н	Неутрофили
Лизозим	Лимфоцити
Лактопероксидаза	Цитокини
Нуклеотид-хидролизиращи антитела	Растежни фактори
Капа-казеин и алфа-лакталбумин	Хормони
Хаптокорин	Млечни пептиди
Муцини	Дълговерижни полиненаситени мастни киселини
Лактадхерин	Нуклеотиди
Олигозахариди и пребиотици	Адхезионни молекули
Мастни киселини	
Майчини левкоцити и цитокини	Противовъзпалителни компоненти:
sCD14	Цитокини IL-10 и TGF-бета
Комплемент и комплементни рецептори	IL-1 рецепторен антагонист
бета-дефензин-1	TGF-алфа и IL-6 рецептор
Тол-лайк рецептори	sCD14
Бифидус фактор	Адхезионни молекули
Съставки за толеранс:	ДВПНМК
Цитокини IL-10 и TGF-бета	Хормони и растежни фактори
Анти-идиотипични антитела	Остеопротегерин
	Лактоферин

Кърменето през първите 4 – 6 месеца подпомага развитието на здравословен чревен микробиом чрез стимулиране растежа на бифидо- и млечно-киселите бактерии. Колонизацията им се улеснява от наличието на олигозахариди в кърмата, които съдействат за формиране на здравословен

микробиом (2). Така кърмата осигурява защита на кърмачето в период, когато имунната му система не е достатъчно развита и имунният отговор е непълноценен. Според теорията за ентеромамарната система в майчиното мляко се съдържат имуноглобулини, които са синтезирани от плазмоцити в млечните жлези, които са мигрирали от Пайеровите плаки в червата и са вече сенсibiliзирани срещу чревната флора на майката. Същевременно, чревният тракт на детето се колонизира от чревната флора на майката. Така майката и детето действат като един организъм от имунологична гледна точка и майката осигурява специфичен имунитет срещу чревна флора на детето (4).

Контактът между майката и детето при раждането има огромно значение за развитието на първичния микробиом и осигуряването на ефективна колонизация при кърмене (2). Множество проучвания от високоразвити, така и от развиващи се страни, потвърждават статистически сигнификантно предимството на кърменето за бъдещето когнитивно развитие на детето. Особено важно е това за децата родени в риск.

В кърмата се съдържат множество нехранителни субстанции с краткосрочен и дългосрочен ефект върху кърмачето. Те включват хормони, растежни фактори, олигозахариди и имуно-свързани фактори като антитела (sIgA), левкоцити (В и Т лимфоцити, неутрофили и макрофаги), нуклеотиди, цитокини и др. При децата, които са кърмени, в сравнение с тези, които не са, честотата на някои имуно-свързани заболявания (напр. астма, диабет тип 1, възпалителни чревни заболявания и някои видове рак) е по-ниска (2).

Поради намаляващата честота на кърмене, особено в развитите страни, Световната здравна организация (СЗО) осъвремени препоръките за защита, промоция и подкрепа на кърменето, които включват няколко документа:

- Препоръки за Защита, промоция и подкрепа на кърменето в родилни и детски отделения – СЗО, 2017 (5)
- Ръководство за осъществяване на Защита, промоция и подкрепа на кърменето в родилни отделения – СЗО, 2018 (6)
- Ранно начало на кърменето: най-добрият старт за всяко новородено – СЗО, 2018 (7)

В тези документи се препоръчва поставянето на гърда и кърменето да започва в първия час след раждането, което е значим фактор за оцеляване, пълноценно развитие и растеж на новородените (5, 6, 7). Оценката на растежа трябва да се прави чрез използване на растежни стандарти за тегло, ръст и други антропометрични показатели. За тази цел не са достатъчно достоверни прийоми, като пробно кърмене, количество приета кърма и други практики и на тях не трябва да се разчита. Растежните стандарти на СЗО от 2006 година са

разработени въз основа на наблюдения върху здрави деца до 5-годишна възраст, които са изключително или доминиращо кърмени (с или без прием на вода) за поне 4 месеца. Те показват сходна растежна крива на деца от различни държави и етнически групи, като резултатите са статистически значими, което ги прави универсално приложими (8).

Същевременно се констатира значими разлики при използването на различни растежни стандарти. Например, при оценка на растежа при деца с посочената по-горе характеристика на растежа по стандартите на Американския център за превенция на заболявания (CDC – Centers for Disease Control), 7% от децата се определят като поднормени, но не и по стандартите на СЗО (9).

Антропометрията се приема като основен скринингов метод за оценка на растежа, храненето и здравето при децата, който позволява осъществяването на своевременно хранителна интервенция при деца в риск. Малнутрицията при децата нерядко е многофакторна, но по-често се откроява недостигът на протеин, йод, витамин А, желязо. Често липсва баланс между приема на протеини и продукти с високо енергийно съдържание. При това може да се отнася както за недостатъчен, така и прекомерен „прием на енергия“, при което се наблюдава както изоставане, така и прекомерно наддаване на тегло и затлъстяване (2).

Европейското дружество по детска гастроентерология, хепатология и хранене (ESPGHAN) препоръчва във всички проучвания да се използват растежните стандарти на СЗО за проследяване растежа на детето до 5-годишна възраст (хранено с кърма или заместител), което осигурява сравнимост на резултатите (8).

Според СЗО приемът на течности, различни от вода, особено подсладени, нарушават приема на мляко, съответно на растежа и увеличават риска от алергии, инфекции и интоксикации (10). Ако е необходимо кърмачето да приема вода, СЗО, ESPGHAN, Европейският орган по безопасност на храните (EFSA) и други организации препоръчват тя да не съдържа добавени вещества и да бъде микробиологично безопасна. Според българската наредба за бутилирани води, децата до едногодишна възраст трябва да приемат само вода, *„подходяща за приготвяне на храна за кърмачета“* (11), т.е. която отговаря на точно определени критерии за състав (таблица 2).

Табл. 2. Вода, подходяща за приготвяне на храна за кърмачета (10)

Състав на вода подходяща за приготвяне на храна за деца под 1-годишна възраст	
Елементи и съединения	Концентрация в mg/l по-ниска от
Натрий	20
Нитрати	10
Нитрити	0,02
Флуориди	0,7
Сулфати	240
Манган	0,05
Арсен	0,005

Период на захранване

Той е толкова важен, колкото и периодът на млечно хранене. Тогава растежната скорост се забавя, но се ускорява развитието и съзряването на органите и системите (12). Мозъкът например ежедневно нараства с около 1 г и до около 3-годишна възраст размерът му достига до около 85% от този на възрастните. През кърмаческа възраст и ранното детство се формират над 10^{13} връзки в човешкия мозък, като едновременно с това протича и миелинизацията му. Оптималното хранене се отразява не само на анатомично му развитие, но и на процесите в него. Първата година е критична за развитието на зрението, контрола на емоциите, навиците, формиране на езика и др.

Съгласно препоръките на ESPGHAN, желана цел е изключителното или доминиращо кърмене за около 6 месеца, а захранването (всички храни и течности, различни от кърма или заместител) **не трябва да се започват преди 17 седмица (4 навършени месеца), нито след 26 седмици (6 навършени месеца)** (13, 14). Според Европейските препоръки на СЗО, захранване може да започне малко преди навършване на 6 месеца (10). Причината е, че за разлика от развиващите се страни, където не навсякъде има достъп до чиста питейна вода и основният проблем са инфекциите, в Европа най-често се регистрират хранителни дефицити.

С какво да се захранва практически няма значение. Според СЗО добри захранващи храни са тези, които са богати на енергия (около 100 kcal/100 g), протеини и микронутриенти (особено желязо, цинк, калций, витамин А, С и фолат). Важни са националните традиции и хранителните модели в семейството. Тъй като вроденият вкус за сладко е доминиращ, се смята, че е по-подходящо да се започне с въвеждане на неутрален или дори горчив вкус от зелени зеленчуци или млечна каша без плодове (14). Още в началото на захранването е необходимо да се предлагат разнообразни храни с различни

вкусове и консистенции. Според СЗО необходимо условие е хранящите храни да са характерни за региона и да присъстват в ежедневното меню на родителите (10).

Във връзка с профилактиката на глютеновата ентеропатия ESPGHAN има нови препоръки, според които **глютенът** трябва да се въведе в храненето между 4- и 12-месечна възраст. Консумацията на големи количества трябва да се избягва през първите седмици след въвеждането му, както и до края на първата година (14). В практически план най-подходяща практика е да се започва с безглютенена каша, към която постепенно да се добавя увеличаващи се количества на глютен-съдържаща каша. В момента на достигане на 2 порции зърнена храна дневно, е най-добре, едната да съдържа, а другата да е без глютен (14).

Съвременните проучвания върху храненето на децата през първите 1000 дни налагат и съществени промени в състава на млеката, които са основен хранителен източник през първото полугодие, а през второто са почти 50 % от хранителния прием. Това е отразено в Регулация 2016/127 на Европейската комисия, която влиза в сила след 22 февруари 2020 година (15, 16). Според тези нови препоръки в преходните млека (предназначени за деца между 6- и 12-месечна възраст) се намалява горната граница на разрешеното количество протеини. Производителите се задължават да добавят докоза-хексаенова киселина (DHA) към млеката в почти двойно количество спрямо препоръките в предишната Европейска директива 2006/141/ЕС. Увеличава се и количеството на витамин D, особено в млеката за кърмачета между 0 и 6 месеца (17). Почти всички минерали и витамини са с променени стойности, спрямо предишните препоръки (16).

Резултатите от проекта Early Nutrition показаха, че за оптималното развитие на нервна система е необходим по-висок прием на **DHA**. Приемът на тази мастна киселина се препоръчва още в началото на храненето – т.е. предлагане на преходни млека с DHA, зеленчуково-рибни пюрета, евентуално авокадо, ако приемът на риба е отложен по някаква причина. Други източници на DHA са орехи, тиквено и ленено семе, които не са подходящи за периода на хранене.

Заради високата честота на **желязо**-дефицитните състояния дори в Европа, ESPGHAN препоръчва включване на желязо-съдържащи и обогатени с желязо храни още след навършване на 6-ти месец (18). Най-добри източници са преходните млека, яйчен жълтък, месо, риба, млечни каши с преходно мляко. Трябва да се има предвид не само съдържанието на желязо в храната, но и степента на неговата усвояемост. При комбиниране със зеленчуци се

подобрява усвояването не само на хехемовото, но и на хемовото желязо. При използване на пластмасова или силиконова лъжичка също се подобрява приемът на желязо, защото те са химически неактивни.

Според препоръките на ESPGHAN към хранящите храни не трябва да се добавят **захар или сол** (14). Според СЗО добрите хранящи храни не съдържат сол и подправки, но допуска прибавяне на захар в малки количества за регулиране на естествената киселинност на домати и плодове с цел подобряване на приема при децата.

Най-ефективните мерки за **намаляване приема на сол** са:

- Да не се добавя сол към храните.
- Да не се предлага хляб, който съдържа много големи количества натриев хлорид.
- Сиренето да се обезсолява, дори когато се приема в малки количества.
- Следи се в етикетите за добавена сол – напр. бебешкият кус-кус не съдържа сол, за разлика от сухарите или хляба.

Поради нарастващата честота и намаляващата възраст на децата със затлъстяване, при храненето трябва да се **намали приема на захари**. В момента тенденцията е да се коригират дори хранителните навици на кърмачетата, с цел създаване на здравословни хранителни навици от най-ранна детска възраст (19, 20, 21).

- Храненето да не започва с плодово пюре и още по-малко – с плодов сок.
- Да не се добавят захари към храната на кърмачето, например в попара.
- Плодовете да са само част от основните хранения в количество не повече от 10%.
- На кърмачетата да бъдат предлагани натурални плодове вместо плодови пюрета – не съдържат добавена захар и се дозират самостоятелно от детето.
- Ограничаване на количеството захари, разрешено в храните за кърмачета.
- Приемът на течности да бъде ограничен до прием на подходяща и безопасна вода още при започване на храненето.
- Приемът на плодови сокове и подсладени напитки да се ограничи. Ако се предлагат изобщо, това да бъде в рамките на основно хранене, а не между храненията.

Кравето мляко да не се употребява преди навършване на една година, поради високото съдържание на протеини, енергия и малкото количество на желязо и дълговерижни полиненаситени мастни киселини (ДВПНМК) (14).

Нови препоръки има и за въвеждане на облигатните алергени – препоръката е да се въвеждат заедно с другите храни, скоро след старта на храненето. Според ESPGHAN има няколко храни, които трябва да се избягват до навършване на една година (14). Това са:

- Добавена сол и добавена захар.
- Мед, защото може да съдържа ботулинови спори.
- Фенелът (див копър) не се препоръчва до 4-годишна възраст, тъй като нови данни доказват, че е генотоксичен карциноген.
- Оризова вода – поради възможно високо съдържание на неорганичен арсен.

В периода на първите 1000 дни ESPGHAN препоръчва при децата да не се предлага **веганска** диета (14). Поради характерния за този период интензивен растеж съществува неоправдан риск от дефицити на витамин B12, витамин D, желязо, цинк, фолат, омега-3 ДВПНМК, протеин, калций и други хранителни вещества.

Начин на хранене

През последните години все по-голямо внимание се обръща на начина на хранене на децата. Според ESPGHAN храните трябва да бъдат с подходяща консистенция за съответния етап на развитие с цел оптимално нервно-психическо развитие (14). Продължителната употреба на хомогенизирани храни не трябва да се насърчава. Между 8 и 10 месеца на кърмачетата е добре да се предлагат нехомогенни храни с постепенно увеличаване на размера на частичките. Нехомогенните храни спомагат за:

- Адаптиране на храносмилателната система към по-груби и консистентни храни.
- Стимулира се регулирането на дишане и хранене, както и развитие на вкуса.
- Оптимално развитие на дъвкателната мускулатура с цел координация на устни и език, което е от значение за правилния говор по-късно.

Нехомогенни храняващи храни могат да бъдат: попара – намачкана, а не пасирана; готови детски храни – след 8 месеца те съдържат малки парченца;

бланширани зеленчуци и плодове на парченца, бобови храни (леща и олющен боб) – разварени, но не пасирани и др.

На 12-месечна възраст децата е по-добре да пият вода по-често от **чаша**, отколкото от шише (14). Постепенно трябва да се осигури възможност за хранене с **пръсти** и **самостоятелно** хранене на детето, като този процес е продължителен. Необходимо е родителите да бъдат запознати с т.нар. **отзивчиво хранене** и да бъдат окуражавани да се съобразяват с признаците на глад и засищането на децата, както и да избягват прехранването и храненето за награда (14). Според ESPGHAN и СЗО много важно условие за създаване на здравословни хранителни навици е всички захранващи храни да се харесват на децата и да се създаде позитивно отношение към храненето още от ранна детска възраст.

Корекции на отклонения в храненето

Много организации в Европа с отношение към храненето посочват проблеми при хранителния прием особено в уязвимите възрастови групи, каквато е и тази на кърмачета и малки деца. Обръща се внимание на значимия риск при кърмачета при неправилна консумация на някои хранителни вещества. Европейските деца между 6- и 12-месечна възраст приемат прекалено много протеини, сол, енергия и захари, а едновременно с това се наблюдава недостатъчен внос на хранителни фибри, йод, желязо и омега-3 мастни киселини (22).

С оглед **намаляване на приема на протеин** се предлага:

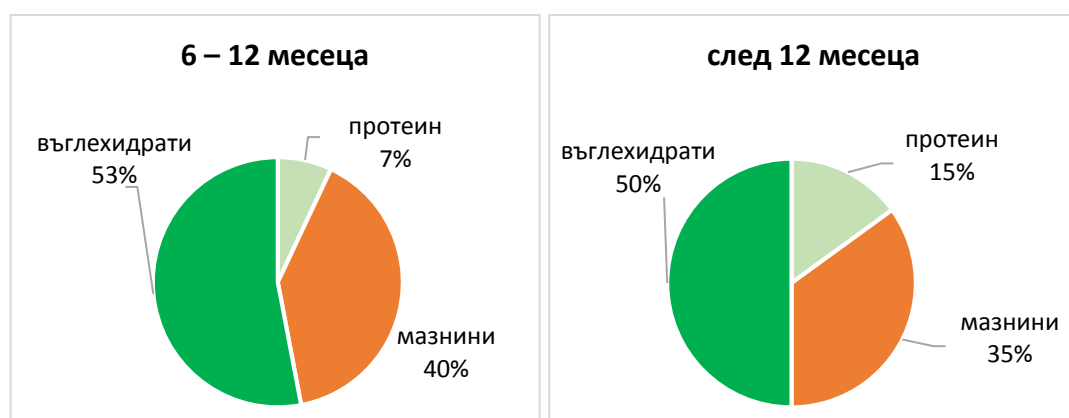
- Децата да се захранват със зеленчуково-месни и зеленчуково-рибни пюреа с не повече от 10% съдържание на месо/риба в тях.
- Към захранващите храни да се добавя не повече от ½ твърдо сварен яйчен жълтък или 15 – 20 g сирене.
- Да не се предлага нативно мляко, чийто състав не е адаптиран към потребностите на кърмачетата.
- Да се ограничи приема на мляко до около 500 мл дневно. Те се получават от 2 млечни хранения и 1 хранене с млечна каша (приготвена с около 100 мл мляко).

Намаляване на приема на енергия се постига чрез:

- Ограничаване на зърнените храни между храненията – хляб, сухари, солети, бисквити и др.
- Предлагане на бланширани зеленчуци и плодове между храненията, а не на тестени изделия.

- Ограничаване на приема на храни за възрастни, които съдържат много сол и енергия поради завишеното съдържание на мазнини. Забрана за прием на транс-мастни киселини (хидрогенирани мазнини) и др.

Според наредба №1 от 22 януари 2018 год. за физиологичните норми за хранене на населението (23) и препоръките на EFSA (24), минималното количество на протеин до навършване на една година може да бъде 7% от хранителния прием за деня, докато след 12 месеца долната граница вече е 10%. Това е свързано с увеличаването на възможностите за обработване на веществата в храносмилателния тракт. Мазнините трябва да доставят по-голям дял от енергията до навършване на една година, отколкото след това. Относителният дял на въглехидратите е по-висок след 12-месечна възраст, когато детето вече активно се движи и изразходва доста повече енергия (фиг. 2).



Фигура 2. Разпределение на хранителните вещества по възрасти като процент от енергийния прием

Възпитаването на здравословни **хранителни навици** започва още преди детето да тръгне на ясла. В последните месеци от периода на захранването храненето от родител трябва да се комбинира със самостоятелно хранене от детето (14). Все още кърмачетата не могат да се хранят сами и ролята на възрастния е да се приеме адекватно количество храна. Начинът, по който възрастният съдейства и окуражава храненето има огромна роля за количеството на приетата храна (10).

Заклучение

Понастоящем съществен проблем при европейските деца е избягване на дефицитни състояния и прехранване. Балансираният хранителен прием може да осигури оптимален растеж, физическо и нервно-психическо развитие и да подпомогне достигането на максималния потенциал на всяко дете. Установяването на здравословни хранителни навици е също толкова важна задача при храненето на кърмачетата, колкото и на оптимален хранителен прием в адекватни количества.

Литература

1. Koletzko B. et al. The power of programming, 2016
<http://www.project-earlynutrition.eu/eneu/>
2. Koletzko B. Pediatric nutrition in practice / volume editor, 2015
3. Field CJ. The Immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. American Society for Nutritional Sciences, 2005;
<https://academic.oup.com/jn/article/135/1/1/4663581>
4. Мумджиев Н. Майчина кърма и кърмене. Медицина и физкултура, София, 1984
5. WHO. Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services, 2017; <https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/breastfeeding-facilities-maternity-newborn/en/>
6. WHO. Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: the revised Baby-Friendly Hospital Initiative, 2018;
<https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/bfhi-implementation/en/>
7. WHO. Early initiation of breastfeeding: The best start for every newborn, 2018;
https://www.unicef.org/publications/files/UNICEF_WHO_Capture_the_moment_EIBF_2018.pdf
8. Committee on Nutrition of the ESPGHAN, WHO 2006 Child growth standards and 2007 growth reference charts: A Discussion Paper, 2013;
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23880630/>
9. Meyers A et al. Health of children classified as underweight by cdc: reference but normal by WHO standard. Pediatrics, 2013; <https://pediatrics.aappublications.org/content/131/6/e1780>
10. WHO. Feeding and nutrition of infants and young children in Europe, 2003;
<https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9289013540/en/>
11. МЗ, Наредба за изискванията към бутилираните натурални минерални, изворни и трапезни води, предназначени за питейни цели, приета 2004 год, посл. изм. 2008.
12. Петрова С. и съавт. Основи на здравословното хранене на деца до 3-годишна възраст, 2014; http://ncpha.government.bg/files/Rakovodstvo_hranene_deca_0-3_godini.pdf
13. ESPGHAN Committee on Nutrition. Breast-feeding: A Commentary, 2009;
https://www.researchgate.net/publication/26272919_Breast-feeding_a_commentary_by_the_ESPGHAN_Committee_on_Nutrition
14. ESPGHAN Committee on Nutrition, Complementary Feeding: A Position Paper, 2017;
<http://www.spgp.pt/media/1061/pdf29.pdf>
15. European Commission. Commission directive 2006/141/EC of 22 December 2006; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32006L0141>
16. European Commission, Commission delegated regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015;
https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2016.025.01.0001.01.ENG

17. ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population, 2013; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708639/>
18. ESPGHAN Committee on Nutrition, Iron requirements of infants and toddlers, 2014; https://www.researchgate.net/publication/278751634_Iron_Requirements_of_Infants_and_Toddlers
19. ESPGHAN Committee on Nutrition, Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: A commentary, 2011; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21593641/>
20. ESPGHAN Committee on Nutrition. Sugar in infants, children and adolescents: A Position Paper, 2017; https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/147718/1/FidlerMisN%2C_2017.pdf
21. European Parliament. European Parliament rejects high sugar content in baby foods, 2016; http://www.babymilkaction.org/wp-content/uploads/2016/01/bmj.i553.full_.pdf
22. Specialised Nutrition Europe. Baby foods are a targeted and nutritionally balanced option during weaning, 2017; <https://www.specialisednutritioneurope.eu/wp-content/uploads/2019/07/2017110Final-SNE-Infographic-on-Baby-foods.pdf>
23. МЗ. НАРЕДБА № 1 от 22 януари 2018 г. За физиологичните норми за хранене на населението, Обн. ДВ. бр.11 от 2 февруари 2018г.
24. European Food Safety Authority Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union, 2013; <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2013.3408>

Хранене на недоносеното дете

Христо Мумджиев

Въведение

Основателят на модерната неонатология Pierre Budin в лекциите си пред студенти от 1890 г. очертава три основни проблема при отглеждането на недоносени деца: хипотермията, риска от инфекции и храненето [1]. Сто и тридесет години по-късно осъзнаваме, че значим напредък има само по отношение на хипотермията, докато другите два проблема още са във фокуса на вниманието на неонатолозите. Оптималното хранене е основна част на всеки лечебен режим, а при децата е важен фактор и за нормалния растеж и развитие. Най-рисковите по отношение на храненето са недоносените деца, особено тези родени преди 32-ра гестационна седмица. При тях полиорганната незрялост и невъзможността за усвояване на достатъчно храна през първите седмици често се усложнява от хронични заболявания, свързани с недоносеността. От друга страна, точно в този период, недоносените имат много високи потребности от хранителни вещества за обезпечаване на бързият им растеж. Тези деца преминават продължително болнично лечение и дълго след изписването в къщи имат нужда от специфичен хранителен режим.

Съвременните проблеми при хранене на недоносените могат да бъдат обобщени, както следва:

- Оценка на храненето и растежа на недоносеното. Растежни криви.
- Хранителни потребности на недоносените деца.
- Видове храни, подходящи за недоносени. Обогатители на кърмата.
- Практически аспекти в храненето на недоносените в болнични условия.
- Хранене след изписване в къщи и захранване.
- Късни ефекти на ранните хранителни проблеми у недоносените деца.

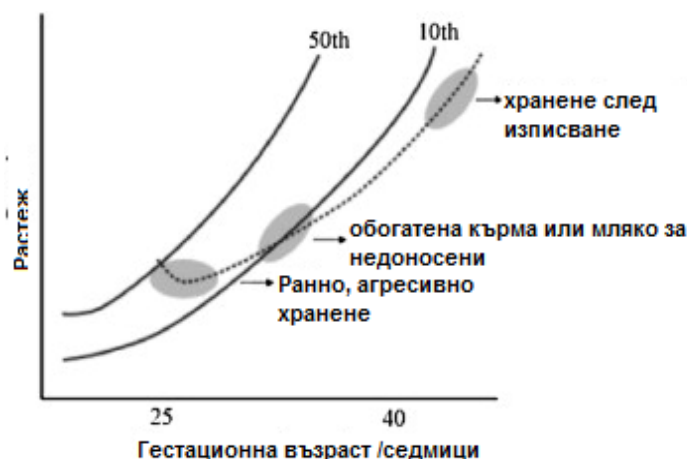
Оценка на храненето и растежа на недоносеното

За адекватен се счита тегловен прираст, който съответства на вътреутробния растеж на плод в съответната гестационна възраст. За последния триместър той е около 15 g/kg дневно (табл. 1). До 40-та седмица постконцепционна възраст (датата на термина) показателите на нормалния растеж наподобяват вътреутробните, като темпът впоследствие спада. Някои

от недоносените деца не могат да достигнат и поддържат оптимален растеж през първите 1 – 2 месеца, поради което се развива т.нар. постнатална хипотрофия. Преодоляването ѝ се постига чрез ранно и агресивно (ентерално и допълващо парентерално) хранене през първите две седмици, последвано от хранене със специфични храни – обогатена кърма или мляко за недоносени (Фиг. 1). Съпътстващите тежката недоносеност заболявания, предполагат по-изразена постнатална хипотрофия, за чието преодоляване са необходими месеци, а при екстремно недоносените деца – години.

Табл. 1. Показатели за нормален растеж на недоносените

Параметър	Растеж в периода до термина	Термин – 3 мес. кориг. възраст	3 мес. – 6 мес. кориг. възраст
Телесна маса	15 г/kg/дневно	170 – 220 g/седм.	115 g/седм.
Ръст	0,8 – 1,0 см/седм.	1,0 см/седм.	0,5 см/седм.
Обиколка на глава	0,5 – 0,8 см/седм.	0,5 см/седм.	0,2 см/седм.

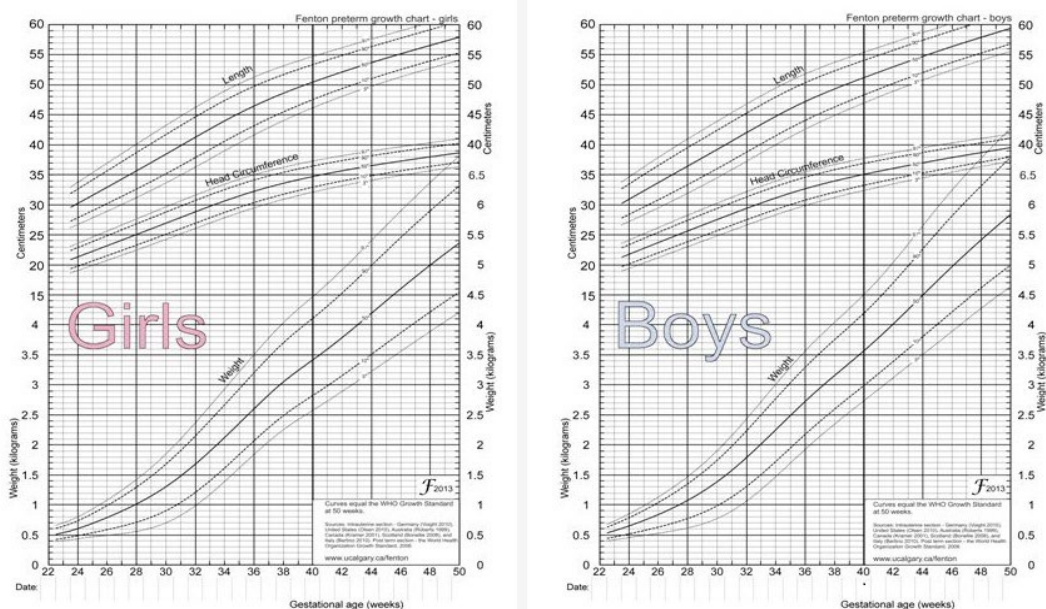


Фиг. 1. Етапи на хранене на недоносеното дете [2]

Напоследък се обръща все по-голямо внимание не само върху абсолютното наддаване на тегло, но и върху качеството и състава на новосинтезираните тъкани. При енергиен внос над 120 kcal/kg дневно, съчетан с нисък внос на протеин (под 3 g/kg дневно) се синтезира предимно мастна тъкан. Когато вносът на протеин е в диапазона 3 – 4 g/kg дневно белтъчната синтеза у недоносеното се нормализира и започва да наподобява повече тази на плода. Децата, хранени с обогатена кърма имат по-добра белтъчна синтеза от тези, хранени със заместителите ѝ.

Практическата оценка на растежа и храненето е основна дейност, както в болнични условия, така и при амбулаторното проследяване на вече изписаното в къщи недоносено дете. Тя включва:

1. Измерване на телесна маса, ръст и обиколка на главата. Оценяват се абсолютните стойности и динамиката на показателите. Съвременната болнична практика предполага ежедневно проследяване на теглото, а ръста и обиколката на главата се измерват веднъж седмично. В амбулаторни условия през първите 2 месеца антропометрията следва да се извършва на 15 дни, а впоследствие ежесечно, като стойностите се сравняват с данните от растежните криви за съответната възраст. За недоносените кърмачета до 50-седмична постконцепционна възраст (10 седмици след термина на раждането) следва да се ползват кривите за растеж на недоносени деца, публикувани от Fenton, ревизирани през 2013 г. (Фиг. 2). Впоследствие се ползват растежните криви на СЗО от 2006 г. (www.who.int/childgrowth/standards/), като оценката до 2-годишна възраст следва да се прави според коригираната възраст на детето. Антропометрични данни за българските деца се съдържат в монографията „Физическо и пубертетно развитие на българските деца от 0 до 18-год. възраст“ с автори Станимирова Н, Л. Пенева и Ц. Балтова. [4]



Фиг. 2. Растежни криви за недоносени – Т.Р. Fenton, J.H. Kim (2013) [3]

При недоносените деца се наблюдава т. нар. компенсация на растежа “*catch up growth*”, обхващаща най-често периода 38 – 48 седмица постконцепционна възраст. Особено ускорено в този период нараства

обиколката на главата (отразяващо преференциалното развитие на мозъка) – до 3 см за месец в течение на 1 – 2 месеца. Този феномен може неправилно да се отчете като патологичен растеж на главата и води до ненужни изследвания за детето и притеснения за родителите. Физиологична за недоносените е и т.нар. долихоцефалия – преимуществено увеличаване на предно-задния (фронтно-окципитален) диаметър на главата в сравнение с напречния (би-темпорален).

2. Събира се подробна информация относно: честота и продължителност на кърменето, продължителност на съня след кърмене, броя и вида на изхожданията, количество на отделената урина. Прилагането на еднократно контролно кърмене (измерване на теглото преди и след кърмене, при което разликата е количеството изсухана кърма) е твърде неточен метод и не се препоръчва.

3. Изяснява се вида на предлаганата храна – кърмене, дохранване със заместители на кърмата или заместващо хранене, както и субституцията на макроеlementи и витамини (количество и доза на вит Д, вит К, желязни препарати).

Отдалечените неблагоприятни последици от недохранване и прехранване в кърмаческа възраст могат да се обобщят както следва:

Прехранване	Недохранване
• Увеличава значимо риска от сърдечно-съдови заболявания, хипертония и диабет. • Предполага наднормено тегло в по-късна възраст. • Прехранване след раждането намалява продължителността на живота у опитни животни.	• Увеличаване смъртността и общата заболяемост в кърмаческа възраст. • Намаляване на интелектуалния потенциал. • Риск от развитието на специфични дефицити: минерали, микроелементи, витамини и др.

Хранителни потребности на недоносените деца

През 2010 година комисията на ESPGHAN публикува съвременните препоръки за потребностите на недоносените деца от хранителни вещества [5].

Енергия. Потребностите от енергия при новороденото зависят от множество фактори: гестационна възраст при раждане, постнатална възраст, телесна маса, начин на хранене (ентерално, тотално или допълващо парентерално), темп на растеж, активност и др. При доносените 100 – 130 kcal/kg дневно обезпечават енергийния баланс. Недоносените, особено тези от

тях с хронични заболявания (напр. БПД), имат завишени енергийни потребности, достигащи 160 kcal/kg. Следва да се отчита, че при тотално парентерално хранене енергиен внос от 90 kcal/kg обикновено е достатъчен, тъй като при парентералното хранене липсва енергоразход за усвояването на храната (специфично динамично действие), както и загуби с изпражненията. Основното количество енергия следва да се доставя от въглехидрати – 40%, а 50% – от мазнини. В норма белтъчините не са съществен енергиен източник (10% от енергийните потребности). Те обезпечават тъканния синтез и растежа, хормонални, имунни и други функции.

Белтъци. Дневните потребности от протеин на доносеното дете варират в диапазона 1.8 – 2.5 g/kg и се доставят в достатъчно количество от кърмата или стандартните млека за кърмачета. Потребностите от протеини при недоносените са значимо по-големи от тези на доносените, особено в периода на най-бърз растеж (възраст от 7 дни до термина), когато достигат 3.0 – 4.0 g/kg/дневно, а за екстремно недоносените и до 4.5 g/kg/дневно (табл. 2). Независимо от това, че кърмата на майки на недоносени деца е с по-високо белтъчно съдържание от кърмата на майки на доносени деца, тя не може да задоволи високите белтъчни потребности на недоносеното в периода на компенсация на растежа. В болнични условия това се преодолява до известна степен чрез обогатяване на кърмата (вж. по-долу).

Табл. 2. Потребности от основни хранителни вещества при недоносените деца

Дневни нужди	0 – 7 дни	7 дни до термина	термин – 1 година
Енергия (kcal/kg)	70 – 80	105 – 135	100 – 120
Белтък (g/kg)	1.0 – 3.0	3.0 – 3.6	2.2
Мазнини (g/kg), МСТ < 40%	0.5 – 3.6	4.5 – 6.8	4.4 – 7.3
Въглехидрати (g/kg)	5.0 – 20.0	7.5 – 15.5	7.5 – 15.5

Високо протеиновата диета през първите 1 – 2 седмици при екстремно недоносените деца предотвратява постнаталната ретардация, осигурява оптимален растеж на мозъка и подобрени индекси на умственото развитие [6]. От друга страна белтъчното прехранване крие значими здравни рискове. Общоприетата „Ранна протеинова хипотеза“ (Фиг. 3) сочи, че прекомерният белтъчен прием във възрастта 6 – 12 месеца стимулира множество адипогенни фактори и е свързан с висок риск от развитие на затлъстяване и метаболитен синдром в по-късна възраст. Адекватното хранене следва да предотврати поне частично постнаталното изоставане в растежа, и да намали продължителността на периода на растежна компенсация. [8]



Фиг. 3. Ранна протеинова хипотеза В. Koletzko (2005)

Въглехидрати. Дневните въглехидратни потребности са в диапазона 12 – 14 g/kg. Лактозата (в количество около 7 g/100 ml) е преобладаващият въглехидрат в кърмата (95%) заедно с известни количества олигозахариди. Лактозата се метаболизира до глюкоза и галактоза за осигуряване на енергийните потребности на мозъка и другите органи и за синтез на гликоген, мастни и аминокиселини. Лактазата е достатъчно активна даже у недоносеното новородено, а утилизацията на голямото количество лактоза в кърмата се подпомага и от съдържащата се в самата нея лактаза.

Мазнини. Те са вторият основен енергиен източник, като в количество от 4 – 6 g/kg/дневно обезпечават 50% от дневните енергийни потребности. Като важна съставна част на биологични мембрани, мазнините имат изключително разнообразни функции на клетъчно ниво (транспортни, ензимни, рецепторни и др.). Те са и основен структурен елемент на нервната система. Мазнините, съдържащи се в кърмата (3.4 g/100 ml) се резорбират около 90% у доносеното дете. Ненаситените мастни киселини се резорбират по-лесно от наситените, средно-верижните – по-лесно от дълго-верижните. Съдържащите се в голямо количество в кърмата средно-верижни мастни киселини, се усвояват без нужда от ензимно разграждане (панкреатична липаза) и без предварително емулгиране от жлъчните соли. С особен интерес през последните години се проучва ролята на дълговерижните полиненаситени омега-3 (алфа линоленова) и омега-6 (линолова) мастни киселини (ДВПНМК), които се метаболизират съответно до докозахексаенова и арахидонова киселини. Доказана е ролята на ДВПНМК за пълноценното развитие на мозъка, зрителния анализатор и имунната система. Техният основен диетичен източник са рибната и

растителните мазнини, които следва задължително да присъстват в диетата на бременната и кърмачката. В съвременните заместители на кърмата задължително се добавят ДВПНМК.

Минерали. На табл. 3 са представени дневните потребности от минерали, съответно за доносени и недоносени деца. При екстремно недоносените деца в първите дни натриевите потребности са завишени, а добавка на калий се осъществява само след установена диуреза, според данните от йонограмата.

Табл. 3. Потребности от минерали при доносени и недоносени деца. R. Tsang (1993)

	Дневни потребности от минерали mmol/kg	
	Доносено дете	Недоносено дете
Натрий	2.5 – 3.5	3.0 – 4.0
Калий	2.5 – 3.5	2.0 – 3.0
Хлор	5.0	1.5 – 4.5
Фосфор	1.0 – 1.5	1.9 – 4.5
Калций	1.2 – 1.5	3 – 5.5
Магнезий	0.6	0.3 – 0.6

Микроелементи и витамини. Липсата на достатъчно желязо в диетата на бременната води до развитието на жлезен дефицит у нея и у плода. Преждевременното раждане допълнително намалява жлезните запаси у плода. Изучавайки жлезният метаболизъм у недоносените Lundstrom et al. през 1971 г. [10] установяват че 2 mg/kg желязо под формата на жлезен сулфат могат да предотвратят характерната за недоносените късна желязодефицитна анемия. През последните 50 години препоръките са без съществена промяна. При изследване на жлезния статус се оказва, че повечето недоносени следва да получават допълнително желязо от 15-ия постнатален ден, в количество 1 – 2 mg/kg/дневно, обикновено под формата на препарат за ентерално приложение. За новородените медта и цинкът са есенциални микроелементи. С важни функции са още хром, манган, йод, кобалт и селен. Последните са налични в кърмата и се добавят допълнително в нужните количества в състава на млеката за кърмачета. Недоносените са по-застрашени от Вит. Д недоимъчен рахит в сравнение с доносените деца, особено ако се кърмят. Профилактиката на рахита включва ежедневно приложение на Вит. Д в доза 1000 – 2000 IU от 7-10-ия ден след раждането до края на първата година. При недоносените се провежда и субституция на Вит. К чрез мускулно приложение след раждането в доза 1 мг. В случаите на риск от Вит. К дефицит (синдром на

късо тънко черво, продължително антибиотично лечение), тази доза може да се повтори или да се приложат 2 капки перорален препарат на Вит. К.

Видове храни, прилагани при недоносени деца (табл. 4)

Табл. 4. Енергия и основни хранителни вещества в храните за недоносени деца

На 100 мл	Кърма	Обогатена кърма	Мляко за недоносени	Частичен хидролизат	Екстензивен хидролизат
Енер. kcal	70	86	80	68	67 – 70
Белтъци g	1.8	2.6	2.5	1.86	1.6 – 1.9
Мазнини g	4.0	4.0	4.4	3.74	2.6 – 3.5
Въглех. g	7.0	10.0	7.6	6.9	7.3 – 9.5
Лактоза g	7.0	7.0	6.2		
Ca mg	22	86	120	71	51 – 63
P mg	14	58	66	50	

Майчината кърма е най-добрата храна за недоносените, като при майки на недоносени деца тя по-дълго време наподобява коластра – с по-високо съдържание на белтъци, ненаситени мастни киселини, минерали и витамини. Храненето на недоносените деца с кърма от собствената им майка понижава честотата на инфекциите, вкл. некротизиращия ентероколит (НЕК). Това се дължи на съдържащите се в кърмата имунни фактори (секреторен IgA, макрофаги и др.). При хранене на недоносени под 1500 g с кърма от собствената им майка, понякога се наблюдава поднормено нарастване на теглото и ръста. Това се коригира чрез обогатяване на кърмата. Следва да се полагат усилия в болнични условия недоносените деца да се хранят с кърма от собствените им майки, независимо от метода: сондово хранене, ползване на биберон или кърмене. Ако това е невъзможно и майката е трайно отделена от детето, тя трябва да стимулира лактацията си, като се изцежда редовно, а ако кърмата не може да се ползва непосредствено за хранене тя се замразява дълбоко във фризер (-18°C) за последваща употреба. Предимствата на храненето с кърма на недоносените деца са обобщени в становище на Американската академия по педиатрия от 2012 г., [11] както следва:

- Намалена честота на сепсис и некротизиращ ентероколит
- Намалена честота на рехоспитализация
- Повишен коефициент на интелигентност в юношеския период

- По-добри показатели на умственото, моторното и поведенческото развитие
- Понижена честота на метаболитен синдром в по-късна възраст.

Донорска кърма. Тя е най-добрата алтернатива на майчината кърма с нарастваща употреба в Европа през последните години. За съжаление употребата ѝ у нас е силно ограничена тъй като функционира само една млечна банка. Ползването на донорска кърма вместо млека за кърмачета е свързано с намаляване на честотата на НЕК у недоносените.

Обогатители на кърмата. Първото проучване на обогатител на кърма е публикувано през 1986 г. от H.D Modanlou et al. През настоящия век обогатяването на кърмата навлезе широко при хранене на недоносените деца. Като обогатители се прилагат многокомпонентни продукти, съдържащи белтък, въглехидрати, калций, фосфор, мастно- и водоразтворими витамини и микроелементи. Белтъкът в обогатената кърма достига 2,4 g/l, а енергийната плътност се увеличава от 70 на 85 kcal/100 мл. Обогатяването на кърмата при хранене на недоносени под 34 г.с. води до повишаване темпа на растеж и минерализацията на костите. Достига се желан внос на протеин (около 3,5 – 4,0 г/кг дневно) и се коригира дефицитът на минерали, микроелементи и витамини.

Обогатяване на кърмата се препоръчва при:

- Деца, родени преди 34-та г.с. или с тегло под 1500 г.
- Недоносени, подложени на продължително тотално парентерално хранене.
- Деца с нутритивни проблеми и поднормен растеж.

Нежелани реакции от ползването на обогатители при недоносените не са установени, но назначението и приложението им следва да е под стриктен лекарски контрол. Обогатена кърма се включва при достигане на ентéralно хранене над 50/ml/kg/дневно [13]. В последните години се проучват специфични режими на обогатяване на майчината кърма като индивидуализирано обогатяване, целево обогатяване и др. Те предполагат предварително задълбочено изследване на нутритивния статус на детето, с насочена добавка в кърмата на липсващите нутриенти [14].

Специализирани млека за деца с НТМР. Сравнени със стандартните млека за доносни новородени, те са с повишена енергийна плътност до 80 kcal/100 ml и повишено съдържание на белтък до 2,6 g/100 ml. Съдържат добавки от макро- и микроелементи и витамини. Препоръчват се за хранене на недоносени деца до достигане на 50 седмици коригирана възраст (2.5 месеца след термина). При екстремно недоносени деца и такива с повишени (поради

заболяване) енергийни нужди, специализираните млека за недоносени могат да се прилагат и по-дълго.

Предимствата в състава на специализираните млека за деца с НТМР в сравнение със стандартни млека за доносни са:

- По-високо калорийно съдържание при относително нисък осмоларитет – 280 – 320 mOsm/kg
- По-високо белтъчно съдържание, позволяващо приемане на 3 g/kg/дневно белтък при хранене в обем от 150 ml/kg/дневно. Увеличаването на белтъчния прием над 4 g/kg/дневно не води до по-нататъшно ускоряване на растежа и не се препоръчва.
- Въглехидратите са представени от лактоза, но и от високомолекулни глюкозни полимери, което намалява осмоларитета на храната.
- Добавени са дълговерижни полиненаситени мастни киселини, особено важни за развитието на мозъка.
- По-високо съдържание на калций и фосфор за профилактика на остеопенията на недоносените.

Стандартните млека за доносни деца не са подходяща храна за недоносените през първите 3 месеца. Що се отнася до частичните или екстензивни хидролизати, тяхната енергийна и белтъчна натовареност е относително ниска (табл. 4), поради което те не следва да се прилагат рутинно, а само в случаите на риск или изявена алергия към белтъчините на кравето мляко.

Практическо провеждане на храненето при недоносени деца

То е едно от основните предизвикателства при отглеждането им. През първите дни незрялата храносмилателна система на недоносеното не е готова да усвои даже минимално необходимите за поддържане на живота му хранителни вещества. От друга страна отлагането на ентералното хранене е предпоставка не само за хипотрофия, но и за увреждане на нормалната структура и функция на ГИТ. Изход от ситуацията дава т.нар. „трофично“ или „минимално“ хранене. То представлява ентерален внос на малки количества кърма или мляко (5 – 10 ml/kg дневно), разпределено в 8 – 12 приема. Трофичното хранене повлиява благоприятно толеранса към млякото, чернодробната функция, костния метаболизъм и растежа. Данните сочат, че при рано захранените недоносени се съкращава времето за достигане на пълноценно ентерално хранене и продължителността на болничния престой

като цяло. Намалява се и рискът от нозокомиални инфекции. Най-незрелите недоносени се хранят с 1 мл мляко на прием (5 – 10 ml/kg дневно), като дозата постепенно се увеличава с оглед достигане към 5-ия ден количество от 20 ml/kg/дневно (табл. 5). При правилно провеждане трофичното хранене не се свързва с зачестяване на случаите на НЕК [15]. Целта е и при най-незрелите деца към 15-ия ден да се премине от допълващо парентерално към пълноценно ентерално хранене. Това често е трудно осъществимо, но е и въпрос на натрупване на опит от ангажирания в лечението на детето екип.

Табл. 5. Трофично ентерално хранене при деца родени с тегло ≤ 750 g Слънчева Б. Ръководство за хранене на недоносени и новородени с много ниско тегло. МУ – София 2013 год. (със съкр.) [16]

Дни хранене	ml мляко на прием	Брой хранения	ml мляко дневно
1	1	6	6
2	1	6	6
3	1	6	6
4	1.5	8 – 12	12
5	2 – 3	8 – 12	24
7	4 – 6	8 – 12	48
9	6 – 9	8 – 12	72
11	8 – 12	8 – 12	96
13	10 – 15	8 – 12	120
15	12 – 18	8 – 12	144

Недоносените деца < 35-та г.с. започват да се хранят със сонда, поради слабия си сукателен рефлекс, бързата уморяемост и лошата координация сукане – гълтане. Индикация за хранене със сонда е и съпътстващата патология – напр. хиалинно-мембранна болест. Обикновено се поставя постоянна назогастрална сонда, която се подменя по установен в съответното неонатално интензивно отделение режим – обикновено 2 – 3 пъти седмично. Предпочита се болусният тип хранене, тъй като се стимулира отделянето на чревни хормони и ензими. Много рядко се налага постоянно сондово хранене с перфузор.

Очакван проблем при ентералното хранене на недоносени е нарушеният хранителен толеранс. Началната му изява е повишаване на количеството на остатъчното стомашно съдържимо. Обем от 1 – 3 мл се счита за норма. Обем до 30% от назначената храна е индикация за пропускане на едно хранене или намаляване на еднократната порция. Остатъчно стомашно съдържимо над 50%

от порцията е индикация за преустановяване на храненето за 6 или повече часа в зависимост от състоянието. Ако количеството на храната не се намали, детето започва да повръща с опасност от аспирация на храна.

Хранене в домашни условия след изписване

Недоносените често се изписват вкъщи с поднормена за възрастта телесна маса. Обикновено през последните дни от болничното лечение те се хранят 7-8-кратно, а при нарушен хранителен толеранс и по-често. За част от недоносените, кърменето при поискване може да бъде неадекватно като хранене и през първите месеци. Поради това е важно установеният в болницата режим на хранене да бъде продължен в къщи. С оглед постигане на оптимален тегловен прираст при недоносени се допуска 8-кратно хранене без нощна пауза. Ползването на специализираните млека за недоносени следва да продължи 2.5 месеца след термина [17].

Захранване на недоносените

То представлява заместване на кърмата с немлечни храни, започващо в периода от 4-ти до 6-ти месец и продължаващо до края на първата година. Недоносените деца следва да се захранват в същите срокове, но съобразно коригираната си възраст, т. е. между 17 и 26 седмица, изчислени спрямо термина на детето [18]. Захранването преди 4 навършени месеца увеличава риска от хранителна алергия. От друга страна отлагането въвеждането на потенциално алергични храни дълго след 4-ия месец няма очаквания профилактичен ефект. Глутен съдържащи храни се предлагат в периода 4 – 12 месеца, като се избягват прекомерните количества, тъй като безопасният праг засега не е установен. Обръща особено внимание на храните съдържащи желязо, поради честите желязодефицитни състояния при недоносените. Вегетарианската диета не е уместна в периода на захранване, а приложението ѝ изисква стриктно хранително мониториране.

Късни ефекти на ранните хранителни проблеми у недоносените деца

Отражението на ранния хранителен режим върху развитието на човека се разработва повече от 30 години. Налице са убедителни данни, че храненето в първите месеци от живота (т. нар. критичен период за храненето) предопределя не само риска от някои заболявания, но и цялостното развитие, физическо и

интелектуално. Доказано е, че кърмените новородени с фамилна обремененост имат много по-рядко алергични заболявания в по-късна възраст от тези, хранени със заместители на кърмата. Новородените и кърмачетата с наднормено тегло страдат по-често от метаболитни и сърдечно-съдови заболявания в зряла възраст. Новородените с поднормен растеж през първите месеци, особено тези лишени от майчина кърма, имат по-нисък коефициент на интелигентност от кърмените с адекватен растеж.

Заклучение

1. Недоносените деца изискват особено внимание по отношение на храненето. Те са с по-високи хранителни потребности и повече хранителни проблеми от доносените деца.
2. Естественото хранене е в основата на храненето и на недоносените деца. Следва да се организира и разширява ползването на майчина кърма за хранене на недоносените в болнични условия и продължаването на кърменето в къщи. Практика е обогатяването на майчината кърма в болнични условия.
3. Необходимо е да се работи по възстановяване на традициите ни в донорството на кърма и организирането на нови млечни банки.
4. При липса на кърма следва да се ползват специализирани млека за недоносени деца до 3 месеца коригирана възраст.
5. През първите месеци от живота се препоръчва медикаментозна добавка на Вит. Д и желязо.
6. Оценката на храненето и развитието на недоносените следва да се извършва по-често от тази при доносени деца. Следва де се използват растежните криви за недоносени деца на Fenton през първите 2.5 месеца след термина, а след това до 2-годишна възраст – растежните криви на СЗО.

Съвременните проучвания доказват нарастващото значение на оптималното хранене на недоносените за тяхното правилно развитие и профилактика на късната заболеваемост. Осъществяването му зависи основно от добрата организация и провеждане на болничното хранене в неонатологичните звена и последващите компетентни съвети на общопрактикуващите лекари и педиатри.

Литература

1. van Goudoever J.B. Nutrition for Preterm Infants: 75 Years of History. *Ann. Nutr. Metab.* 2018;72:25–31.
2. Thureen P. Early Aggressive Nutrition in Very Preterm Infants. In Cooke RJ, Vandenplas Y, Wahn U (eds): *Nutrition Support for Infants and Children at Risk*. Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program, vol 59, pp 193–208, Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel, © 2007.
3. Fenton TR, Kim JH: A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013, 13:59.
4. Станимирова Н, Пенева Л, Балтова Ц. Физическо и пубертетно развитие на българските деца от 0 до 18 годишна възраст. София 2007.
5. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2010) 50:85–91.
6. Kumar R.K., Singhal A., Vaidya U., Banerjee S., Anwar F., Rao S. Optimizing Nutrition in Preterm Low Birth Weight Infants-Consensus Summary. *Front. Nutr.* 2017;26:20.
7. Koletzko B. et al. Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? The E.U. childhood obesity project. *Adv Exp Med Biol.* 2005;569:69-79.
8. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):649-57.
9. Tsang R. et al Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines Baltimore. Williams & Wilkins, 1993.
10. Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? *J Pediatr.* 1977;91:878–883.
11. AAP Policy Statement. Breastfeeding and the use of human milk *PEDIATRICS* Volume 129, Number 3, March 2012 e827-e841.
12. Modanlou HD, Lim MO, Hansen JW, Sickles V. Growth, biochemical status, and mineral metabolism in very-low-birth-weight infants receiving fortified preterm human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5:762–767.
13. Poindexter BB, Ehrenkranz RA. Nutrient requirements and provision of nutritional support in the premature neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015.
14. Arslanoglu S. IV. Individualized fortification of human milk: adjustable fortification. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2015) 61(Suppl. 1):S4–5.
15. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD000504.
16. Слънчева Б. Ръководство за хранене на недоносени и новородени с много ниско тегло. МУ – София 2013 год.
17. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2006) 42:596–603.
18. Fewtrell M, Bronsky G, Campoy C et al. Complementary feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gasroenter Nutr.* 2017, Vol 64, 119-32.

Оценка на недохранване при деца с невропсихиатрични заболявания – международни критерии

*Албена Тонева-Стойнова, Ружа Панчева-Димитрова,
Силвия Николова, Лалка Рангелова, Анета Морфова*

Хранителният статус (ХС) е от голямо значение за здравето и качество на живот при децата, включително и при тези с невропсихиатрични заболявания (НПЗ) (6). Хранителните потребности при повечето от тях не се различават от тези на здравите деца, но се удовлетворяват значително по-трудно (1).

Недохранването води до проблеми, изискващи по-често медицинско обгрижване и отсъствие от образователните и социални дейности (7). Незадоволителното хранене е свързано с нарушения в растежа, хипоперфузия на тъканите и съответно трудно заздравяване на рани. Налице е повишен спастицитет, раздразнителност, заболявания на зъбите и венците (3). Липсата на адекватно хранене води и до забавен и подтиснат имунен отговор, краткотрайна концентрация и мотивация за игрови и рехабилитационни дейности и влошена прогноза на основното заболяване (8).

Поради хетерогенността на неврологичните заболявания преценката на честотата на случаите на недохранване при деца с НПЗ е трудна.

В литературата най-често се обсъждат проблемите с храненето при деца с детска церебрална парализа (ДЦП), при които недохранване се установява в 17 – 90% от случаите (5, 10). Причините за проблемите в храненето при децата с НПЗ са от хранително и нехранително естество. Сред хранителните фактори, основният е неадекватният хранителен прием. Последният е следствие на стомашно-чревни нарушения, гастроезофагеален рефлукс, запек, включително и орално-моторна дисфункция. Сред нехранителните фактори ключово място заемат видът и тежестта на водещото неврологично увреждане, физическият и когнитивен статус, приемът на антиепилептични медикаменти.

Целта на представяното проучване е да се направи сравнение на възможностите за обективна оценка на ХС въз основа на две системи от индекси и критерии – на Световната здравна организация (СЗО) и Американското общество по парентерално и ентерално хранене (АОПЕХ).

Материал и методи

В изследването са включени 109 деца (както и техните родители и обгрижвачи) с НПЗ – ДЦП, хидроцефалия, микро- и макроцефалия, енцефалопатия, епилепсия, различна по степен умствена изостаналост, генерализирани разстройства на развитието (ГРР), тризомия 21. Децата са на средна възраст 5,32 [$\pm$ 3,81] години с диапазон от 4 месеца до 16,8 години. От мъжки пол са 59 (54,1%), а от женски 50 (45,9%) деца. В семейна среда се отглеждат 45 (41,3%) от изследваните, а в места за предоставяне на социални услуги от резидентен тип (център за настаняване от семеен тип – ЦНСТ) 64 (58,7%) деца. Проучването е проведено в Североизточна България в периода април 2017 – април 2018 година чрез попълване на въпросници относно социално-демографски данни, груба моторика, особености в храненето и качество на живот. Направено е и ауксологично изследване.

Изследвани са следните антропометрични индекси: тегло-за-възраст (ТВ), ръст-за-възраст (РВ), тегло-за-ръст (ТР), индекс на телесна маса-за-възраст (ИТМВ) съгласно дискриминативните критерии и норми на СЗО за оценка на растеж при здрави деца (СЗО 2006/2007) (9) и тези на Американското общество по парентерално и ентерално хранене (АОПЕХ 2015). В Американските критерии е включен допълнително и антропометричният индекс обиколка на мишница-за-възраст (ОМВ). Критериите на АОПЕХ деференцират леката степен на недохранване от умерената и тежката степен на недохранване (4). ИТМ е индиректен антропометричен показател, който е заместител на директното измерване на телесните мазнини. Той не корелира точно със степента на охраненост, особено в периодите на ускорен растеж и развитие в детска възраст, но СЗО препоръчва използването му поради достъпността му. По-точна оценка на недохранването при здрави децата над 5-годишна възраст може да се направи с помощта на метода биоелектрически импеданс анализ (БИА), който дава надеждна информация за телесните мазнини (2).

При оценяването на индивидуалните антропометрични индекси са определени степента на отклонение на индивидуалната стойност съобразно медианата на референтна популация за възраст и пол – Z-score (Таблица 1).

Таблица 1. Степени на недохранване по антропометрични показатели и Z score по индекси на СЗО (2006 и 2007) и Американско общество по парентерално и ентерално хранене (2015)

Антропо-метрични показатели	Критерии	Z score			
		0	<-1	<-2	<-3
Ръст / възраст	СЗО	N	N	Нисък	Много нисък
	АОПЕХ	-	-	-	Тежка ст. НДХ
Тегло / възраст	СЗО	N	N	< N	Значително < N
	АОПЕХ	-	-	-	-
Тегло / Ръст	СЗО	N	N	Измър.	Тежко измър.
	АОПЕХ	-	Леко НДХ	Средна ст. НДХ	Тежка ст. НДХ
Обиколка на мишница за възраст	СЗО	-	-	-	-
	АОПЕХ	N	Леко НДХ	Средна ст. НДХ	Тежка ст. НДХ

(-) – няма данни; N – норма; НДХ – недохранване; Измър – измършавяване; < N – под нормата

Резултати

Неблагоприятните последици върху антропометричния индекс тегло-за-възраст се установяват най-вече в периоди на остро недохранване. При хронично недохранване негативни промени има и в антропометричния индекс ръст-за-възраст, проявяващи се като нисък ръст (СЗО 2006/2007). При продължителен белтъчен дефицит се констатира намаляване на обиколка на мишницата (АОПЕХ 2015).

Въз основа на критериите на СЗО се обособяват две групи с различна степен на недохранване – с Z-score <-2Z и Z-score <-3Z. При първата със стойности на индексите ръст-за-възраст, тегло-за-възраст, тегло-за-ръст и индекс на телесна маса-за-възраст от -2Z÷-3Z децата са с нисък ръст за съответната възраст, с поднормено тегло, с измършавяване и процесите на растеж са забавени.

При втората група с показатели <-3Z децата са с много нисък ръст, със значително поднормено тегло, с тежко измършавяване и със силно забавяне на растежа.

Според критериите на АОПЕХ въз основа на Z-score при стойности <-1Z могат да са разграничат три степени на недохранване – лека, умерена и тежка (3).

Леката степен на недохранване се изразява в загуба на тегло или наддаване на тегло със скорост по-малка от очакваното. Обикновено е последица от остро събитие (от социален, немедицински характер) или остро възникнало заболяване. В тези случаи индексите тегло-за-ръст (ТР), индекс на

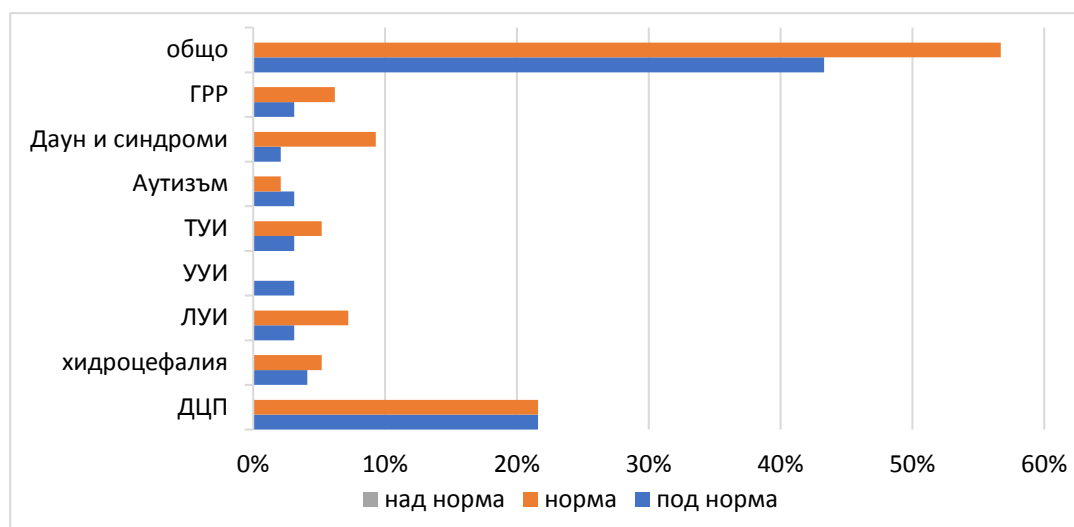
телесна маса-за-възраст (ИТМВ) и обиколка на мишница-за-възраст (ОМВ) са в Z-score интервала $-1Z \div -1,9Z$.

Средната степен на нарушено хранене (умерено) е свързана с продължително недохранване, като показателите тегло-за-ръст (ТР), индекс на телесна маса-за-възраст (ИТМВ) и обиколка на мишницата-за-възраст (ОМВ) са в Z-score интервала $-2Z \div -2,9Z$.

Тежката степен на недохранване, също резултат от продължителен недостиг на хранителни вещества и (отразява както предишно, така и сегашно недохранване) се характеризира със забавяне или спиране на растежа. Стойностите на индексите ръст-за-възраст (РВ), тегло-за-ръст (ТР), индекс на телесна маса-за-възраст (ИТМВ) и обиколка на мишница-за-възраст (ОМВ) в Z-score са в интервала $<-3Z$. Известно предимство на критериите на АОПЕХ е възможността да се диференцират леката от умерената и тежката степен на недохранване.

Хранителен статус на деца с НПЗ, оценен по индекса ръст-за-възраст (РВ) чрез стандарти на СЗО (2006, 2007)

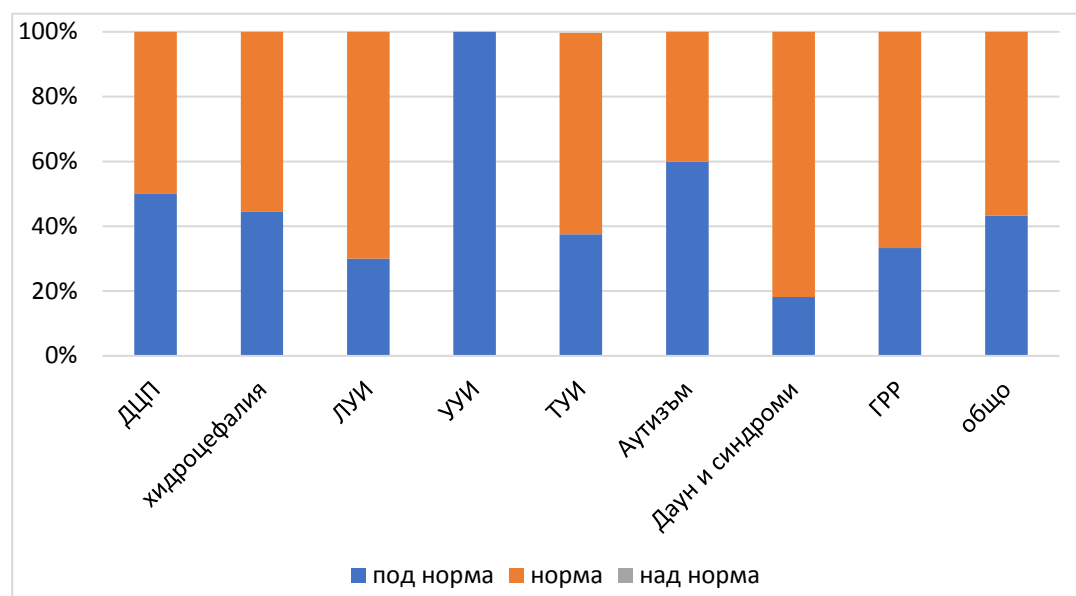
Установява се че 43,3% от децата имат ръст под нормата за съответната възраст (РВ $<-2Z$). Най-голям е относителният дял на децата с ДЦП (22%). Преобладаващата част от изследваните деца (56,7%) са с нормален за възрастта ръст (РВ $-2Z \div +3Z$). Не се установяват случаи с наднормени стойности на ръста (РВ $>+3Z$) (Фигура 1).



ДЦП – детска церебрална парализа; ЛУИ – леко умствено изоставане; УУИ – умерено умствено изоставане; ТУИ – тежко умствено изоставане; ГРР – генерализирано разстройство в развитието

Фигура 1. Относителен дял (%) на изследваните деца с НПЗ, разпределени по диагнози и Z-интервали на индекс ръст-за-възраст (РВ), СЗО (2006, 2007)

При оценка на децата въз основа на индекса РВ, разпределени по диагнози, се установява, че с нормален за възрастта ръст (РВ $-2Z \div +3Z$) са 81,8% от случаите с Даун, 70% на децата с леко умствено изоставане (ЛУИ) и 66,7% от тези с ГРР. Децата с умерено умствено изоставане (УУИ) са с по-нисък от нормата ръст за съответната възраст ($X^2 = 9,2$, $p = 0,232$) (Фигура 2).



ДЦП – детска церебрална парализа; ЛУИ – леко умствено изоставане; УУИ – умерено умствено изоставане; ТУИ – тежко умствено изоставане; ГРР – генерализирано разстройство в развитието

Фигура 2. Вътрегрупово разпределение на децата с конкретна диагноза НПЗ (%), в зависимост от Z-score интервали на индекс ръст-за-възраст (РВ), СЗО (2006, 2007)

При децата изоставащи в растежа (РВ $<-2Z$) преобладаващата част са с ДЦП (50%), с хидроцефалия (9,5%), а тези с ЛУИ, УУИ, тежка умствена изостаналост (ТУИ), аутизъм и ГРР са с еднакъв относителен дял (7,1%). Сред тази група децата с Даун и други вродени синдроми имат най-малък относителен дял на поднормени стойности на индекса РВ (4,8%).

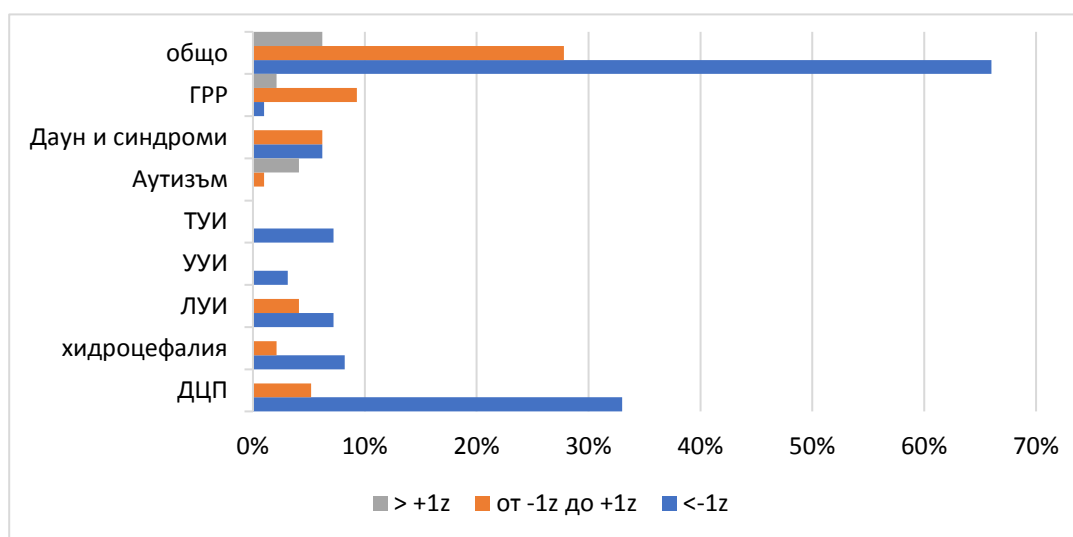
При сравнение на резултатите съобразно критериите на СЗО на двете подгрупи деца с поднормени стойности на индекса РВ в Z-скор интервалите РВ $-3Z \div -2Z$ и РВ $<-3Z$, се установява, че преобладава относителният дял на деца, със значително изоставане в растежа. Те са в Z-score интервала РВ $<-3Z$ (83,3%), спрямо втората група в интервала от РВ $-3Z \div -2Z$ – 16,7%. Всички изоставащи в растежа деца с различни форми на увреда – ТУИ, ЛУИ, Даун, други вродени синдроми и ГРР попадат в групата с много нисък ръст (РВ $<-3Z$) ($X^2 = 8,46$, $p = 0,92$).

Хранителен статус на деца с НПЗ, оценен по индекс ръст-за-възраст (РВ) чрез стандарти на АОПЕХ (2015)

Антропометричният индекс ръст-за-възраст съобразно стандартите на АОПЕХ (2015) показва, че 66% от проучената група имат Z-score РВ <-1Z, 27,8% – РВ -1Z÷+1Z и 6,2% са с индекс – РВ >+1Z.

Всички деца с ТУИ и УУИ и преобладаващата част от тези с ДЦП и с хидроцефалия са със индекс РВ <-1Z (Фигура 3).

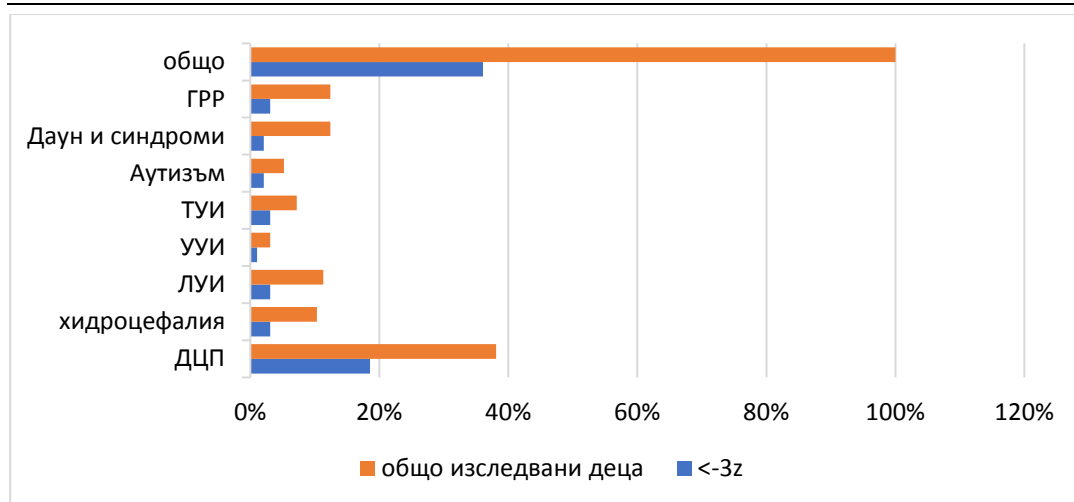
Относителният дял на децата с индекс РВ в Z-score интервала РВ <-1Z е висок, като между диагнозата и антропометричния индикатор ръст-за-възраст има статистически значима разлика ($\chi^2 = 83,18$ $p = 0,001$).



ДЦП – детска церебрална парализа; ЛУИ – леко умствено изоставане; УУИ – умерено умствено изоставане; ТУИ – тежко умствено изоставане; ГРР – генерализирано разстройство в развитието

Фигура 3. Относителен дял (%) на изследваните деца с НПЗ, разпределени по диагнози и Z-скор интервали на индекс ръст-за-възраст (РВ), АОПЕХ (2015)

Използвайки за оценка на ХС критериите на АОПЕХ и по-конкретно антропометричния индекс ръст-за-възраст, се установява, че 36,8% от включените в проучването деца имат сериозни проблеми в растежа (Z-score интервал РВ <-3Z). Това е резултат от продължително и значимо недохранване (Фигура 4).

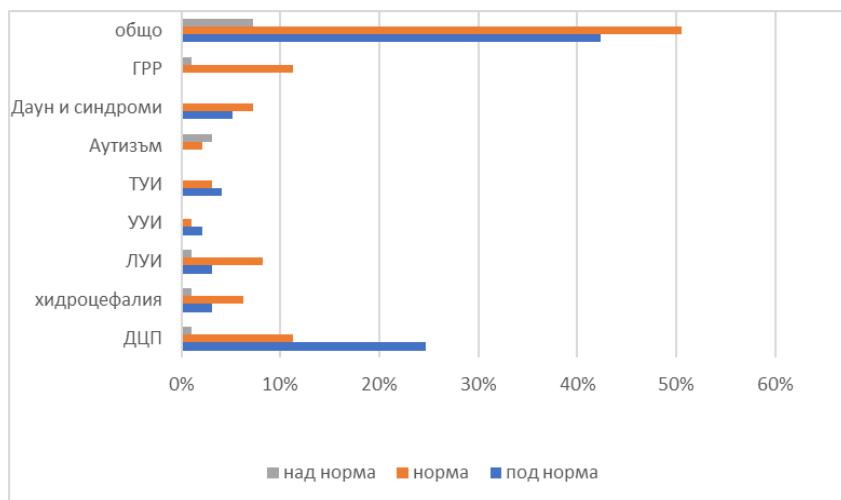


ДЦП – детска церебрална парализа; ЛУИ – леко умствено изоставане; УУИ – умерено умствено изоставане; ТУИ – тежко умствено изоставане; ГРР – генерализирано разстройство в развитието

Фигура 4. Относителен дял (%) на изследваните деца с НПЗ и поднормени стойности на индекс ръст-за-възраст (PB)<-3Z, разпределени по диагнози, АОПЕХ (2015)

Хранителен статус на деца с НПЗ, оценен по индекс тегло-за-възраст (ТВ) чрез стандарти на СЗО (2006, 2007)

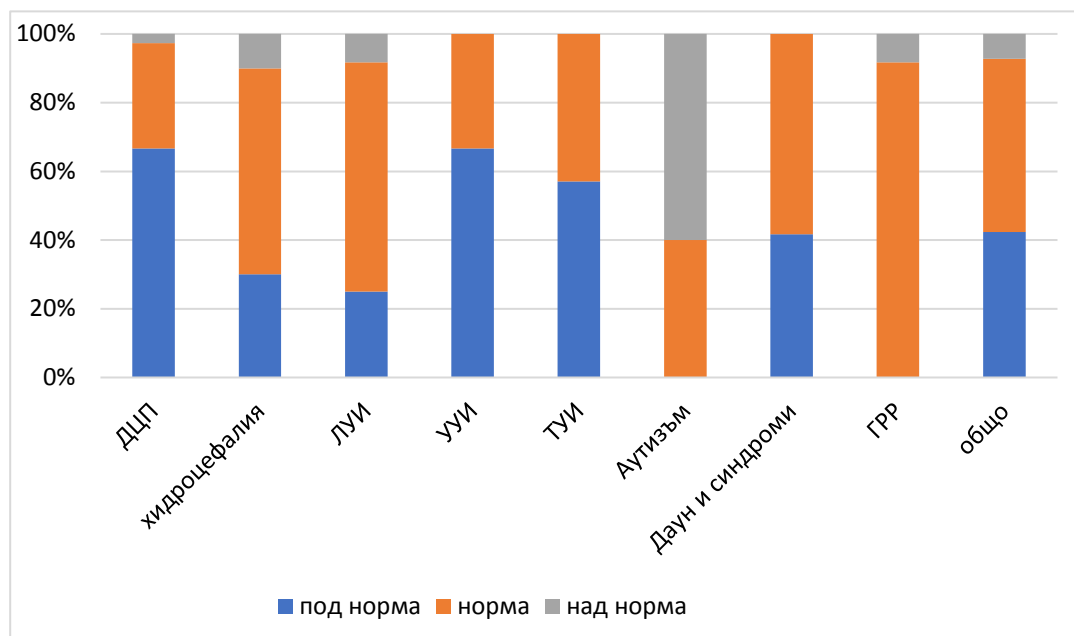
Оценката на ХС чрез индекса тегло-за-възраст по стандартите на СЗО показва, че половината от децата имат нормално тегло (ТВ -2Z÷+1Z). При останалите 42,3% са с поднормено тегло (ТВ <-2Z), а 7,2% с тегло в Z-score интервала ТВ >+1Z (Фигура 5).



ДЦП – детска церебрална парализа; ЛУИ – леко умствено изоставане; УУИ – умерено умствено изоставане; ТУИ – тежко умствено изоставане; ГРР – генерализирано разстройство в развитието

Фигура 5. Относителен дял (%) на изследваните деца с НПЗ, разпределени по диагнози и Z-score интервали на индекс тегло-за-възраст (ТВ), СЗО (2006, 2007)

От децата с ДЦП и УУИ 66,7%, а от тези с ТУИ – 57,1% са с тегло, което не съответства на нормативните изисквания за възрастта. Между диагнозата и антропометричния индикатор тегло-за-възраст е налице статистически значима разлика ($\chi^2 = 44,44$ $p = 0,0001$) (Фигура 6).



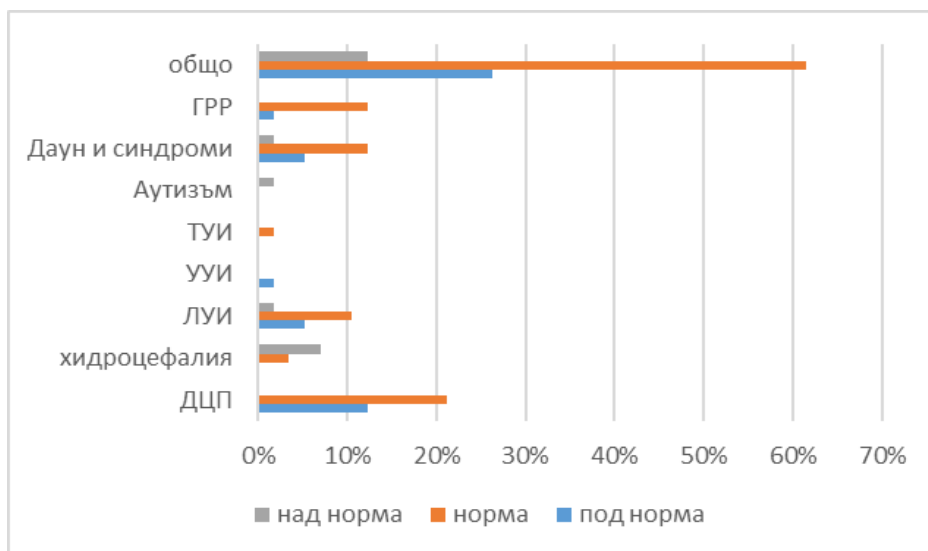
ДЦП – детска церебрална парализа; ЛУИ – леко умствено изоставане; УУИ – умерено умствено изоставане; ТУИ – тежко умствено изоставане; ГРР – генерализирано разстройство в развитието

Фигура 6. Вътрегрупово разпределение на децата с НПЗ (%), по диагнози в зависимост от Z-score интервали на индекс тегло-за-възраст (ТВ) по критериите на СЗО (2006, 2007)

При оценка на ХС по стандарта на СЗО – 2006/2007 децата, при които се установява тегло по-ниско от съответното за възрастта – 70,7% имат значително изоставане ($ТВ < -3Z$), а при 29,3% индексът е $ТВ -3Z \div -2Z$.

Анализът на данните от оценката на ХС съобразно невропсихиатричните диагнози установява, че 58,6% от децата с поднормено тегло и индекс $ТВ < -2Z$ са с ДЦП, като преобладаващата част (70,8%) от тях са с тежка форма на недохранване. Значително изоставане на теглото за съответната възраст ($ТВ < -3Z$) се наблюдава и при всички деца с ТУИ и ЛУИ ($\chi^2 = 5,61$, $p = 0,345$).

Хранителен статус на деца с НПЗ, оценен по индекс тегло-за-ръст (ТР) чрез стандарти на СЗО (2006, 2007)



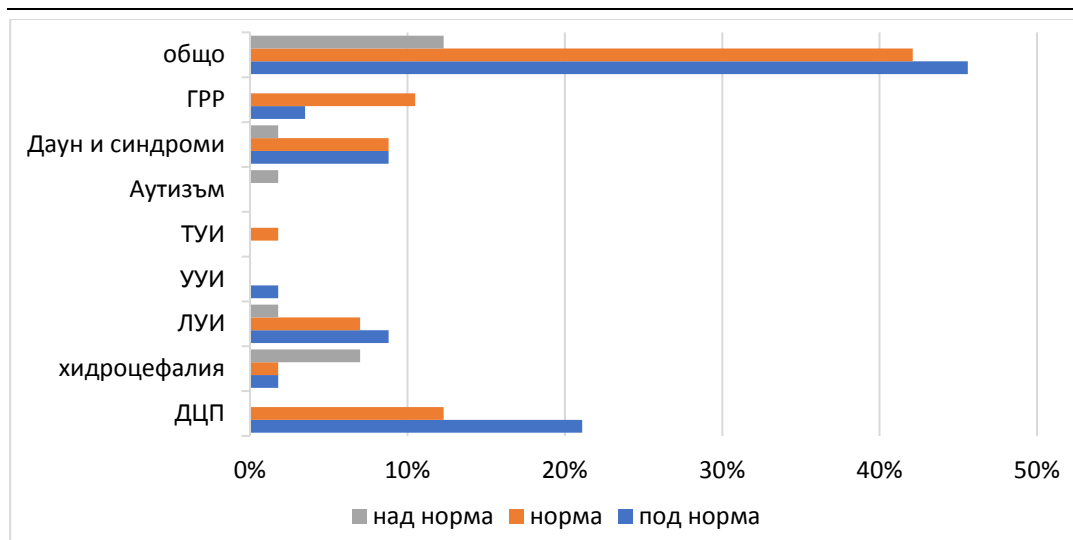
ДЦП – детска церебрална парализа; ЛУИ – леко умствено изоставане; УУИ – умерено умствено изоставане; ТУИ – тежко умствено изоставане; ГРР – генерализирано разстройство в развитието

Фигура 7. Относителен дял (%) на изследваните деца с НПЗ, разпределени по диагнози и Z-score интервали на индекс тегло-за-ръст (ТР), СЗО (2006, 2007)

Анализирайки двете степени на недохранване съобразно стандартите на СЗО (2006/2007), се отчита малко по-висок относителен дял на деца с тежко измършавяване и стойности на индикатора ТР $<-3Z$ (53,3%) в сравнение с децата с измършавяване и стойности на ТР в Z-скор интервала $-3Z \div -2Z$ (46,7%) ($\chi^2 = 2,755$, $p = 0,600$).

Хранителен статус на деца с НПЗ, оценен по индекс тегло-за-ръст (ТР) чрез стандарти на АОПЕХ (2015)

Установява се по-висок относителен дял (45,6%) на децата с недохранване (ТР $<-1Z$) в сравнение с тези със стойности за ТР в норма (ТР $-1Z \div +1Z$) – 42,1%. Налице е статистически значима зависимост между диагнозата и индикатора тегло-за-ръст ($\chi^2 = 33,92$, $p = 0,002$) (Фигура 8).



ДЦП – детска церебрална парализа; ЛУИ – леко умствено изоставане; УУИ – умерено умствено изоставане; ТУИ – тежко умствено изоставане; ГРР – генерализирано разстройство в развитието

Фигура 8. Относителен дял (%) на изследваните деца с НПЗ, разпределени по диагнози и Z-score интервали на индекс телно-за-ръст (ТР), АОПЕХ (2015)

При разпределението на децата по диагнози само с ниски стойности на индекса ТР, спрямо Z-score интервалите, определени от АОПЕХ (2015) се диференцира недохранване и изоставане на растежа на децата в три степени на малнутриция – леко недохранване, средна степен на недохранване и тежка степен на недохранване.

Най-висок е относителният дял на изследваните деца с НПЗ с леко недохранване и стойности на индекса ТР $-1,9Z \div -1Z$ (42,3%), последван от относителните дялове на децата с тежка степен на недохранване ТР $<-3Z$ (30,8%) и със средна степен на недохранване ТР $-2,9Z \div -2Z$ (26,9%). От децата с недохранване, определено по индекса ТР (ТР $<-1Z$) и критериите на АОПЕХ преобладават случаите с диагноза ДЦП (46,2%) ($X^2 = 5,43$, $p = 0,860$).

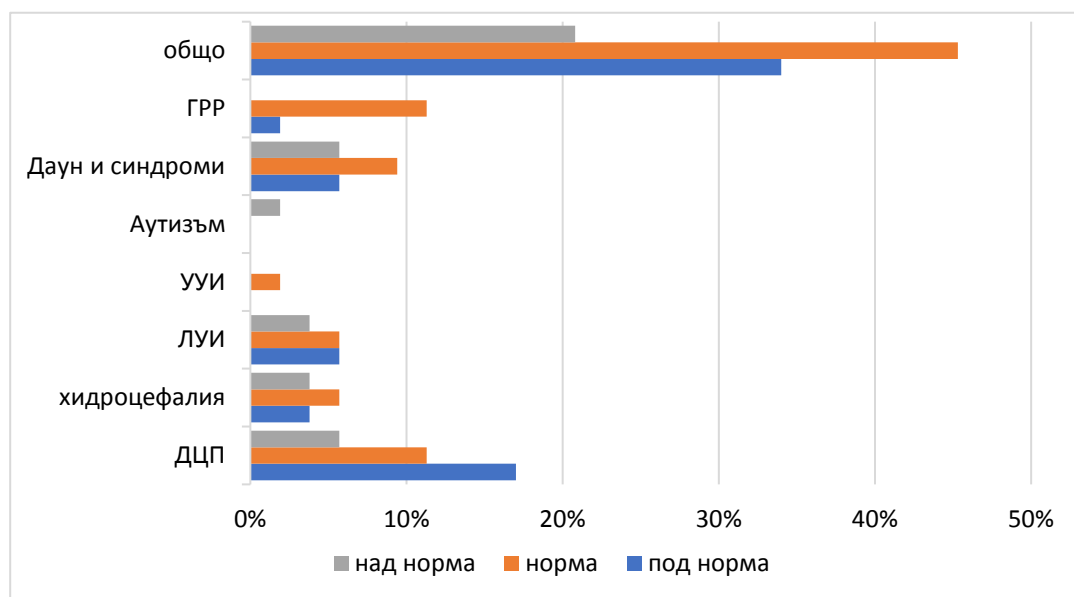
ХС на деца с НПЗ, оценен по индекс обиколка на мишница-за-възраст (ОМВ) чрез стандарти на АОПЕХ (2015)

Според „Консенсусно становище на Академията за хранене и диететика“ на Американското общество за парентерално и ентерално хранене преценката за мускулната, мастната, костната тъкан и течностите в организма на децата въз основа на стойностите на антропометричния индекс обиколка на мишница-за-възраст се прилага при определяне на степента на недохранване.

Класифицираното в три степени недохранване (лека, умерена и тежка) въз основа на изчисления Z-score може да бъде информативно за наличието на

риск за здравето при стойности на ОМВ $<-1Z$ (13,4 см), а стойности за ОМВ $<-2Z$ (12,5 см) са насочващ критерий за наличен белтъчен дефицит и важен индекс за откриване на деца с малнутриция.

В нашето проучване на ХС на деца с НПЗ въз основа на данните за ОМВ като диагностичен критерий за намален внос на хранителни вещества установяваме, че 34% от децата попадат в Z-score интервала за ОМВ $<-1Z$, като с най-висок относителен дял са тези с ДЦП (17%), ЛУИ и Даун и други вродени синдроми (по 5,7%). Децата, които са със стойности на измерванията за обиколка на мишницата в границите на нормата за съответната възраст (ОМВ $-1Z \div +1Z$) според критериите на АОПЕХ (2015) са 45,3% от изследваните деца, а със стойности за ОМВ $>+1Z$ са 20,8% ($\chi^2 = 12,73$, $p = 0,389$) (Фигура 9).



ДЦП – детска церебрална парализа; ЛУИ – леко умствено изоставане; УУИ – умерено умствено изоставане; ТУИ – тежко умствено изоставане; ГРР – генерализирано разстройство в развитието

Фигура 9. Относителен дял (%) на изследваните деца с НПЗ, разпределени по диагнози и Z-score интервали на индекс обиколка на мишница-за-възраст (ОМВ), АОПЕХ (2015)

При представяне само на децата с малнутриция, отчетени въз основа на Z-score за ОМВ се вижда, че половината от тях са с умерена степен на недохранване (ОМВ $-2,9Z \div -2Z$), повече от една трета са с лека степен на недохранване (ОМВ $-1,9Z \div -1Z$) и с тежка степен на недохранване със стойности на ОМВ $<-3Z$ са 11,1% от тях ($\chi^2 = 6,95$, $p = 0,542$).

Дискусия

В нашето проучване се констатира недохранване в над 40% от случаите, анализирани според антропометричните индекси ръст-за-възраст (43,3%) и тегло-за-възраст (42,3%) по критериите на СЗО. Съобразно ИТМВ по критериите на СЗО това са 32% от децата, докато по критериите на АОПЕХ, отчитащи и по-леките степени на недохранване са 46,9% от децата с НПЗ. По същия начин според индекса тегло-за-ръст и критериите на СЗО се установява недохранване в около 26,3% от случаите, а според АОПЕХ в 45,6%, тъй като също се включват и по-леки степени на недохранване. Отчитането на леките степени на недохранване и въвеждането на допълнителния индекс ОМВ от АОПЕХ, установяващ недохранване с белтъчен дефицит в нашето проучване в 34% от случаите, дава възможност за по-своевременни хранителни интервенции, които биха били по-целенасочени и прецизирани, с потенциално по-добър резултат. Ползването на критерии на СЗО за недохранване подценява състояния, които са вече индикация за хранителна интервенция.

Заклучение

Отчитането на недохранването при деца с НПЗ по критериите на СЗО е общоприета практика. Тя предоставя добър стандарт за проследяване и оценка на растежа на здрави деца. При деца с хронични заболявания, в това число с НПЗ се оказва, че тези критерии са твърде груби, тъй като реално отклоненията в ХС са свързани с много повече и ранни усложнения на основното заболяване в сравнение със здрави деца. Затова считаме, че при проследяване на децата с НПЗ е добре да се използват критериите на АОПЕХ, при които се отчитат 3 степени на недохранване – лека, умерена и тежка степен на недохранване и е включен индикатор на недохранване според обиколка на мишница-за-възраст, който открива ранни малнутритивни промени в ХС, на базата на което да се осигурява своевременна, ранна и адекватна на потребностите хранителна интервенция. Предотвратяването на хранителните дефицити, а не тяхното преодоляване и суплементиране би довело до намаляване на неврологичните дефицити на децата и би увеличило възможността за постигане на реално най-добро развитие, продължителност и качество на живот на деца с НПЗ.

Благодарности

Екипът на статията изказва специални благодарности на персонала на фондация „Карин дом“, ДМСГД кв. Виница, ЦНСТ кв. Владиславово – гр. Варна, ЦНСТ с. Тополи, Фондация „Еквилибриум“ – Русе и всички семейства на деца с НПЗ включили се в провеждането на изследванията в тази статия.

Библиография

1. Дулева В., Петрова Ст., Рангелова Л., Чикова – Ишченер Ек., Ватралова Кр. Основни аспекти и указания за хранене на деца с неврологични увреждания и умствена изостаналост. Българско списание за обществено здраве, 2012, 4, 2: 59-70.
2. Найденова Д. Телесен състав и оценка на хранителния статус при младежи и девойки. Варна, 2015. ISBN 978-619-7137-29-3.
3. Aydin K, Akbas Y, Unay B, Arslan M, Cansu A, Sahin S, Dilber C, Gungor O, Aksoy A, Yuksel D, Gurkas E. A multicenter cross-sectional study to evaluate the clinical characteristics and nutritional status of children with cerebral palsy. Clinical nutrition ESPEN. 2018 Aug 1;26:27-34.
4. Becker P, Carney LN, Corkins MR, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). Nutrition in Clinical Practice, 2015, 30, 1: 147-161.
5. Dahl, M.; M. Thommessen, M. Rasmussen et al. Feeding and nutritional characteristics in children with moderate or severe cerebral palsy. Acta Paediatr. 1996, 85: 697–701.
6. Penagini F, Mameli C, Fabiano V, Brunetti D, Dilillo D, Zuccotti G. Dietary intakes and nutritional issues in neurologically impaired children. Nutrients. 2015 Nov 13;7(11):9400-15.
7. Polack S, Adams M, O'banion D, Baltussen M, Asante S, Kerac M, Gladstone M, Zuurmond M. Children with cerebral palsy in Ghana: malnutrition, feeding challenges, and caregiver quality of life. Developmental Medicine & Child Neurology. 2018 Sep;60(9):914-21.
8. Romano C, Van Wynckel M, Hulst J, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2017, 65, 2: 242-64.
9. World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment: WHO Child Growth Standards. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008. <http://www.who.int/nutrition>. Accessed May 5, 2014.
10. Tekin H, Tekgöl H, Yılmaz S, Arslangiray D, Reyhan H, Serdaroğlu G, Gökben S. Prevalence and severity of malnutrition in pediatric neurology outpatients with respect to underlying diagnosis and comorbid nutrition and feeding related problems. The Turkish journal of pediatrics. 2018 Nov 1;60(6).

Парентерално хранене в педиатрията

Димитър Чаталбашев

Парентерално хранене – същност

Преди да разгледаме детайлите около парентералното хранене е важно да разясним неговата същност и основните сфери на приложение. Парентералното хранене (ПХ) е единственият метод за хранене, когато ентералният път на доставка на хранителни вещества е невъзможен. ПХ е единственият начин за поддържане на метаболитно-енергийната хомеостаза при невъзможност за прием на храна по естествен път.

ПХ се прилага при невъзможност на храносмилателната система да:

- поеме обема храна;
- смели приетата храна;
- абсорбира хранителните вещества.

ПХ предотвратява гладуването при децата и ограничава последствията от него. Чрез ПХ може да се осигури физиологичен растеж, нормално развитие и качество на живот на пациента. Самото ПХ няма ограничения в срока на провеждането си.



Фигура 1. Достъпи за ентерално и парентерално хранене (PPN – частично парентерално хранене; TPN – тотално парентерално хранене)

Парентерално хранене – предимства

Ползите от ПХ несъмнено надвишават рисковете при пациентите, които не толерират ентералното хранене. Важно е да се отбележат основните предимства на този тип клинично хранене. То се провежда индивидуално при всеки пациент. Чрез него се осигурява внасянето на дневните нужди от хранителни вещества, витамини и микроелементи при деца с хронични заболявания. При пациенти с малабсорбция, парентералното хранене осигурява растежа. Друго важно предимство на ПХ е, че подобрява работата на имунната, сърдечно-съдовата, дихателната, отделителната и хепато-билиарната системи. То **подпомага преодоляването на хиперметаболизма и малнутрицията при критично болни деца**. Намалява вероятността от инфектиране с нозокомиален шам. Повишава шанса на деца в критично състояние да го преодолеят. Сnižава смъртността и престоя на деца в интензивните отделения.

Парентерално хранене – недостатъци

Самият процес ПХ, със своята сложност, несъмнено носи и някои недостатъци. ПХ доставя хранителните вещества по нефизиологичен начин. Изисква подготвен екип, специални консумативи и апаратура. Изисква специални разтвори, приготвени ex tempore. ПХ е трудоемко и свързано с множество математически изчисления при децата. Изисква относително много време за съставяне на дневния разтвор. При парентералното хранене е невъзможно да се внасят динамични корекции в рамките на деня. Освен това, то носи висок риск от усложнения: увеличен риск от атрофия на интестиналната мукоза; риск от бактериална транслокация.

Поради изброените по-горе фактори, както и поради относително високата си цена, парентералното хранене е приложимо в много малък брой лечебни заведения.

Парентерално хранене – показания

За да се вземе адекватно решение дали и кога да се пристъпи към парентерално хранене е важно да бъдат посочени някои основни показания за неговото прилагане. Основна индикация за ПХ е функционалната незрялост при тежка недоносеност (новородени с тегло < 1500 г). Други показания за ПХ са: вродени аномалии на храносмилателната система, некротизиращ ентероколит, синдром на късата чревна бримка, протрахирана остра диария, възпалителни чревни заболявания, заболявания протичащи с малабсорбция,

хронична чревна псевдообструкция, тънкочревна недостатъчност, остър панкреатит, травма, сепсис, адултен респираторен дистрес синдром (ARDS), чернодробна недостатъчност, злокачествени заболявания и други (6).

Увреждането на белтъчния и енергиен метаболизъм е ключово при критично болни деца. Има голяма разлика между краткотрайното гладуване при здрав организъм и драматичния „автоканализъм“ при критично болни деца, които нямат подходяща хранителна подкрепа (4).

Табл. 1. Разлики в метаболизма между краткотрайно гладуване и гладуване при тежки заболявания (4)

	Гладуване	Травма/сепсис
Протеинов дефицит	++	+++
Чернодробна протеинова синтеза	++	++++
Урейна продукция	++	++++
Глюконеогенеза	++	++++
Енергоразход	Намален	Увеличен
Метаболитна активност	Ниска	Висока
Хормонален отговор	Запазен	Лош
Употреба на кетони	+++	+
Загуба на телесни депа	Постепенна	Ускорена
Основно „гориво“	Мазнини	Аминокиселини, глюкоза, триглицериди

Енергийни нужди при парентерално хранене

Енергийният внос (ЕВ) цели да покрие хранителните нужди на пациента – основна обмяна (BMR), физическа активност, растеж (анаболизъм) и корекция на предшестваща малнутриция, патологични загуби. Излишен енергиен внос може да доведе до хипергликемия, глюкозурия, увеличено депозиране на мазнини, мастна инфилтрация на черния дроб и други усложнения. От друга страна, недостатъчният внос може да доведе до малнутриция, нарушен имуен отговор и смутен растеж (2).

Важно уточнение е, че нуждите от енергия при парентерален внос са по-ниски от тези при ентéralен внос (2). Изключение са критично болните деца.

Енергийният разход обичайно не се измерва ежедневно. Предложените по-долу уравнения дават насоки на изчисляване на общ енергиен разход (Total Energy Expenditure, TEE).

Формули на Schofield, базирана на тегло (Wt) в kg и ръст (H) в m:

- за деца на възраст от 0 до 3 г.
за момчета – $E \text{ (kcal/24 h)} = 16,7 \times Wt + 1517,4 \times H - 617,6$
за момичета – $E \text{ (kcal/24 h)} = 16,25 \times Wt + 1023,2 \times H - 413,5$
- за деца на възраст от 4 до 10 г.
за момчета – $E \text{ (kcal/24 h)} = 19,6 \times Wt + 130,3 \times H - 414,9$
за момичета – $E \text{ (kcal/24 h)} = 16,97 \times Wt + 161,8 \times H - 371,2$
- за деца на възраст от 11 до 18 г.
за момчета – $E \text{ (kcal/24 h)} = 16,25 \times Wt + 137,2 \times H - 515,5$
за момичета – $E \text{ (kcal/24 h)} = 8,365 \times Wt + 465 \times H - 200$

При определяне на дневния енергиен внос трябва да се съобразим и с:

- тегловния прираст, включително постигане на желания тегловен скок;
- съотношението между различните макронутриенти, използвани за ПХ;
- толерансът на пациента към ПХ.

Енергийният внос се разделя на т. нар. белтъчни и небелтъчни (от въглехидрати и липиди) калории (6).

Въглехидрати в парентералното хранене

Въглехидратите доставят 60 – 75% от небелтъчните калории при ПХ. **Глюкозата е единственият въглехидрат, препоръчван за ПХ.** Глюкозният внос трябва да се коригира, ако се прилагат медикаменти, нарушаващи глюकोзния метаболизъм (стероиди, аналози на соматостатина).

Високият глюкозен внос и значима хипергликемия трябва да се избягват защото:

- могат да индуцират увеличена липогенеза и депозиране на масти в тъканите;
- чернодробна стеатоза;
- увеличена продукция на CO_2 ;
- нарушен белтъчен метаболизъм;
- вероятно повишена инфекциозна заболяемост и морталитет;
- глюкозурия (6).

Липидите в парентералното хранене

Мазнините трябва да осигуряват 25 – 40% от небелтъчните калории. Осигуряват висока енергийна плътност в изоосмолярни разтвори, не индуцират свръхобременяване с въглехидрати и доставят незаменимите мастни киселини.

Скоростта на вливане е различна: При малки кърмачета липидните емулсии се вливат постоянно – за 24 часа. При големите деца могат да се вливат за 12 – 18 часа. При циклично ПХ липидните емулсии трябва да се вливат през цялото време на внос на останалите компоненти. Стъпаловидно покачване на липидните инфузии с 0,5 – 1 г/кг/ден не подобрява толеранса, но позволява мониториране на хипертриглицеридемията. Редовен контрол на триглицеридите се препоръчва особено при критично болни или инфектирани пациенти.

Карнитин се добавя при ПХ на кърмачета и продължителност на инфузиите повече от 4 седмици в дневна доза 20 mg/kg. Дозата се редуцира, ако по време на инфузията концентрацията на триглицериди премине 2,8 mmol/l (250 mg/dL) при кърмачета или 4,5 mmol/l (400 mg/dL) при по-възрастни деца.

Други правила при вливане на липиди са:

- Винаги трябва да се внася минималното количество линолова киселина.
- При пациенти с тежка, необяснима тромбоцитопения трябва да се мониторира серумната концентрация на триглицеридите.
- При деца с тежка дихателна недостатъчност със или без белодробна хипертония, се избягва даването на липидни емулсии във високи дози.
- При асоцииране с тежка холестаза трябва да се обсъди намаляване или прекратяване на венозния липиден внос.
- Хепаринът не подобрява утилизацията на венозните липиди и не трябва да се добавя рутинно при липидни инфузии.
- При парентерално хранени деца с риск от хипербилирубинемия, серумните нива на триглицеридите и билирубина трябва да се мониторира и при необходимост да се коригират липидните инфузии. Смята се обаче, че липидните емулсии нямат сигнификантен ефект върху хипербилирубинемията у недоносени.
- **По време на фототерапия трябва да се използват системи защитени от светлина за липидните инфузии (6).**

Аминокиселините в парентералното хранене

Нуждите от аминокиселини са по-ниски при парентерално отколкото при ентeрално хранене. Ефективното усвояване на аминокиселини изисква внос на енергия от $\approx 30 - 40 \text{ kcal/g}$ аминокиселини. Аминокиселините трябва да се дават и на недоносени и на доносени кърмачета от първия ден след раждането. Повисокият внос се препоръчва за критично болни деца и подрастващи.

Табл. 2. Дневни нужди от енергия и макронутриенти (6)

Енергия		Въглехидрати		Аминокиселини		Липиди	
Възраст	kcal/kg	Тегло (kg)	g/kg	Възраст	g/kg	Възраст	g/kg
недоносено	110 – 120	до 3	до 18	недоносено	1,5 – 4	недоносено	3 – 4
0 – 1 г.	90 – 100	3 – 10	16 – 18	доносено	1,5 – 3	кърмаче	3 – 4
1 – 7 г.	75 – 90	10 – 15	12 – 14	2 мес. – 3 г.	1 – 2,5		
7 – 12 г.	60 – 75	15 – 20	10 – 12				
		20 – 30	< 12				
12 – 18 г.	30 – 60	> 30	< 10	3 – 18 г.	1 – 2	1 – 18 г.	2 – 3

Течности в парентералното хранене

Нуждите от течности по време на ПХ варират значително и трябва да се приспособяват към индивидуалното състояние на пациента. Някои бъбречни и сърдечни заболявания изискват нисък внос на вода. Висок внос може да се налага при увеличени загуби при висока температура, хипервентилация, диария, раневи повърхности или фистули. Вносът на течности трябва да се увеличава постепенно след първите 3 – 6 дни след раждането.

Мониторирането на обема циркулираща течност става чрез проследяване:

- клиничния статус на пациента;
- теглото на пациента;
- приема на вода и екскрецията ѝ;
- йонограма;
- КАС;
- хематокрит;
- относително тегло на урината;
- електролити в урина (6).

Електролити в парентералното хранене

Натриевият внос може да започне през първите 2 дни при контролиране на серумното му ниво. Калий се влива при наличие на диуреза. Вносът на хлор е съответен на вноса на натрий и калий. Парентерално приложени калциеви катиони могат да преципитират с неорганични фосфатни аниони. Това може да се избегне чрез смесването на калций и фосфати с аминокиселини и глюкоза, или с използването на органични фосфорни съединения. Съотношението Ca:P трябва да е от 1,3 до 1,7. Вносът на калций и фосфор трябва да се регулира, тъй че и двата се екскретират в урината в ниска концентрация (1 – 2 mmol/L), което е показател за лек излишък (6).

Табл. 3. Дневни нужди от течности и електролити (6)

Възраст/ Тегло	Течности (ml/kg)	Na (mmol/kg)	K (mmol/kg)	Възраст	Ca mg/kg	P mg/kg	Mg mg/kg
< 1500 g	140 – 180	2 – 3	1 – 2				
> 1500 g	140 – 160	3 – 5	1 – 3				
до 2 мес.	140 – 160	2 – 5	1,5 – 5	0 – 6 мес.	32	14	5
2 мес. – 1 г.	120 – 180	2 – 3	1 – 3	7 – 12 мес.	20	15	4,2
1 – 2 г.	80 – 150	1 – 3	1 – 3				
3 – 5 г.	80 – 100	1 – 3	1 – 3	1 – 13 г.	11	6	2,4
6 – 12 г.	60 – 80	1 – 3	1 – 3	14 – 18 г.	7	6	2,4

Микроелементи в парентералното хранене

Желязо – трябва да се осигурява на всички новородени с ниско тегло, получаващи ПХ, както и за педиатрични пациенти на дълготрайно ПХ (> 3 седмици). При продължителен внос на желязо при ПХ съществува риск от обременяване, което налага редовно мониториране на статуса на желязо чрез серумния феритин. Препоръчително е желязото да се приема на редовни дневни дози.

Цинк – ексцесивните загуби от кожата или храносмилателния тракт изискват допълнително заместване.

Йод – деца и кърмачета на ПХ трябва го да получават ежедневно.

Мед – концентрацията на мед и церулоплазмин в плазмата трябва да се мониторира при пациенти на дълготрайно ПХ, както и при пациенти с холестаза, като дозата на внос се коригира съгласно данните.

Манган – при деца на ПХ се внася ниска доза.

Молибден – за новородени с ниско тегло при раждане се препоръчва по-висока доза, отколкото при кърмачета.

Селен – препоръчва се венозен внос при новородени с ниско тегло на ПХ.

Хром – разтворите за ПХ съдържат хром достатъчен да задоволи нуждите, затова не се налага допълнителен внос (6).

Табл. 4. Дневни нужди от микроелементи (6)

Микроелемент	Доза
Хром (Cr)	0,2 µg/kg/дневно (максимално 5 µg/kg/дневно)
Мед (Cu)	20 µg/kg/дневно
Йод (J)	1 µg/дневно
Манаган (Mn)	1 µg/kg/дневно (максимално 50 µg/дневно)
Молибден (Mo)	Недоносени – 1 µg/kg/дневно Кърмачета и деца – 0,25 µg/kg/дневно (максимално 5 µg/дневно)
Селен (Sn)	Недоносени – 2 – 3 ng/kg/дневно Кърмачета и деца – 1 – 3 ng/kg/дневно
Цинк (Zn)	Недоносени – 450 – 500 µg/kg/дневно Кърмачета под 3 мес. – 250 µg/kg/дневно Кърмачета над 3 мес. – 100 µg/kg/дневно Деца – 5 µg/kg/дневно (5 mg/дневно)
Желязо (Fe)	Недоносени – до 200 µg/kg/дневно Кърмачета и деца – 50 – 100 µg/kg/дневно

За внасянето на изброените микроелементи най-често се използва *Tracutil amp.*

Витамини в парентералното хранене

Витамини трябва да се доставят при всяко ПХ, продължаващо повече от няколко дни. Парентералните витамини обикновено се дават като смес от различни витамини. Приложението на витамини поставя различни специфични фармакологични проблеми, свързани с адхезия по тръбите на инфузионните системи, разрушаване от светлината. С цел увеличение стабилността на витамините водноразтворимите и мастно разтворимите витамини е препоръчително да се добавят към липидни емулсии или към смеси съдържащи липиди.

Актуалното количество витамини, постъпило в пациента, може да е много по-ниско от желаната доза, особено при вит. А и при недоносени. Оптималните парентерални дози на витамини за кърмачета и деца не са уточнени. Налице е малко информация за нуждите от витамини при деца с остри и хронични заболявания, които може да са различни от физиологичните.

Интермитентното приложение два или три пъти седмично не е проучено. Има хипотетичен риск от транзиторни високи нива. Изключение е витамин К,

който може да се дава седмично. Рутинен мониторинг не се препоръчва поради липса на данни за ползата от него. Проследяват се нивата на витамини само при продължително ПХ (6).

Табл. 5. Дневни нужди от витамини (6)

Витамин	Кърмачета (kg/дневно)	Деца (дневна доза)
Vit. A (µg)	150 – 300	150
Vit. D (µg)	0,8 (32 UI)	10 (400 UI)
Vit. E (mg)	2,8 – 3,5	7
Vit. K (µg)	10	200
Vit. C (mg)	15 - 25	80
Vit. B1 (mg)	0,35 – 0,5	1,5
Vit. B2 (mg)	0,15 – 0,2	1,4
Vit. B6 (mg)	0,15 – 0,2	1
Vit. B3 (mg)	4 – 6,8	17
Vit. B12 / (µg)	0,3	1
Vit. B5 (mg)	1 – 2	5
Vit. B7 (µg)	5 – 8	20
Vit. B9 (µg)	56	400

За внасянето на изброените витамини най-често се използва Cernevit amp.

Мониториране на парентералното хранене

Задължителни етапи преди започването на ПХ са:

- оценка на хранителния статус (медицинска и хранителна анамнеза, преглед, параклинични изследвания и др.);
- трябва да се прогнозира вероятната продължителност на ПХ и да се поставят желаните хранителни цели;
- процесът е динамичен и трябва да се вземат предвид промените в хранителния и клиничен статус;
- отклоненията и усложненията също трябва да се мониторират и коригират своевременно (6).

Парентерално хранене – инфузионна скорост

Препоръчителни са следните скорости на вливане на отделните нутриенти – табл. 6.

Табл. 6. Инфузионни скорости спрямо нутриентите (6)

Нутриент	Инфузионна скорост
Въглехидрати Глюкоза	Недоносени до 6 – 8 mg/kg/min (до 9,5 g/kg/дневно) Кърмачета и деца – до 13 mg/kg/min (до 18 g/kg/дневно)
Аминокиселини	Новородени – 0,15 g/kg/h (3,6 g/kg/дневно) Кърмачета и деца – 0,04 – 0,08 g/kg/h (1 – 2 g/kg/дневно)
Липиди	Кърмачета – 0,13 – 0,17 g/kg/h (3 – 4 g/kg/дневно) Деца – 0,08 – 0,13 g/kg/h (2 – 3 g/kg/дневно)

Парентерално хранене в дома

При деца на дълготрайно ПХ, без нужда от хоспитализация, най-добрият избор е домашното ПХ. То е по-евтино от болничното. При подходящи условия дори деца под 6 месеца могат да преминат на домашно ПХ. Пациентите, подходящи за домашно ПХ трябва да са:

- в стабилно състояние относно подлежащото заболяване;
- с добър баланс на течности и електролити;
- с осигурен стабилен централен венозен път.

Родителите и грижещите се за детето трябва да са информирани и мотивирани, и да са в състояние да се справят с всички медицински, емоционални и технически проблеми на домашно ПХ. Местните здравни професионалисти и местните болници трябва да са въввлечени във всички аспекти на изписването, планирането и последващите грижи. Родителите трябва предварително да се обучат по структурирана обучителна програма. Контролът на вливането на хранителните разтвори трябва да се подосигури синфузионни помпи, снабдени с аларми за въздух или оклузия и възможности за заключване. Трябва да се използват и филтри за избягване риска от попадането на преципитати/партикули в циркулацията.

Частично парентерално хранене (PPN)

PPN се провежда през периферна вена (v. cephalica, v. basilica). Осигурява непротеинови калории, които предотвратяват протеиновия разпад. Може да се използва като заместител на ентералното хранене в кратки периоди на неадекватно хранене. Не е предназначено за хиперкатаболни или недохранени деца, които се нуждаят от пълноценно (тотално) ПХ. Осмоларитетът на разтвора, вливан през периферна вена, трябва да се поддържа под 900 mOsm/l, което значително редуцира възможностите за внос на белтъци (9).

Табл. 7. Осмоларитет на различните разтвори

Разтвор	Осмоларитет – mOsm/l
NaCl 0.9%	310
Glucose 5%	250
Ser. Glucosae	380
Glucose 10%	505
Аминокиселини 3,5 %	357
Аминокиселини 10%	1000
Масти 10, 20%	260

Тотално парентерално хранене (TPN)

TPN задължително се провежда през централен венозен катетър (ЦВК, SVC). Върхът (краят) на катетъра трябва да е коректно позициониран в горна празна вена преди вливането ѝ в сърцето.

ЦВК най-често се поставят чрез пункция на v. jugularis interna или externa или v. subclavia. Възможно е и периферно внедряване на ЦВК – през v. cephalica и v. basilica. При деца не се препоръчва достъп през v. femoralis.

При по-краткотрайни периоди на ПХ може да се използват конвенционални 2 или 3 луменни ЦВК. При по-продължително ПХ са задължителни тунелизираните катетри или порт-катетрите.

**Фиг. 2.** Тунелизиран ЦВК**Фиг. 3.** Периферен ЦВК**Фиг. 4.** Имплантиран порт

Рутинна замяна на функциониращи централни и периферни катетри не се препоръчва. Нефункциониращите нетунелирани централни венозни катетри могат да се заменят чрез използване на водач, ако няма бактериемия или инфекциозни усложнения, свързани с катетъра. За да се намали рискът от инфекциозни усложнения, централните венозни пътища трябва да се използват само за ПХ. Рутинната употреба на хепарин при деца с редовно употребявани централни венозни линии не намалява честотата на тромботичната оклузия и затова не се препоръчва. По-важна е профилактична мярка срещу оклузията на ЦВК е непрекъснатата инфузия.

Усложнения на парентералното хранене

При ПХ могат да бъдат обособени три основни вида усложнения: 1. свързани с ЦВК; 2. лекарствени взаимодействия и съвместимост на разтворите; 3. метаболитни усложнения.

Усложненията, свързани с ЦВК включват:

- катетър-инфекция;
- оклузия на катетъра;
- миграция или изваждане на катетъра;
- тромби в сърдечните кухини;
- фрактура на катетъра;
- тромбоза на върха с/без белодробна тромбоемболия;
- флебити при PPN.

Лекарствени взаимодействия и съвместимост на разтворите:

- образуване на калциево-фосфорни преципитати;
- образуване на липидно-фосфорни преципитати;
- други лекарствени взаимодействия.

Метаболитни усложнения биват:

- дисметаболизъм на нутриентите;
- хиперхидратация – особено коварна при критично болни и по-малки деца;
- хепатоцитолiza;
- интрахепатална холестаза;
- метаболитна остеодистрофия;
- метаболитен стрес вследствие наднормен внос на нутриенти.

Трудности и грешки при парентерално хранене

Някои основни видове грешки и трудности при ПХ са:

- Труден достъп – обратно пропорционален на възрастта на детето;
- Изисква подготвен персонал за поддържане на i.v. източник;
- Технически грешки при пресмятане на дневните нужди и количеството на инфузионните разтвори;
- Неподходящ осмоларитет завида венозен достъп;
- Пропуски при съставяне на плана на ТПХ;
- Непълно съставена документация;
- Нечетливо попълване на медицинската документация;
- Голямо време на предписване на състава на разтвора за ТПХ.

Парентералното хранене е основна тема на множество ръководства (1, 2, 3, 5, 7, 8, 10). Съществуват значителни разлики в подхода и опита с ПХ между отделните лечени заведения. Липсва национален консенсус по ПХ, който да унифицира провеждането на ПХ.

Заклучение

Въпреки безспорните ползи от ПХ, то трябва да се избягва винаги, когато е възможно поради нефизиологичния му характер и риска от усложнения. Основна цел на клиницистите трябва да бъде избягване на гладуването при непълноценно ентерално хранене чрез осигуряване на част от хранителните нужди по парентерален път. Хранителна поддръжка чрез частично или тотално ПХ трябва да минимизира загубата на тъкани, да оптимизира тяхното възстановяване и да минимизира метаболитното претоварване.

Литература

1. Bochicchio GV, Nehman S, Choi J. Parenteral Nutrition. In Wilson WC, Grande CM, Hoyt DB ed. Trauma, vol. 2 Critical Care. Informa Healthcare USA, Inc, 2007. by Informa Healthcare USA, Inc.
2. Braunschweig, Carol L. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2001; 74:534–542.
3. Christoph U. Lehmann, Kim G. Conner and Jeanne M. Cox Preventing Provider Errors: Online Total Parenteral Nutrition Calculator. Pediatrics; 2004;113;748-753.
4. David M. Steinhorn, Laura T. Russo. Textbook of critical care, 6th edition. Chapter 95: Elsevier 2011, Chapter 95: pp 722-726.
5. Jacobs DG, Jacobs DO, Kudsk KA, et al. Practice management guidelines for nutritional support of the trauma patient. J Trauma 2004; 57:660–679.
6. Koletzko B, Goulet O, Hunt J et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the

- European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41 Suppl 2: S1-87.
7. McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ, McConnell JW, Jung LY, Goldsmith LJ. Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry. *J Parenter Enter Nutr* 2003; 27:21–26.
 8. McClave SA, Martindale RG et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33; 277.
 9. Marino PL. Marino's *The ICU Book*, 4th edition. Chapter 49. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2014.
 10. Mirtallo F. Introduction to parenteral nutrition. In: Gottschlich M, ed. *The Science and Practice of Nutrition Support*. Kendal Hunt Publishing 2001:211–224.

Кетогенна диета по литературни данни и първи наши резултати

*Иванка Паскалева, Цветелина Цветанова,
Ралица Йорданова-Козарева, Иван Иванов*

Кетогенната диета (КД) е вариант на високо-мазнинно ниско-въглехидратно хранене, при което силно се ограничава приема на въглехидрати и в резултат организмът се адаптира към използването на мазнини и кетони като основен източник на енергия. При това хранене в тялото настъпват редица биохимични, метаболитни и хормонални промени, наподобяващи тези при продължително гладуване.

История

Диетична терапия е използвана за лечение от дълбока древност. В 400 г.пр.н.е. Хипократ описва лечение на гърчове чрез прочиствания с гладуване. В началото на 20 век се появяват първите публикации за успешно повлияване на рефрактерна епилепсия от курсове интермитентно гладуване. През 1921 г. д-р Wilder за първи път допуска, че позитивните ефекти на гладуването са свързани с повишеното ниво на кетони по време на глад и предлага кетогенно хранене като алтернативен метод за образуване на кетони. Няколко години по-късно в Mayo Clinic започва прием на пациенти с епилепсия за лечение с КД.

През последните 20 години КД навлиза все по-широко в клиничната практика за лечение не само на епилепсия и други заболявания на нервната система, но и при злокачествени заболявания и вродени и придобити обменни нарушения. Индикациите за КД непрекъснато нарастват.

През 2008 г. списание „Епилепсия“ за първи път публикува международен консенсус за използването на КД при различни неврологични заболявания, който дефинира показанията, противопоказанията, видовете КД, особеностите в прилагането им и клиничното проследяване на пациентите. Препоръките подлежат на постоянно осъвременяване (7).

Понастоящем индикациите на КД обхващат три основни области:

- Вродени и придобити неврологични заболявания
- Злокачествени заболявания
- Обменни заболявания от спектъра на метаболитния синдром, диабет 2 тип и затлъстяване

Приложение на КД при неврологични заболявания

Механизми на действие на КД при тази група заболявания са следните:

- Кетоните са алтернативно гориво за мозъчните клетки.
- Специфични мастни киселини (МК) като ейкозапентаенова киселина (ЕРА), докозахексаенова киселина (ДНА) и арахидонова киселина регулират възбудимостта на невронната мембрана.
- КД стимулира митохондриалната биогенеза и подобрява митохондриалните функции.
- КД подтиска образуването на възпалителни медиатори като интерлевкини и тумор-некротичен фактор (TNF)-алфа.
- КД модулира метаболизма на основните невротрансмитери като гамааминомаслена киселина (GABA) и ацетилхолин.
- КД има и антиоксидантно и антиексцитотоксично действие (3, 15, 16).

Показания за КД

Показанията за КД съгласно препоръките от 2018 г. (7) са класифицирани по следния начин:

1. Епилептични синдроми и състояния, които се повлияват особено добре от КД и при които КД да се обсъжда още в ранен етап на заболяването:
 - Синдром на Angelman
 - Митохондриални заболявания, засягащи комплекс 1
 - Синдром на Dravet
 - Doose синдром – епилепсия с миоклонично-атонични гърчове
 - Glut-1 дефицит
 - Епилептични синдроми, свързани с фебрилна инфекция (FIRES)
 - Кърмачета и деца, хранещи се само с хуманизирано мляко или сондово
 - Инфантилни спазми
 - Синдрома на Ohtahara
 - Пируват-дехидрогеназен дефицит (PDHD)
 - Суперрефрактерен епилептичен статус
 - Туберозна склероза
2. Състояния, при които приложението на КД води до умерено подобрене и за които до момента има публикувани единични случаи:
 - Детска абсансна епилепсия

- Кортикални малформации
- Гликогеноза тип V
- Ювенилна миоклонична епилепсия
- Синдром на Lennox-Gastaut
- Синдром на Rett
- Субакутен склерозиращ паненцефалит
- Фосфофруктокиназен дефицит
- Болест на Lafora
- Други редки епилептични синдроми и генетични заболявания

Освен тези заболявания, приложение на КД може да се обсъди при всяко дете с резистентна епилепсия, неповлияваща се съществено от 2 и повече противогърчови медикамента. Има съобщения за успешно прилагане на КД и при:

1. Аутизъм и заболявания от аутистичния спектър
2. Травматични увреждания на главния и гръбначния мозък (3, 22)
3. Болест на Алцхаймер (3, 21)
4. Амиотрофична латерална склероза, болест на Паркинсон, биполарни разстройства (3, 18, 19, 20)
5. Мигрена и др. (3, 17).

КД при злокачествени заболявания

Механизмите, по които КД повлиява малигнените заболявания са:

- Понижава значително количеството на първичното ферментационно гориво и циркулиращите метаболити, свързани с растежа на туморните клетки
- Модулира редица имунологични фактори
- Води до промени в чревната флора

В съвкупност тези механизми създават неблагоприятна среда за развитие и размножаване на злокачествени клетки. Засега обаче липсват големи рандомизирани проучвания.

КД се предлага като адювантна терапия при лечение на някои злокачествени заболявания като:

- Малигнени тумори на НС – глиобластоми, астроцитомы, невробластоми (8, 9)
- Злокачествени заболявания на яйчниците и млечната жлеза
- Карцином на простатата
- Белодробен карцином (23)

КД при метаболитен синдром, захарен диабет тип 2 и затлъстяване

Механизми на действие на КД при заболяванията от този спектър:

- Хранителната кетоза подобрява повечето метаболитни и инфламаторни маркери, асоциирани с метаболитния синдром и често съпровождащото го затлъстяване.
- КД намалява и стабилизира инсулиновите нива и гликемията на гладно.
- Подобрява кардиометаболитните рискови фактори – триглицериди, HDL, съотношение с общия холестерол, брой частици LDL.
- Води до обратно развитие на чернодробната стеатоза – намалява липогенезата *de novo*.
- Намалява системното възпаление и С-реактивен протеин (CRP).
- Намалява нивата на гликирания хемоглобин и редуцира нуждата от орални медикаменти за контрол на гликемията.
- Хранителната кетоза потиска апетита, увеличава усещането за ситост и по естествен начин намалява количествата на приетата храна.

Засега липсват рандомизирани проучвания в детска възраст, но многобройни проучвания при възрастни системно показват предимствата на тази диета при нарушения в обмяната от типа на метаболитния синдром (10-14).

Противопоказания за приложение на КД

Разделят се на абсолютни и относителни (7):

- Абсолютни:
 - Първичен карнитинов дефицит
 - Дефицит на карнитин-палмитил трансфераза I и II
 - Дефекти в бета-окислението
 - Дефицит на дълго-, средно- и късоверижна ацил-дехидрогеназа
 - Дефицит на дълго- и средновериден 3-ОН-ацил- КоА
 - Дефицит на пируват-карбоксилаза
 - Порфирия
- Относителни:
 - Невъзможност за поддържане на адекватно хранене
 - Неврохирургически операбилен фокус в ЦНС при медикаментозно-резистентна епилепсия, установен чрез образните изследвания и видео ЕЕГ мониториране

- Липса на сътрудничество от страна на родителите или грижещите се за болния лица
- Скорошна употреба на пропофол поради повишен риск от пропофол-инфузионен синдром

Видове КД

От създаването ѝ преди около 100 години и до сега, най-широко е приложението на класическия вариант на КД, който и до момента се предпочита при лечението на различни епилептични синдроми при кърмачета и малки деца. През последното десетилетие с обогатяването на спектъра от заболявания и възрастови групи пациенти, които се лекуват с КД, в практиката навлязоха и други варианти на КД, доказали се като не по-малко ефективни при определени клинични показания. На табл. 1 са отразени четирите основни разновидности на КД, които се прилагат понастоящем, различията по отношение на техния състав, показанията и приложенията.

Табл. 1. Сравнение между различните видове КД

Вид КД	Класическа КД (СКД)	Модифицирана КД (на Аткинс, MAD)	КД със средно верижни МК (MCT-KD)	Нискогликемична КД (low glycemic index treatment, LGIT)
Кетогенно съотношение (мазнини:въгл. +белт.)	4:1 – 3:1	1:1 – 1,5:1	4:1 – 3:1	1:1 – 1,5:1
Количество на усвоими въглехидрати	Около 5% от калориите	10 – 15 грама в началото, до 20 грама след 3 месеца	Позволява по-висок прием на въглехидрати	40 – 60 грама дневно, гликемичен индекс < 50
Вид на мазнините	Предимно дълговерижни МК	Предимно дълговерижни МК	МСТ – 50 – 60% от калориите	Предимно дълговерижни МК
Показания	Деца под 2 г. Пациенти със сондово хранене	Юноши, Възрастни, Пациенти на КД за дълги периоди от време	При необходимост от по-висок въглехидратен прием	Юноши Възрастни Синдром на Ангелман Туберозна склероза
Стартиране	В болница	В дома	В болница	В дома

КД в България

КД е включена в националния консенсус за лечение на епилепсия (26). Прилагана е за първи път в Клиниката по ендокринология и медицинска

генетика на СБАЛДБ София при пациенти с метаболитни заболявания и епилепсия. Понастоящем специалните млека за КД се покриват от НЗОК при пациенти с резистентна епилепсия (27).

Нашият опит с КД

КД е въведена в лечебната практика на Клиниката по педиатрия на УМБАЛ „Св. Георги“ в Пловдив през 2016 г. Прилага се при лечението на деца с неврологични заболявания, от които най-голям брой до момента са пациентите с пируватдехидрогеназен дефицит (PDHD). Това заболяване, заедно с Glut-1 дефицит, са сред генетичните заболявания, свързани с нарушения в мозъчния енергиен метаболизъм, при които КД осигурява алтернативен източник на енергия за мозъчните клетки и започването на диетата се препоръчва възможно най-скоро след поставяне на диагнозата.

КД при пациенти с пируват-дехидрогеназен дефицит

От 2016 до 2019 г. в клиниката с КД са лекувани 13 деца с генетично уточнена диагноза PDHD – всичките са хомозиготи по мутацията p.R446 в гена за епсилон-субединица на PDH комплекс. Момчета са 6, момичета – 7. Девет от децата са проследени в клиниката за период повече от 1 година (табл. 2).

Табл. 2. Данни за лекуваните пациенти с PDHD (n = 13)

				Диапазон	Средна стойност
Възраст при диагнозата				От 23 дни до 5 г. 9 м.	1 г. 5 м.
Възраст при започване на КД				От 1 м. до 8 г.	2 г. 1 м.
Актуална възраст				От 1 г. до 9 г. 6 м.	3 г. 6 м.
Продължителност на КД до последен преглед в клиниката				1 м. до 2 г. 10 м.	1 г. 5 м.
Вариант на КД	CKD 4:1	MAD 1-1,5:1	CKD – MAD	MAD – CKD	
Брой деца	5	3	3	2	

Клиничното проследяване на пациентите бе извършено по модела на K. Sofou et al. (2017), приложен при група шведски пациенти с ПДХ дефицит, третирани с КД.

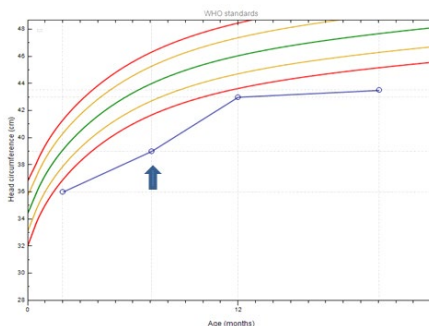
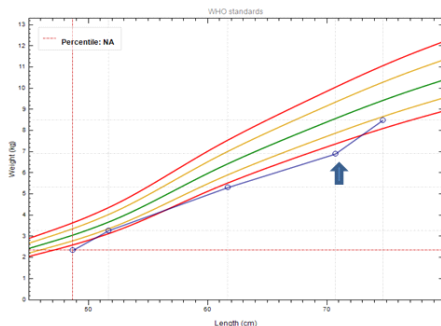
Физическо развитие на девет от пациентите с PDHD, третирани с КД и проследени за период по-голям от 1 година, показан на Фиг. 1. Пациентите, при които КД е започната скоро след поставяне на диагнозата и са с най-добър

комплайънс към диетата, до момента показват сравнително най-добро физическо развитие – пациенти 1, 5, 7 и 8.

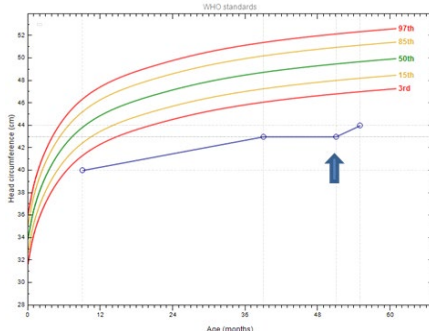
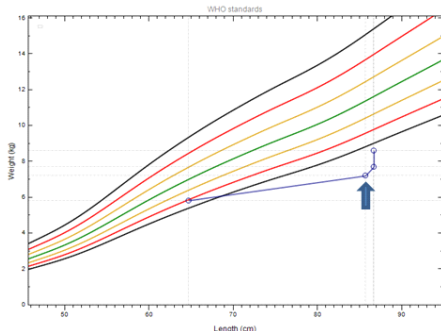
Тегло/Височина

Обиколка на главата

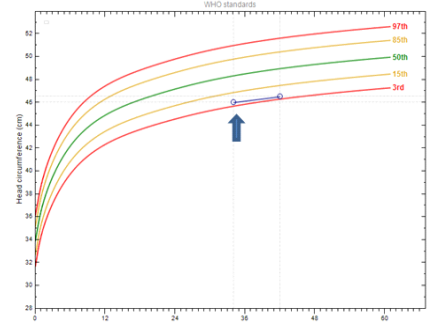
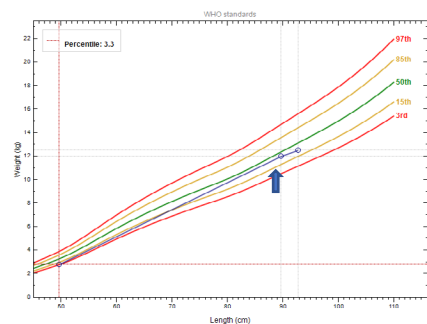
Пациент 1



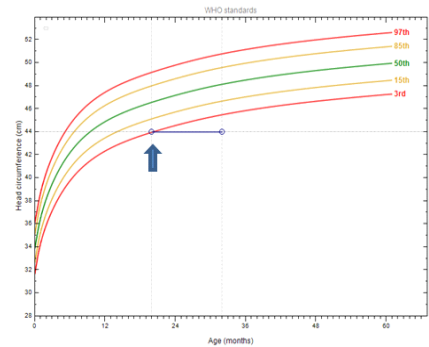
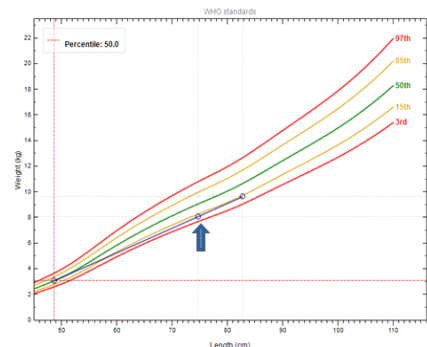
Пациент 2



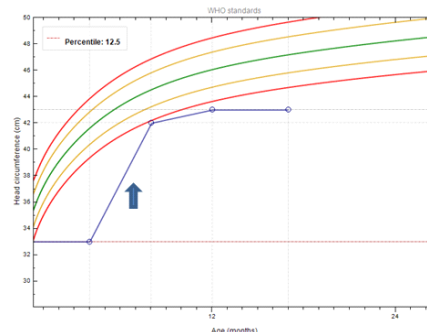
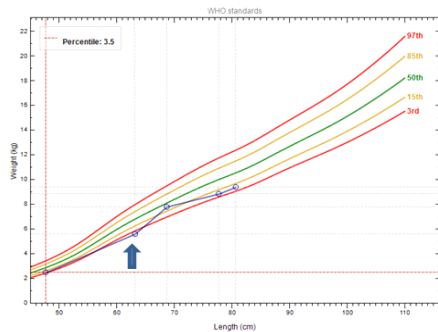
Пациент 3



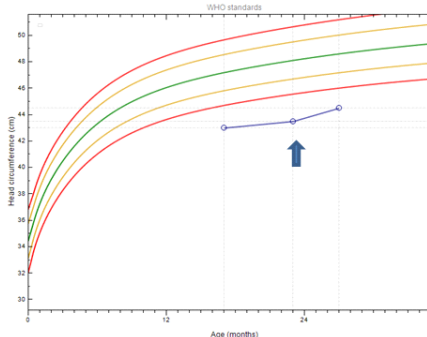
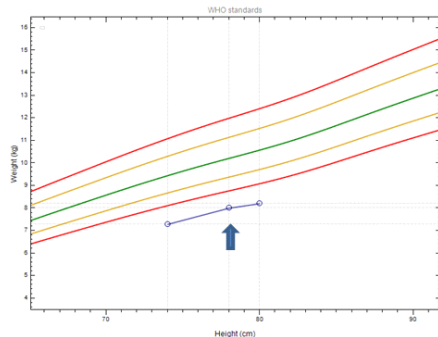
Пациент 4



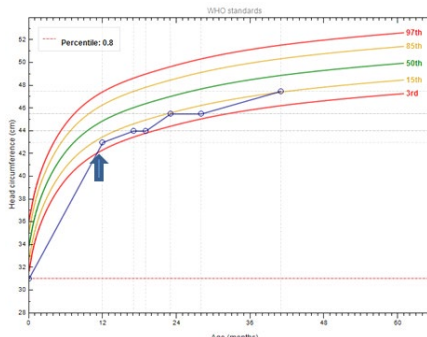
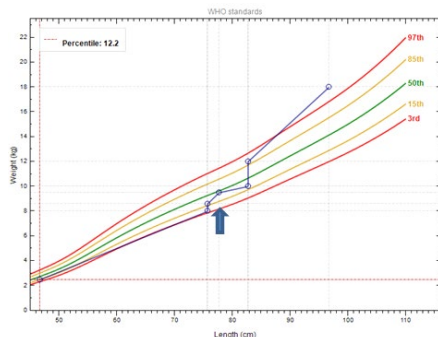
Пациент 5



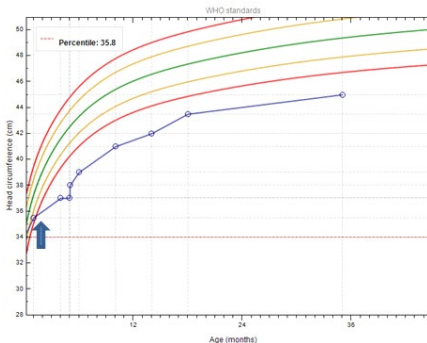
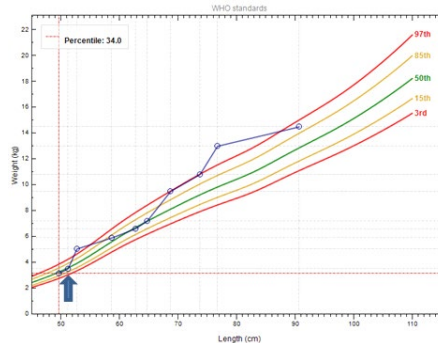
Пациент 6



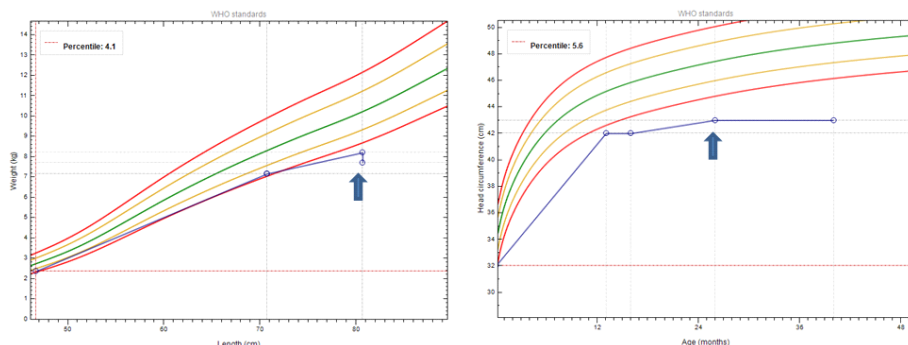
Пациент 7



Пациент 8

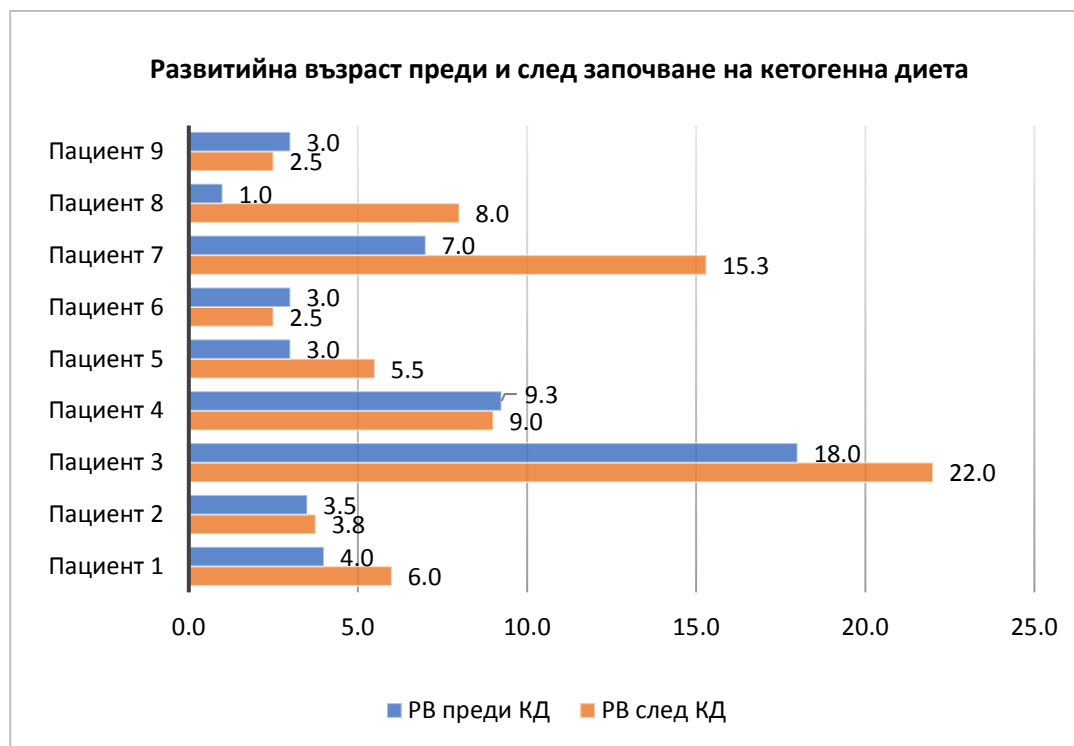


Пациент 9



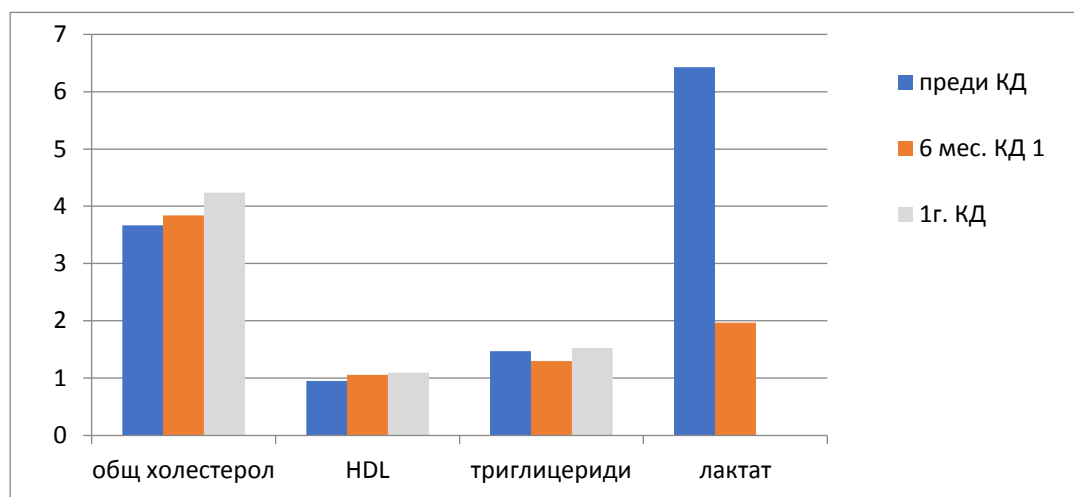
Фиг. 1. Физическо развитие на пациенти с пируват-дехидрогеназен дефицит и лечение с КД над 1 годна. Лявата графика показва растежната крива на съотношението тегло:височина, а дясната – на обиколката на главата. Със стрелка е обозначен моментът на започване на КД.

Нервно-психическото развитие, изразено като коефициент на развитие (КОР) на пациентите преди започване на КД и при последния преглед в клиниката е показано на фиг. 2. Най-значителен напредък се наблюдава отново при децата, при които КД е започната скоро след поставяне на диагнозата и които имат добър комплайънс към диетата (пациенти 1, 7 и 8).



Фиг. 2. Нервно-психическото развитие (КОР)

На фиг. 3 е отразена динамиката на някои от основните проследявани биохимични показатели. Наблюдава се леко завишение на липидните показатели и очаквано значително понижение на нивата на лактата след започване на КД.



Фиг. 3. Динамика в биохимичните показатели

Наблюдаваните **странични ефекти** от КД при проследените пациенти до момента са следните:

- Гастроинтестинални проблеми, неналагащи спиране на диетата (повръщане, запек) – при 3 деца
- Дефицит на микроелементи – вит. В12 и желязо – при 3 деца
- Хиперкалциурия – при 6 деца, като при 3 е установена завишена ехогенност на бъбречния паренхим
- Хепатоцитоза, асоциирана с инфекция – при 1 дете

Липсват тежки нежелани лекарствени реакции, които да налагат преустановяване на КД.

Комплайънсът към диетата е добър при 6 деца и лош при 3 деца.

Обсъждане: Пируват-дехидрогеназният дефицит е вродено метаболитно заболяване с прогресиращ ход и лоша прогноза, особено при болни с ранна изява на клиничната симптоматика и тежък ензимен дефицит, каквито са преобладаващата част от нашите пациенти. При липса на ефективно етиологично и медикаментозно лечение КД засега е единствената алтернатива за повлияване на тежкия енергиен дефицит, засягащ целия организъм, и особено ЦНС, при тези болни. Липсват достатъчно дългосрочни проучвания, но до момента приложението на КД при тези пациенти показва, че при

правилно използване, тя се понася добре, не води до сериозни странични ефекти и при третираните пациенти се отчита подобрене по отношение на физическото развитие, редуциране на епилептичните гърчове, подобрене или поне липса на регрес в невро-когнитивното развитие. Такива са и нашите начални наблюдения при лекуваните от нас 13 деца като най-добри са резултатите на пациенти с най-ранно въвеждане на диетата и при тези, които най-стриктно се придържат към нея.

Други пациенти, лекувани с КД

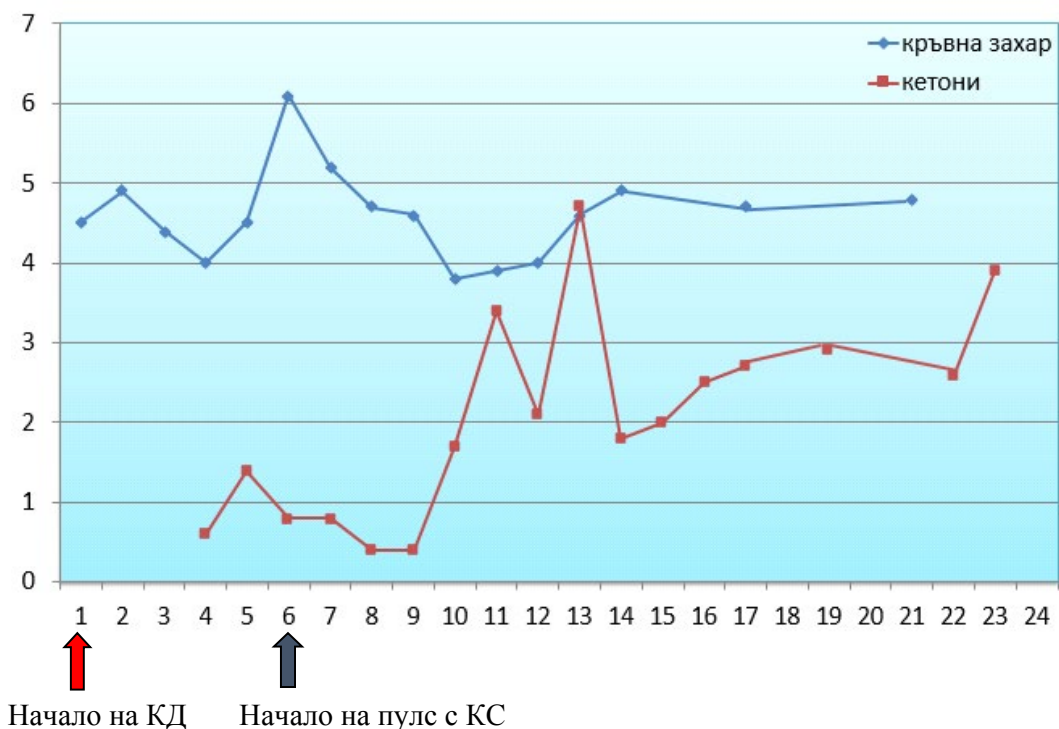
Представяме и още два случая на пациенти с неврологични заболявания, третирани в клиниката с КД, при които отчетохме клинично подобрене след започване на диетата.

Пациент 14 – Суперрефрактерен епилептичен статус при автоимунен NMDAR енцефалит

Касае се за момиче на 12 години, което е лекувано в клиниката в периода февруари – май 2018 г. с лабораторно доказан NMDAR автоимунен енцефалит. Постъпи в клиниката за лечение в интензивно отделение в много тежко състояние и с неовладян гърчов статус. Противогърчовата терапия постепенно нарастна до 6 противогърчови медикамента, вкл. инфузионно прилагани в големи дози мидазолам, депакин, но без особен ефект. В хода на лечението настъпиха редица усложнения – дълбока кома, нарушения в дишането, тотална белодробна ателектаза, наложила поставяне на пациентката на апаратна вентилация, пневмония и сепсис. Последва период от 32 дни, през който на фона на дексаметазон бяха проведени пулс терапия с високодозиран имуновенин – 2 г/кг.т. и 4 процедури плазмафереза. Това също не доведе до овладяване на гърчовия статус. Поставена бе трахеостомна канюла и почти ежедневно се налагаха бронхоскопски лаважи на дихателните пътища.

На този етап бе взето решение за започване на КД като средство за повлияване на гърчовия статус, въпреки очакваните затруднения поради успоредното приложение на пулс терапия с кортикостероиди и тежките инфекциозни усложнения. КД бе започната със сондово хранене с кетогенно съотношение 4:1. Задоволителна кетоза бе постигната на 5. ден след стартиране на диетата (Фиг. 4). Последва тридневен КС-пулс (от 6 до 8 ден), който временно повлия негативно кетонемията. От 7. до 10. ден след началото на КД и след приключване на пулс-терапията с кортикостероиди се отчете редуциране на гърчовете и постепенно бяха преустановени инфузионните

противогърчови медикаменти. На 10. ден гърчовият статус бе овладян. На 14. ден пациентката бе без гърчова симптоматика, изпълняваща елементарни команди и стана възможно преминаване към спонтанно дишане. Детето остана на кетогенно хранене в продължение на 2 месеца, през който период състоянието му прогресивно се подобряваше. КД бе преустановена поради персистиращи психични нарушения и лош комплайънс към диетата след преминаване на орално хранене. Не се наблюдаваха съществени странични ефекти от диетата, освен преходно завишение на триглицеридите. Една година по-късно детето е без отклонения в неврологичния статус, ученичка в общообразователно училище, без гърчове, продължава терапия с един противогърчов медикамент (окскарбазепин).



Фиг. 4. Динамика на нивата на кръвна захар и бета-ОН-бутират (ммол/л) след начало на КД и на тридневен пулс с метилпреднизолон 1000 мг/дневно при пациент 14

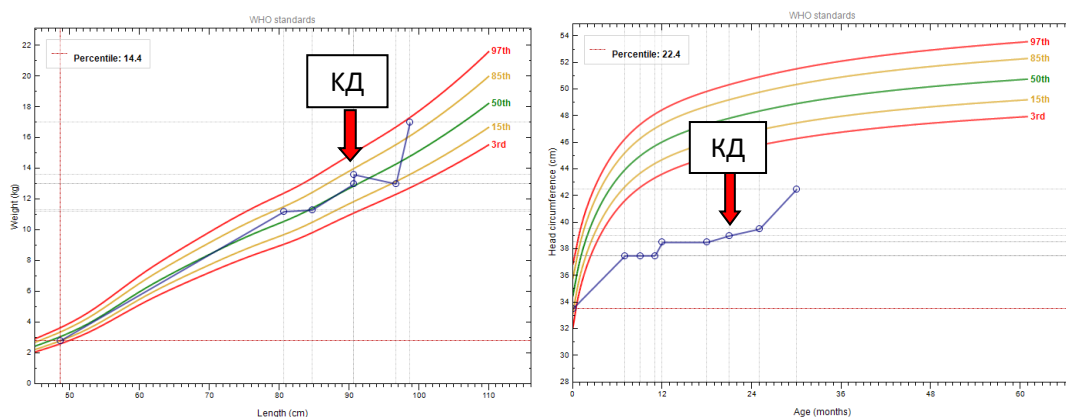
До момента в литературата са публикувани поне 67 случая на пациенти с резистентен и суперрезистентен епилептичен статус, третирани с КД (27). Средното време за достигане на кетоза варира между 3 – 6 дни (5, 24) в зависимост от храненето – инфузионно или ентерално. При повече от 50% от пациентите се постига пълно овладяване на гърчовете и става възможно преустановяване на инфузионната противогърчова терапия в рамките на 4 – 16

дни (5, 27). Особено добър ефект от КД се отчита при пациенти с епилептични статуси, свързани с фебрилна инфекция (1, 27). Международният консенсус от 2018 г. препоръчва използване на КД в ранен етап от лечението на суперрезистентен епилептичен статус (7). Считаме, че при нашата пациентка КД допринесе за овладяването на продължителния резистентен гърчов статус като част от комплексно провежданата терапия.

Пациент 15 – с медикаментозно-резистентна фокална симптоматична епилепсия

Пациентът е от патологично протекла бременност и тежка перинатална асфиксия, ХИЕ III ст и последваща тежка терапевтично резистентна симптоматична епилепсия още от първите дни след раждането. Проследява се в клиниката поради тежко изоставане в НПР, микроцефалия, квадрипирамиден синдром и резистентна на терапията симптоматична епилепсия с ежедневни пристъпи – до 600 дневно, предимно парциални, някои с вторична генерализация. Провежда терапия с 5 антиконвулсивни медикамента.

КД бе започната на 1 г. 9 мес. с кетогенно съотношение 3:1 и преминаване към 4:1 на 2 г. 1 мес. възраст. Отчетено бе начално подобрене по отношение на честотата на пристъпите. След 9 месеца КД се отчита значително намаление на броя на пристъпите от 600 до 160 дневно и лек напредък в НПР – отговарящо на 2,5 м.в. Антиконвулсивната терапия през този период бе редуцирана до 2 медикамента (преустановен приема на фенobarбитал). Установи се и подобряване на физическото развитие (фиг. 5).



Фиг. 5. Съотношение тегло:ръст и обиколка на главата при пациент 15

Заклучение

В заключение, КД предоставя възможности за повлияване на заболявания, при които в основата на патогенезата са нарушения в енергийния и въглехидратния метаболизъм. Макар и скромен, опитът ни до момента ни мотивира за по-широко използване на КД в клиничната ни практика и дава надежди за третиране на заболявания, трудни за повлияване дори и със съвременните медикаментозни начини на лечение.

Литература

1. Nabbout, R., Mazzuca, M., Hubert, P., Peudennier, S., Allaire, C., Flurin, V., Aberastury, M., Silva, W., and Dulac, O. (2010). Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 51(10), 2033–2037.
2. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *Inherit Metab Dis*. 2017; 40(2):237-245.
3. Susan Masino. Ketogenic diet and metabolic therapies - Expanded Roles in Health and Disease. 2017
<https://cpncampus.com/biblioteca/files/original/77c534ad44a655a7ebc49d3f93b799ac.pdf>
4. Arayakarnkul P, Chomtho K. Treatment options in pediatric super-refractory status epilepticus. *Brain Dev*. 2019 Apr;41(4):359-366.
5. Park EG, Lee J, Lee J2. The ketogenic diet for super-refractory status epilepticus patients in intensive care units. *Brain Dev*. 2019 May;41(5):420-427.
6. Appavu B, Vanatta L. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2016 Oct;41:62-5.
7. Kossoff E. H. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018 Jun; 3(2): 175–192.
8. Schwartz KA. Investigating the Ketogenic Diet As Treatment for Primary Aggressive Brain Cancer: Challenges and Lessons Learned. *Front Nutr*. 2018;5:11.
9. Noorlag L, De Vos FY. Treatment of malignant gliomas with ketogenic or caloric restricted diets: A systematic review of preclinical and early clinical studies. *Clinical Nutrition*. Available online 14 November 2018.
10. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Curr Nutr Rep*. 2018 Sep;7(3):97-106.
11. Westman EC, Tondt J. Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018
<https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1523713>
12. Jung CH, Choi KM. Impact of high-carbohydrate diet on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes. *Nutrients*. 2017 Apr; 9(4): 322.
13. Feinman RD, Pogozelski WK. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015 Jan;31(1):1-13.
14. Saslow LR, Daubenmier. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*. 2017 Dec 21;7(12):304.
15. Dupuis N, Curatolo N, Benoist J-F, Auvin S. Ketogenic diet exhibits anti- inflammatory properties. *Epilepsia* 2015;56, e95–e98.

16. Lutas, A., and Yellen, G. The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends Neurosci* 2013;36, 32– 40.
17. DiLorenzo C, Coppola G, Sirianni G, DiLorenzo G, Bracaglia M, DiLenola D, Siracusano A, Rossi P, Pierelli F. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof- ofconcept study. *Eur J Neurol* 2015; 22, 170– 177.
18. Paganoni S, Wills AM. High- fat and ketogenic diets in amyotrophic lateral sclerosis. *J Child Neurol* 2013; 28, 989–992.
19. Phelps JR, Siemers SV, El-Mallakh RS. The ketogenic diet for type II bipolar disorder. *Neurocase* 2013; 19, 423–426.
20. Vanitallie TB, Nonas C, DiRocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB. Treatment of Parkinson disease with diet induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology* 2005; 64, 728– 730.
21. Srivastava S Haigis, MC. Role of sirtuins and calorie restriction in neuroprotection: implications in Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *Curr Pharm Des* 2011; 17, 3418– 3433.
22. Cook AM, Peppard A, Magnuson B. Nutrition considerations in traumatic brain injury. *Nutr Clin Pract* 2008; 23, 608–620.
23. Iyikesici MS. Feasibility study of metabolically supported chemotherapy with weekly carboplatin/paclitaxel combined with ketogenic diet, hyperthermia and hyperbaric oxygen therapy in metastatic non-small cell lung cancer, *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):446-455
24. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, Aberastury M, Silva W, Dulac, O. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010; 51(10),2033– 2037.
25. Park E, Lee J, Lee J. The ketogenic diet for super-refractory status epilepticus patients in intensive care units. *Brain Dev*. 2019 May;41(5):420-427
26. Миланов И, Захариев З, Божинова В Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. 2020. <http://www.nevrologiabg.com/science/consesuses/>
27. НЗОК Указание за работа със списък на диетични храни за специални медицински цели за домашно лечение, заплащани напълно или частично от НЗОК. <https://www.nhif.bg/page/46>

Затлъстяване – биохимични основи, класификация, клинична картина, усложнения, лечение

Нарцис Калева-Ходжева, Цветелина Цветанова

Увод

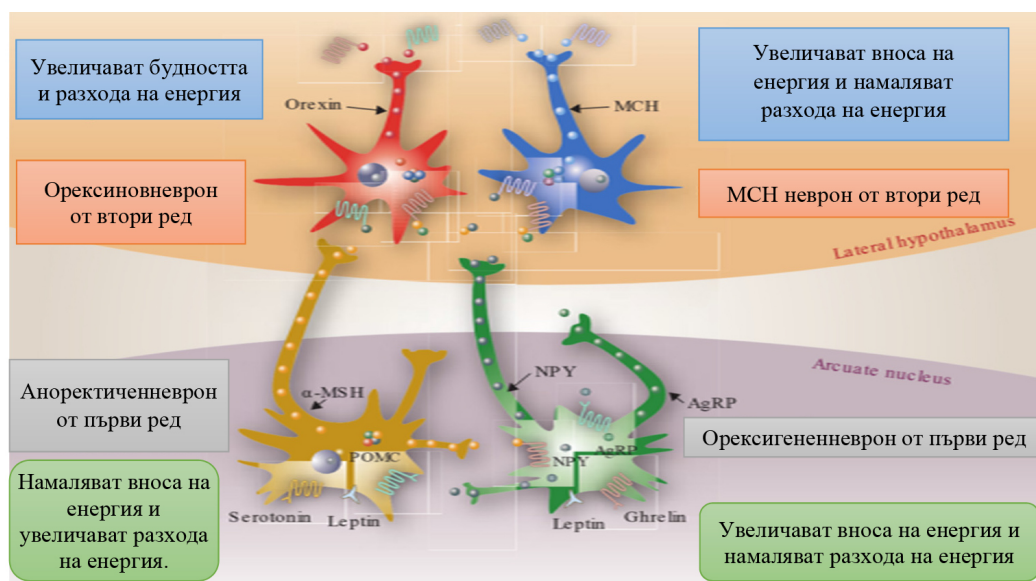
В наши дни глобализацията и съвременният начин на живот извеждат на преден план проблеми, с които човечеството не се е сблъсквало до този момент и в такъв мащаб. Редица сърдечно-съдови и метаболитни усложнения, които са последица от затлъстяването, са водещи причини за смърт в световен мащаб и са се превърнали в основно предизвикателство пред общественото здравеопазване.

През различните епохи идеята за наднорменото тегло и затлъстяването преминава през формирането на различни концепции: от схващането за защитен механизъм, през символиката на плодовитостта и благосъстоянието, иронизирането и стигматизацията, до понятието „болестно състояние“ и неговите негативни последици върху здравето на човека.

Пандемичното разпространение на затлъстяването засяга и детското население. Около 42 млн. деца под 5 год. възраст са с наднормено тегло и тенденция към затлъстяване. Затлъстяването би могло да повлияе директно върху здравето на детето, неговото образователно равнище и качеството му на живот. Затлъстелите деца са склонни да останат такива и в зряла възраст, което ги поставя в много по-ранен риск от развитие на хронични заболявания с повишен морталитет. Различни аспекти на глобализацията стоят в основата на затлъстяването и сред детското население. Голяма част от децата днес израстват в т. нар. **обезогенна среда**, която благоприятства наддаването на тегло и затлъстяването. Енергийният дисбаланс, характерен и за детското затлъстяване, е резултат от промените в типа, наличността, достъпността и маркетинга на хранителните стоки, както и от спада на физическата активност във връзка с по-дългото статично екранно време, както и такива, основани на заседнал начин на живот. (1)

Регулация на апетита

Центърът, регулиращ апетита се намира в параветрикуларното ядро в латералния хипоталамус. Богато е на два невротрансмитера – неuropeптид Y и agouti-related peptide (AgRP), които се синтезират в nucleus arcuatus. И двата стимулират апетита. Роля на централни стимулатори на апетита имат и галанин, орексигенни пептиди А и В, които се секретират от хипоталамуса. Като потискащи апетита невротрансмитери основна роля има αMSH (асоциирана молекула на SH3 домейна на STAM – сигнал-трансдуциращата адапторна молекула) от проопиомеланокортина (POMC), свързваща се с рецептора за меланокортин 4. Роля имат и серотонин и допамин (фиг. 1).



Фиг. 1. Централна регулация на апетита. Схема на латералното ядро на хипоталамуса. Невроните, експресиращи лептинови рецептори са наречени “first-order” (на първа линия) заради директния ефект на лептина върху тях. Представени са и останалите действащи върху апетита невротрансмитери – със стимулиращо и потискащо действие (2)

Периферна регулация на апетита

Регулира се от:

1. Хормони на ГИТ – Грелин от стомаха повишава апетита, стимулирайки неuropeптид Y и AgRP. Инсулин, холецистокинин, пептид YY и GLP-1 потискат апетита, свързвайки се със собствени рецептори в хипоталамуса.
2. Хормони на мастната тъкан: Лептин – потиска неuropeптид Y и AgRP и стимулира разграждането на POMC до αMSH.

Определение и честота на затлъстяването

Затлъстяването е патологично състояние в резултат на увеличаване на мастната тъкан от хиперплазия и/или хипертрофия на мастните клетки. Касае се за мултифакторно заболяване с повишено отлагане на мастна тъкан в резултат на положителен енергиен баланс. Данните от световните проучвания в областта на превантивната кардиология показват:

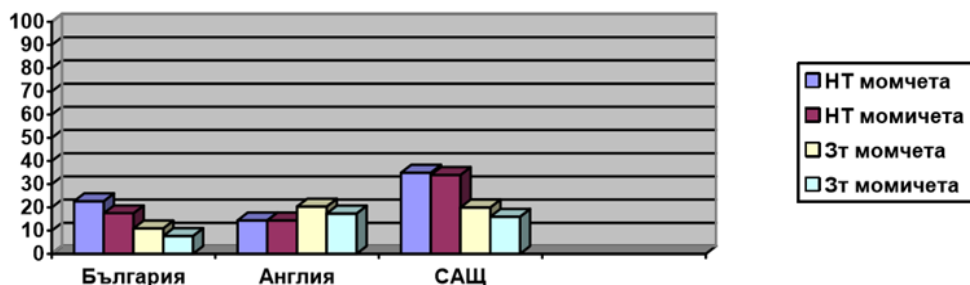
1. Нарастване честотата на детско-юношеското затлъстяване.
2. Нарастваща честота на усложненията и стартирането им още в детска възраст, особено захарен диабет тип 2. Метаболитният синдром също стартира от детска възраст (3).

Вече се съобщава за „епидемия от затлъстяване“. В световен мащаб 10% от децата на възраст от 5 до 17 г. в. са с наднормено тегло или затлъстяване, а само със затлъстяване – около 3%. Само в последните 10 години се отчита двукратно нараснала честота. Високият индекс на телесна маса (ИТМ, body mass index, BMI) в края на кърмаческата възраст обуславя по-висок риск от затлъстяване в следващите възрастови групи. През 2010 год. честотата на наднорменото тегло и затлъстяване във възрастта под 5 г. е 6.7%, което съставлява 43 милиона деца само в тази възрастова група (1, 2, 4).

Кога най-често започва детското затлъстяване?

1. Най-голямо е увеличаване на BMI между 2- и 6-годишна възраст.
2. 90% от затлъстелите деца на 3 години остават такива и в пубертета.
3. Големите за гестационната възраст новородени имат 1.55 пъти по-висок риск за затлъстяване в пубертета.
4. Децата, родени малки за гестационната си възраст, са с най-висок риск от развитие на метаболитен синдром и захарен диабет тип 2 (3).

„Епидемията от затлъстяване в детската възраст“ не подминава и България. Страната ни е на пето място по честота на детското затлъстяване като 30% от децата са с наднормено тегло, а 12.7% – със затлъстяване. Фиг. 2. (4)

Честота на НТ и Зт на 11 год. възр. за България и Англия и за 6–19 г. за САЩ

Фиг. 2. Честота на наднормено тегло и затлъстяване – сравнително проучване за България, Англия и САЩ (4)

Табл. 1. Честота на наднормено тегло и затлъстяване при момичета и момчета в отделните възрастови групи в България през 2010 год. Според стандартите на СЗО за ВМІ за възрастта от 5 до 19 години (OW – Overweight $>+1SD$ $\approx 25 \text{ kg/m}^2$ – наднормено тегло; OB – Obesity $>+2SD$ $\approx 30 \text{ kg/m}^2$ – затлъстяване (4).

Възраст в години		Момичета %	Момчета %	Общо %
6 – 10	Наднорм. тегло	19,1	18,9	19,0
	Затлъстяване	14,4	18,9	16,8
10 – 14	Наднорм. тегло	19,8	22,4	21,1
	Затлъстяване	10,6	17,7	14,3
14 – 19	Наднорм. тегло	17,5	19,1	18,3
	Затлъстяване	10,0	14,5	12,3

Диагноза и класификация на затлъстяването

Ключът за подобряване на прогнозата на затлъстяването е ранната му и точна диагноза. При всяко дете с наднормено тегло е необходимо да се даде отговор на въпроса към коя от трите категории принадлежи:

1. Синдромно
2. Вторично
3. Ендокринно (хиперкортизолизъм, хипопаратиреоидизъм, хипотиреоидизъм, хипосоматотропизъм)
4. Процес в ЦНС (вродена аномалия, тумор, лъчетерапия, левкемични инфилтрати, неврофиброматоза и др.)
5. Просто-конституционално-екзогенно затлъстяване (1)

Измерването само на теглото, без определяне на ръста на детето не дава точна оценка на степента на затлъстяване. Затова изчисляването на ВМІ и познаването на нормативите му в различните възрасти при двата пола е много

по-точен и лесен за осъществяване диагностичен метод. Формулата на изчисляването му е: $BMI = \text{тегло (кг)} / \text{ръст (м)}^2$

Оценка степента на затлъстяването: Сравняването на получените резултати с нормативите за съответната възраст и пол позволява оценяване на изходната степен на затлъстяване и на ефекта от приложеното диетично или друг тип лечение. Фиг. 3 и Фиг. 4.

За наднормено се счита тегло над 85-тия персентил, а затлъстяване – при BMI над 95-ти персентил.



Фиг. 3. Индекс на телесна маса (BMI) при български момчета на възраст от 2 до 18 години (4)



Фиг. 4. Индекс на телесна маса (BMI) на български момичета на възраст от 2 до 18 години (4)

Други начин за оценка степента на затлъстяване са:

1. Директното определяне на дебелината на кожната гънка (калиперометрия) върху определени стандартизирани места.
2. Измерване на обиколката на талията и сравняването ѝ с нормативите за съответната възраст (фиг. 5 и фиг. 6).
3. Определяне на съотношение талия/ръст, което не трябва да надвишава 0,5.
4. Биоимпендансметрия.
5. Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия.



Фиг. 5. Обиколка на талия – момчета (4)



Фиг. 6. Обиколка на талия – момичета (4)

Алиментарно-екзогенно затлъстяване

Има достатъчно данни за приемане на генетична предиспозиция с полигенно унаследяване като етиологичен фактор. При 40 – 70% е установена конкордантност при еднояйчни близнаци и затлъстяване при един или двамата родители.

Несъмнена роля имат и външни фактори – хиперкалориен хранителен режим, високо мастно съдържание, безразборно хранене, намалена двигателна активност, като в последните години с основание се обвинява и продължителния престой пред телевизия, компютри и други електронни устройства. Съществена роля имат и някои социални фактори – социална депривация, единствено дете, единствен родител. Сред етиологичните фактори са и някои епигенетични въздействия – външни фактори, влияещи на фетуса и в ранна кърмаческа възраст, които водят до промяна на генната експресия без да променят ДНК последователността. Примери в това отношение са гестационен диабет и затлъстяване на бременната, захранване преди 4 мес. възраст и др. Новите теории, търсещи причините за увеличената честота на затлъстяването в последните години касаят намалено време за сън, ранна експозиция на пестициди и химикали (Bisphenol A в пластмасовите изделия). Не на последно място се търсят и промени на чревна микрофлора като етиологичен фактор (1).

Синдромно и вторично затлъстяване

Класифицира се етиологично по следния начин:

1. Синдроми със затлъстяване: Laurence-Moon-Biedl (Фиг. 7), Down, Prader-Willi (фиг. 8), Alström (фиг. 9). Carpenter, Cohen, Beckwith-Widemann, Fragile X syndrome, Angelman.

2. Генни мутации, водещи до затлъстяване – в гените за: рецептор за меланокортин 4, лептин, лептинов рецептор, проопиомеланокортин, прохормонконвертаза, незидиобластоza, псевдохипопаратиреоидизъм.

Табл. 2. Най-чести форми на синдромно затлъстяване (2)

Синдром	Хромозоме и локус	Клинични прояви
Prader-Willi	15q11-q12	Изоставане в НПП, нисък ръст, муск. хипотония, крипторхизъм
Alstrom	2p14-p13	Слепота, ретинална дегенерация, неврална глухота, нефропатия, хипоготадиизъм, захарен диабет тип 2 Ретинитиспигментоза
Laurence-Mood-Bardet-Biedl	16q21 и 15q22-q23	Умств. изост, полидактилия, хипогонадиизъм
Carpenter	Неизвестен	Умств. изост., акроцефалия, поли- или синдактилия, хипогонадиизъм
Cohen	8q22-q23	Умствено изоставане, микроцефалия, нисък ръст
Псевдохипопаратиреоидизъм тип 1А	20q13.2	Умствено изоставане, нисък ръст, подкожни калцификати, къси метакарпални кости – деформация на Олбрайт
Beckwith-Wiedemann	11p15.5	Хипогликемия/Хиперинсулинемия, хемихипертрофия
Незидиобластоza	11p15.1	Хипогликемия/Хиперинсулинемия
Прохормонконвертаза	5q15-q21	Хипогонадотропен хипогонадиизъм, хипокортизолизъм
Лептинов дефицит	7q313	Хиперфагия, късен пубертет, хипометаболизъм
Лептинов рецептор	1p31-p32	Хиперфагия, късен пубертет, хипометабол., нарушено лепт. действие
Проопиомеланокортин	2p23.3	Рижава коса, хиперфагия, надбъбречна недостатъчност
Дефицитна рецептор за меланокортин 4 (MC4R)	18q22	Хиперфагия с ранно начало, хранене без усет за засищане, ускорени растеж и костна плътност

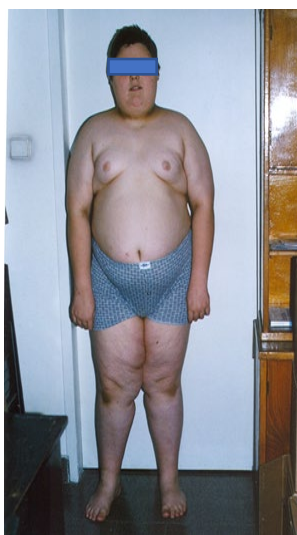
3. Хипоталамично увреждане: травма, тумори, краниофарингеом, след енцефалит
4. Ендокринни заболявания: дефицит на растежен хормон, хипотиреоидизъм, синдром на Cushing, хиперинсулинизм
5. Имобилизация: спина бифида, церебрална парализа, мускулни дистрофии

6. Нарушен скелетен растеж: ахондроплазия
7. Медикаменти: инсулин, стероиди, антитиреоидни медикаменти, валпроат.

Общите клинични характеристики на синдромното затлъстяване са: специфичен фенотип (малформативни стигми), което налага генетични изследвания, различно по степен е умственото изоставане, изоставане във физическото развитие (ръст и костна възраст), асоциирани аномалии: очни, костни, бъбречни и други, определящи прогнозата на някои от синдромите. Често има специфични психо-социални проблеми, изискващи екипен подход и подкрепа на семейството. Прогнозата за качеството и продължителността на живота е неблагоприятна.



Фиг. 7. S. Prader-Willi, (5)

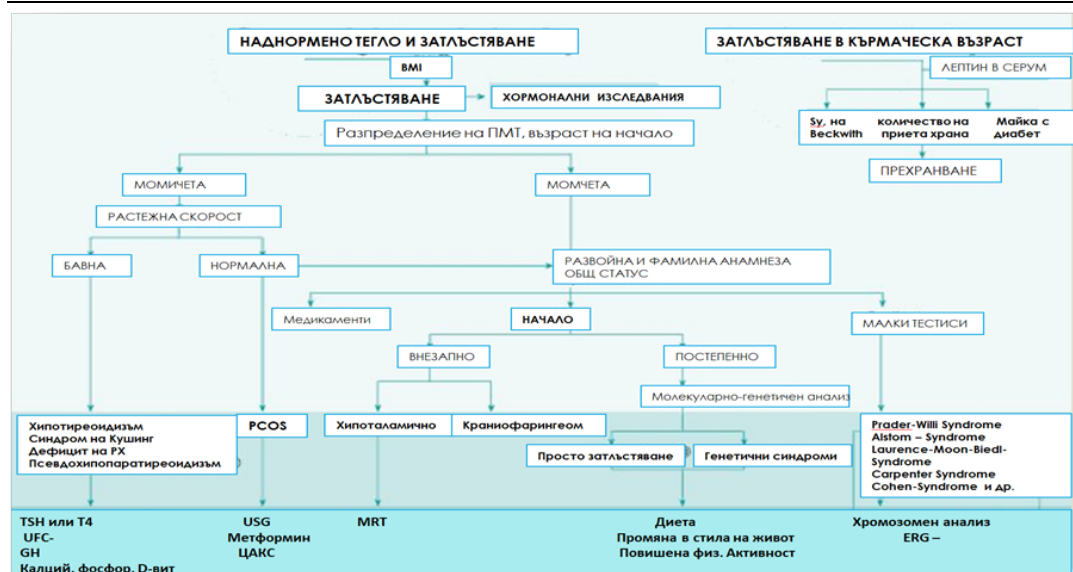


Фиг. 8. S. Laurence-Moon-Biedl



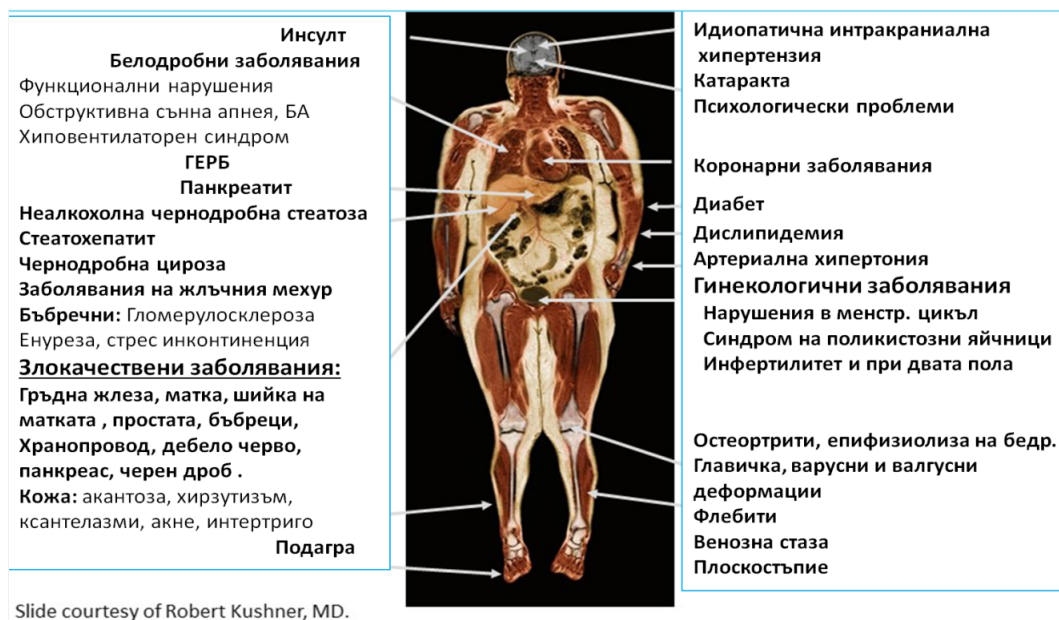
Фиг. 9. S. Alström

Основните клинични и лабораторни данни и изследвания при наднормено тегло и затлъстяване в различните периоди на детската възраст и разпределени по пол са представени на диференциално-диагностичен алгоритъм (фиг. 10).



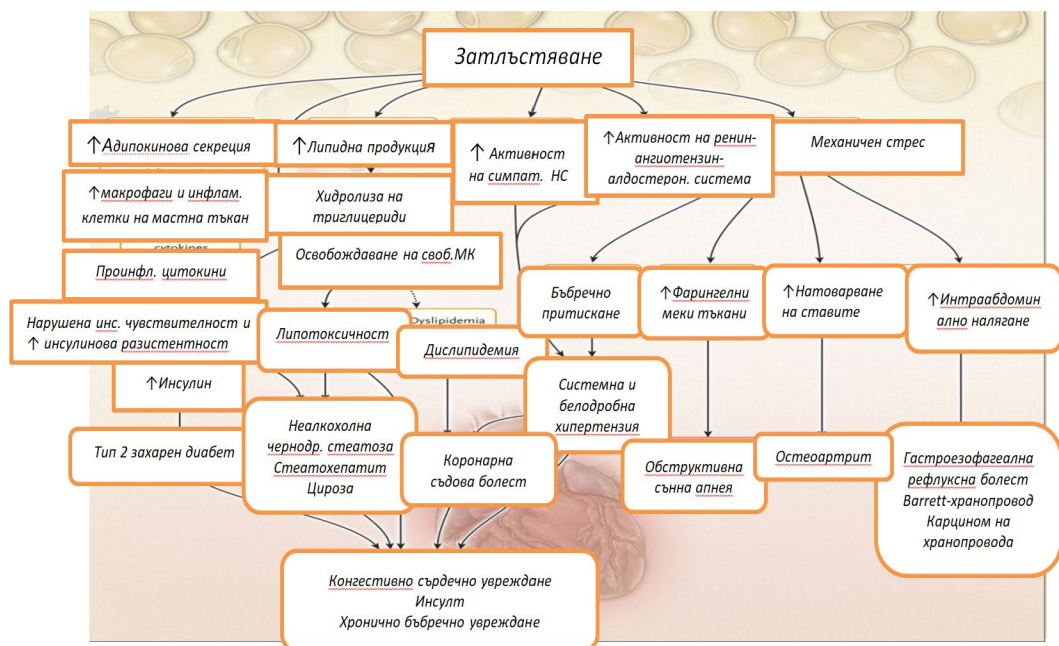
Фиг. 10. Диференциално-диагностичен алгоритъм при затлъстяване в детската възраст и насоки за лечение. MRT – магнитно-резонансна томография, PCOS – поликистозно-овариален синдром; USG – ехографско изследване; GH – растежен хормон, UFC – свободен кортизол в 24 часова урина, ЦАКС – циклични антиконцептивни средства; ERG – електроретинография (6)

Коморбидните състояния, които често се асоциират със затлъстяване, са представени на фиг. 11. Увеличаването на тяхната честота в последните години определено може да се свърже и с „епидемията от затлъстяване“, вкл. и в детската възраст. Подчертана е зависимостта между затлъстяването и редица злокачествени заболявания: карциноми на дебелото черво, на ендометриума, постменопаузален на гърдата, на бъбреците, на хранопровода, на панкреаса, на жлъчния мехур и черния дроб, хематологични неопластични заболявания. Повишената честота на неопластични заболявания се обяснява със секрецията на редица биоактивни вещества от мастната тъкан като инсулиноподобен растежен фактор 1 (IGF1), лептин, тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF-α), интерлевкин 6 (IL-6), които повлияват важни сигнални пътища, регулиращи клетъчната пролиферация и оцеляване – PI3K, MAPK, IKK и STAT3 (7).



Фиг. 11. Коморбидни на затлъстяването заболявания (2)

Затлъстяването се асоциира и с редица не-неопластични заболявания. Тяхната връзка със затлъстяването е представена на фиг. 12.



Фиг. 12. Патогенеза на коморбидните на затлъстяването заболявания

Лечение на затлъстяването

1. **Диета** – Рационално хранене за съответната възраст. До 7 г.в. целта е да не се повишава теглото, но не и да се редуцира. Над 7 г.в. и до пубертета се цели редукция с не-повече от 1 кг на месец. Препоръчват се няколко вида диети:

- Хипокалорийна кетогенна диета при запазен белтъчен внос (protein-sparing modified fast, PSMF). Препоръчва се прием на 600 – 800 ккал/дн и 2 г/кг протеин. Ефектът е загуба предимно на мастна тъкан и запазване на мускулната маса в сравнение с обща хипокалорийна диета.
- Нисковъгледехидратна нормокалорийна диета. Досега е проведено само едно проучване с тази диета в детска възраст. Препоръката е прием до 20 г въгледехидрати/дневно за две седмици, след което до 40 г въгледехидрати/дневно за още 10 седмици.
- Хипокалорийна диета с нормално съотношение между въгледехидрати, мазнини и белтъчини, като не се допускат въгледехидрати с висок гликемичен индекс. Препоръчва се предвид ефекта ѝ по отношение хиперинсулинизма, нивото на гликемията и липидемията.

И при трите диети има добър краткосрочен ефект по отношение на теглото и мастният профил. Неясен е дългосрочният ефект. Няма достатъчно проучвания в детска възраст (8).

2. **Промяна в стила на живот и повишена физическа активност**

3. **Медикаментозно лечение:**

- Orlistat – потиска абсорбцията на мазнини в гастроинтестиналния тракт с 30%. Одобрен за деца над 12 г.в.
- Metformin – при доказана инсулинова резистентност и хиперинсулинизм. Не е медикамент за отслабване.
- Topiramate – Антиконвулсант с чест страничен ефект намаляване на апетита и отслабване на тегло. В процес на проучване е използването му само като средство за редукция на тегло при деца без епилепсия.
- Заместително хормонално лечение при ендокринопатии, напр. растежен хормон при с-м на Prader-Willi.

Други експериментални медикаменти са мултиплените невротрансмитери, повлияващи хипоталамичните функции. В последните години се провеждат и проучвания за контрол на енергийния разход чрез несвързаните протеини в човешкото тяло. Те разрушават връзката между хранителното разграждане и енергийното производство, в резултат на което се

увеличава продукцията на топлина за сметка на „полезната“ енергия. Резултатът е неефективна утилизация на енергията.

4. Бариатрична хирургия

Показанията са:

BMI > 35 kg/m² в съчетание със захарен диабетен тип, тежка обструктивна сънна апнея, pseudotumorcerebri или тежък стеатозен хепатит

BMI > 40 kg/m² в съчетание с инсулинова резистентност и нарушен глюкозен толеранс, артропатия, стеатозен хепатит, обструктивна сънна апнея, артериална хипертония или синдром на венозна стаза.

Методите на бариатричната хирургия включват поставяне на силиконов пръстен на стомаха; Roux-en-Y стомашен байпас (гастройеюностомия); частична гастректомия (Vertig sleeve gastrectomy, VSG)

Алгоритъм на поведение в зависимост от степента на затлъстяване:

1. При BMI > 85 персентил:

Диета – без натурални сокове и газирани напитки, да не се пропуска хранене, без хранене пред телевизор или електронни устройства, прием на храни богати на фибри, 5-кратен прием на плодове и зеленчуци на ден.

Физическа активност – 30 мин. аеробен спорт 3 пъти седмично; детето да не се освобождава от физическо възпитание; ежедневно ходене пеш, престой пред телевизор/телефон до 2 часа дневно, обучение за бавно хранене; промяна на режима на живот на цялото семейство.

2. При Z-score > 2 и без ефект от горепосоченото поведение: Специализирана диета, базирана на нисък гликемичен индекс; физическа активност с треньор; упражняване на спорт, несвързан с покачване на теглото

3. При BMI > 40 kg/m² и наличие на коморбидни заболявания: Медикаментозно лечение, а при липса на ефект – оперативно лечение.

Профилактика на затлъстяването

1. Правилен режим на майките по време на бременността и недопускане на прекомерен тегловен прираст. Активно търсене на гестационен диабет чрез орален глюкозо-толерантен тест в последния триместър при бременни жени с повишен риск.

2. Продължително естествено хранене и правилно хранване в кърмаческа възраст. Специално внимание при недоносени и малки за гестационната възраст деца.

3. Правилно хранене – с достатъчно зеленчуци и плодове. Особено внимание и ограничаване приема на въглехидрати с висок гликемичен

индекс – тестени храни, шоколад, газирани напитки, плодови сокове. Избягване на оводняване с мляко или компот вместо с вода.

4. Ежедневни физически натоварвания и активен спорт.
5. Ограничаване на времето, отделяно пред телевизора или за електронни игри.
6. Подходящо и навременно лечение при ендокринопатии, водещи до затлъстяване.
7. Познаване на страничните действия на увеличаващите апетита медикаменти и навременно препоръчване на хипокалорийна диета.

Заклучение

Ние сме направили своя избор, но децата ни имат нужда от правилна насока.



Литература

1. Петрова Г, Петрова Ч., Господинов Д. Затлъстяването – от древността до наши дни. Българска наука. 22.11.2016. <https://medicina.nauka.bg/broj5/zatlstjavaneto-ot-drevnostta-do-nashi-dni>.
2. Sarafoglou K, Hoffmann GF, RothKS. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. Second Edition. McGraw-Hill, 2017.
3. Eisenmann JC. Am. Human Biology 2003, 15, 6, 786-94, Lipids study, Minneapolis Blood pressure study.
4. Константинова М. Тенденции в разпространението на поднормено, наднормено тегло и затлъстяване сред детското население в България през последните 40 години –

- антропометрични, метаболитни и хормонални характеристики на клиничните типове затлъстяване в детската възраст. Дисертация. МУ-София, 2015г.
5. Радева Б и сътр. Синдром на Прадер-Вили при 12-годишно момиче с делеция 15q 11-13. Педиатрия. 1989; (2),107-110.
 6. Hochberg Z (ed.). Practical algorithms in pediatrics. 2nd, revised edition. Haifa, Karger, 2007.
 7. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults. NEJM 2003;348:1625-1638.
 8. Suskind RM, Blecker U, Udall JN Jr, von Almen TK, Schumacher HD, Carlisle L, Sothorn MS. Recent advances in the treatment of childhood obesity. PediatrDiabetes. 2000 Mar;1(1):23-33.
 9. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. The Complete Ketogenic Diet. Pediatr. 2003; 142(3):253-8.

Субклинични нарушения на хранителното поведение – психологически измерения

Радка Масалджиева, Десислава Бакова

Увод

Разстройствата на хранителното поведение започват обикновено в юношеска възраст [39, 42]. Те създават сериозни проблеми в сферата на общественото здравеопазване и се свързват с висока заболяемост, риск от затлъстяване, разстройства на храненето (**PX**), физически и психосоциални последици и висока смъртност [4, 23, 27, 47, 48, 52]. Въпреки високата социална значимост, проучванията на разстройствата в хранителното поведение в детска и подрастваща възраст, на рисковите фактори и на потенциалните защитни фактори са все още недостатъчни [42, 53].

Основна **цел** на настоящата статия е да представи важни психологични аспекти на разстройствата на хранителното поведение в детството и юношеството и да акцентира върху възможностите за превенция и терапия, които произтичат от разпознаването на т.нар. субклинични нарушения на хранителното поведение (**СНХП**).

Актуалността и значимостта на тази тема в сферата на детското развитие се подкрепя от следните аргументи:

1. Съществуват данни, че РХ при децата многократно увеличават риска за възникване на такива разстройства в зрелостта.
2. Ранното откриване на разстройствата на хранителното поведение, което е по-вероятно при задълбочено познаване на техните разновидности на проявление, дава възможност за навременна интервенция и превенция, а ако интервенцията започне още на етапа на СНХП резултатите от терапията са по-добри.
3. Знанията за нарушенията на хранителното поведение увеличават ефективния контрол върху рисковите фактори, като диети, хранителни нагласи, негативна афективност и т.н. [31].

Видове разстройства на храненето в детска и юношеска възраст

В последната ревизия на Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM5) класификацията на разстройствата на храненето е променена по посока на по-голяма специфичност на критериите за деца и за възрастни [26]. Чести видове РХ при деца са [2]:

- Избягване/Ограничаване на приема на храна (Avoidant/ restrictive food intake disorder) – Липса на интерес към храната, ограничена диета поради сензорни проблеми или отказ от храна, свързани със страхове от нежелани преживявания (задушаване, повръщане).

- Pica – Ядене на нехранителни субстанции, което е достатъчно сериозно и продължително (за поне 1 месец), за да предизвика клинично внимание. Едновременно с това се отчита и дали това поведение е извън типичното за постигнатото равнище на развитие от детето – напр. дъвченето на играчка не е проява на pica.

- Анорексия нервоза (Anorexia nervosa) – Значително ниско телесно тегло, интензивен страх от наддаване на тегло, изкривена картина на тялото и упорито поведение, което пречи на наддаването на тегло.

- Булимия нервоза (Bulimia nervosa) – повтарящи се епизоди на ядене на големи количества храна с чувство за загуба на контрол върху храненето и компенсаторни поведения за избягване на покачване на телесното тегло (самопредизвикано повръщане, злоупотреба с медикаменти, прекалена спортна активност и др.).

- Разстройство при преяждане (Binge eating disorder, BED), което се характеризира с редовно и компулсивно хранене с големи количества храна, често бързо и до степен на дискомфорт или болка. Заедно с това тук също има чувство за загуба на контрол върху храненето и дистрес по отношение на преяждането, при което често се среща, освен бързо хранене, и ядене без да си гладен, ядене сам и докато се почувстваш „препълнен“, както и чувство на вина и отвращение от себе си след храненето.

- Нарушение на храненето, което не е класифицирано другаде (Unspecified feeding or rating disorder – UFED): наличие на симптоматика, свързана с нарушено хранене, което не отговаря на всички критерии за диагностичната група на РХ, но предизвиква дистрес и различни нарушения на функционирането. Много от децата с проблеми в храненето попадат в тази категория, с изключение на страха от увеличаване на теглото и/или изкривяване на образа на тялото, и могат да бъдат диагностицирани с UFED [2, 50].

Епидемиология и значение на честите разстройства на храненето

Подрастващите момичета, заедно с жените в ранна зряла възраст са с най-висок риск за РХ [19]. Болестността в тази възраст според някои автори е 6.1%, ав зряла възраст – 5.9 % [57]. Честотата на разпространение на нарушенията в храненето при юноши рязко нараства през последния век. Според много автори това се дължи на широко споделяното възхищение от слабото тяло (например 50% от юношите – момчета с анорексия нервоза не харесват мускулистото си тяло).

По данни на Националният институт по психично здраве на САЩ, 2,7% от тийнейджърите, на възраст 13 – 18 години, се борят с хранителни разстройства [41]. Нараства честотата на РХ и при момичета и момчета под 12 години. В този възрастов период разстройствата са свързани и с риск за забавяне на физическото израстване. Най-значими рискови фактори при децата под 12 години са наследственост, хронични заболявания, напр. диабет, психични разстройства като депресия и тревожност [50].

Традиционно честотата на РХ е по-висока в Западните държави, но нараства и извън тях (например в Япония, Средния изток, Малайзия, Хонг Конг, Китай, Египет). Нарастват и абнормните хранителни нагласи [38].

В България честотата на РХ, на техните субклинични форми, както и рискът за тяхното развитие не са добре проучени. В наше срезово епидемиологично проучване на абнормни хранителни нагласи и поведения в извадка от 1285 психично здрави доброволци (828 жени и 453 мъже) на възраст от 14 до 59 години установихме по-висок риск при подрастващите изследвани лица, в сравнение с по-възрастните групи. При 34,7% от цялата извадка беше констатирана необходимост от интервенция поради данни за анорексия или булимия [40].

Заболеваемостта от РХ е равномерно разпределена във всички социоикономически групи, но има данни, че афроамериканците са по-удовлетворени от теглото и тялото си и имат по-нисък риск за РХ в сравнение с европейци, азиатци и латиноамериканци [20].

Честотата на РХ при мъжете се смята за много по-висока от официално докладваната, тъй като нарушенията в храненето при мъжете и момчетата често се пренебрегват или недостатъчно се диагностицират от клиницистите. Университетско проучване установява, че един от трима студенти с положителен скрининг за РХ е от мъжки пол. Мъжете и момчетата са по-малко склонни да търсят лечение поради културната стигма, че тези нарушения засягат само жените.

Смята се, че анорексията има най-висока смъртност сред всички психиатрични заболявания [55]. Установено е, че 4% от анорексичните индивиди умират от усложнения в резултат от заболяването [16]. Тези данни са важни и заради тенденцията голям брой от хората с анорексия да не получават лечение – само една трета от индивидите, които се борят с анорексия нервоза в Съединените щати, получават лечение [28]. Висок е процентът на смъртност и при булимичните индивиди – 3.9% [16], като само 6% от пациентите с булимия, получават лечение [61].

Болезнотата от анорексия при момичетата в юношеска възраст в Америка и Западна Европа е 1% [33], а 10% от всички случаи с анорексия са юноши от мъжки пол. Данни за честотата на булимия нервоза сочат, че 2 – 3% от момичетата в юношеска възраст имат диагноза булимия; 5% от тях са имали и анорексия [34].

Разстройството при преяждане засяга повече от 3,5% от жените и 2% от мъжете в Съединените щати, което го прави най-честото нарушение на храненето в САЩ [29]. Малко се знае за него в педиатричната популация [39]. Клиничните проучвания върху възрастни пациенти с това разстройство предполагат неговото начало в късна юношеска възраст. Въпреки това, има подчертана променливост във възрастта на настъпването му и са разработени два модела на основата на критерия дали симптомите на разстройство на преяждане започват преди или след начало на спазване на диети [43]. Данните от проучвания също показват, че хората, които са съобщили за ранно начало на преяждане (в детството) достигат критериите на клинично разстройство в по-ранна възраст [1, 51] и имат повече психиатрични нарушения [51], отколкото хората с по-късен старт.

Субклинични разстройства на храненето (частични синдроми)

Термините „разстройства на храненето“ (“eating disorders”) и „нарушено хранене“ (“disordered eating”), което включва нездравословни поведения за контрол на теглото [14], се използват често взаимозаменяемо, но те не са синоними. Нездравословното хранително поведение, недостигащо до РХ, също се означава с различни термини: „частично РХ“, „субклинично РХ, СРХ“, „атипично РХ“, „нарушение на храненето, неklasифицирани другаде“ и т.н. Много автори предлагат обсъжданите категории да бъдат поставени върху континуум (eating disorder continuum) – от прекалена ангажираност с диети до пълни синдроми на РХ. Това ще помогне за по-лесното разбиране на

сходствата и различията между нарушенията и болестните разстройства и характерните за тях проблеми с когнитивните процеси и нагласите, самооценката и поведението. Съществуват емпирични доказателства за хипотезата за континуума, според които недиференцираните леки форми на нарушения на храненето, например неудовлетворението от собственото тегло и честите диети при тийнейджърките преминават в РХ при наличието на достатъчно рискови фактори [14]. Поради това децата в подрастваща възраст с частични синдроми на нарушено хранене трябва да се смятат в риск от развитие на РХ.

В литературата има дългогодишен дебат дали различията между субклиничните нарушения на храненето и разстройствата на храненето, отговарящи на всички диагностични критерии, са степенни (от нормално хранене до клинично разстройство; основно схващане в хипотезата за континуума) или те са категорийни (качествено различни) [17, 24, 49, 53, 54].

По дефиниция хората, страдащи от субклинични нарушения в храненето (СРХ), не отговарят на всички диагностични критерии за анорексия или булимия нервоза, но имат сериозни проблеми с храненето и проблеми с телесното тегло [13, 14]. Терминът „СРХ“ е използван от Kreipe et al., [35] за група изследвани лица, включени като контроли, в проучване на анорексия и булимия. При тях е бил установен висок бал за абнормни хранителни нагласи, без да имат диагноза за каквото и да е РХ. Yannakoulia et al., [62], определят СРХ като състояния на лека хранителна патология, изразяваща се главно в нарушени хранителни нагласи и поведения за контрол на теглото. Чести прояви на субклинични нарушения на храненето са интензивни диети; дисфункционално мислене; абнормни нагласи, свързани с храненето; депресия [21]; страх от напълняване; неудовлетворение от собственото тяло; нездравословни практики за контрол на теглото; obsесивно мислене за храна [62]. Липсва консенсус относно хетерогенната група на СРХП и в тази връзка би било полезно да се обособят подтипове, които да се опишат детайлно, заедно с препоръки за ранна терапевтична интервенция [14].

Подрастващата и ранната зряла възраст се смятат за **ключови периоди** за началото и прогресията на симптомите на СРХ [15, 60]. Тяхната честота сред подрастващи момичета се оценява на 44.0% [3]. Половината от тийнейджърките и 30% от тийнейджърите използват нездравословно поведение за контрол на теглото, като например прескачане на хранене, гладуване, пушене на цигари вместо хранене, повръщане и приемане на лаксативи. Това е съпроводено с интензивен страх от наддаване на тегло и реално нарушено телесно тегло; 25% от момичетата на колежанска възраст

използват преяждане и пречистване като метод за управление на теглото си [44].

Интересни са и данните за СРХ при спортуващи – 13,5% от спортистите имат субклинични до клинични хранителни разстройства; 42% от спортистите-момичета, които се състезават в естетични спортове, са показали нарушено поведение при хранене [56].

СРХ са от особена важност при малките деца, тъй като ранното откриване и превенцията са ключови за тяхното лечение. В ранна детска възраст симптомите често са трудни за разпознаване. Не е необходимо детето да се фокусира върху телесния си образ или теглото, за да се диагностицира РХ. Не трябва съща така детето да отговаря на всички критерии за дадено разстройство, за да се започне подходяща интервенция. Ранните предупредителни сигнали в тази възраст могат да включват: страх от стомашни болки; отвращение към вкусове или текстури; избухване; прекомерно движение; загриженост за формата на тялото [30].

Симптомите на развито РХ под 12-годишна възраст са:

- въздържане от хранене
- намаляване на хранителните порции
- отслабване
- липса на растеж
- изтъняване на косата
- забавяне на пубертета
- запек или проблеми с храносмилането
- скриване или съхраняване на храна
- промени в настроението
- фино окосмяване по тялото [50]

Ангажирането на специалистите и особено на общопрактикуващите лекари с навременното разпознаване на СРХ е от голяма важност, тъй като забавянето на терапевтичната интервенция води с голяма вероятност до прогресия на симптомите и по-лоша прогноза. Познаването на симптомите на РХ може да помогне и за въвеждането на по-ефективни програми за превенция на това нарушение.

Психологически характеристики на хранителното поведение в детска възраст и риск от субклинично разстройство в храненето

Интересно е да се проследи кои аспекти на храненето в хода на детското развитие могат да се превърнат в основа за проблемно хранене и възникване на симптоми на СРХ. В таблица 1 са изброени някои характеристики на развитието на детското хранене, за които считаме, че при неправилен подход на родителите при изграждане на хранителните навици, съществува повишен риск от СРХ, а впоследствие и от РХ.

Таблица 1. Психологически характеристики на хранителното поведение във възрастов аспект

Период на развитие	Характеристика	Източници
Кърмачета и малки деца (0 – 2 г.)	В рамките на този период се осъществяват значими хранителни промени, които носят висок риск от бъдещо затлъстяване и които не са добре проучени.	Birch et al., 1998
Ранно детство (2 – 7 г.)	Намаляване на апетита, в сравнение с времето до 2-годишна възраст; Предпазливост към непознати храни; Склонност да се имитират хранителните предпочитания на значимите други; Развитие на баланс на контрола на избора на храни (между собствения избор и родителския контрол). Големият родителски контрол не позволява развитие на самоконтрол и това се смята за рисков фактор за възникване на нарушения на храненето.	Birch et al., 1995 Birch et al., 2003
Средно детство (7 – 11 г.)	По-рядко хранене със семейството (риск от ядене на нездравословни храни) във връзка с фокуса върху игра, приятелства и нови дейности. Намаляване на физическата активност за сметка на гледане на телевизия и занимания с електронни устройства. Нараства рискът от затлъстяване. Хранителните нагласи и поведенията на момичетата се влияят от социокултурни послания, че слабо тяло е важно и то може да се постигне с диета. Около 60% от момичетата четат списания за жени като важен източник на информация за идеалната фигура, диетата, спортната форма и красотата.	Levine et al., 1994 Neumark-Sztainer et al., 2003[45] Neumark-Sztainer et al., 2003[46]
Юношество (12 – 18 г.)	Невроните стават по-реактивни на възбуждащите невротрансмитери; това засилва реакцията на стресиращи стимули. Юношите реагират с по-интензивни емоции, отколкото в детството. Търси се връзка между промените в невротрансмитерната активност и уязвимостта към РХ. Начало на снижаване на постиженията в училище, себевъзприятието и самооценката. Юношеството е периодът с най-голяма вероятност от нездравословни хранителни навици и избори на храна. През ранното юношество момичетата с по-напреднал пубертет са по-рискови за нарушения в храненето.	Larson et al., 1993; Videonet et al., 2003; Bowman et al., 2004; Eccles et al., 1993; Swarr et al., 1996;

Тревожността и нагласите по отношение на собственото тяло достоверно корелират с РХ.

В последните години проучвания потвърждават връзка между нарушенията на храненето и тревожността – 83% от индивидите с РХ имат и тревожно разстройство, като с най-голяма честота е социалната тревожност (Social anxiety disorder, SAD) [22]. 20% от лицата със социална тревожност имат и РХ [5]. Социалната тревожност е едно от най-честите разстройства в детска и юношеска възраст [32]. Обсъждат се обща уязвимост или общи рискови фактори за РХ и тревожни разстройства.

Съществуват разлики в психологическите характеристики на асимптомни лица, такива със СРХ и трети – с РХ. Стремешът към слабо тяло е различен за асимптоматични, субклинични и болни. Разочарование от собственото тяло разграничава СРХ от РХ [24].

Съществуват и данни, че ефектът на разочарованието от собственото тяло върху нарушенията на храненето е индиректен – медира се от самочувствието и от депресията [12].

Проблемни хранителни навици и хедонистични импулси

Друга възможност за по-ефективна диагностика и терапия на разстройствата на храненето е изследването на връзката им с нарушенията в регулацията на възнаграждаващите мозъчни системи. Н. R. Berthoud (2011) обръща внимание, че част от хората се хранят не само заради **метаболитната** потребност, а следвайки повишения **хедонистичен** импулс и очакването така да се почувстват по-добре, да намалят стреса [7]. Крайно проявление на това поведение е развитието на т.нар. **зависимост от храна**, сходна със зависимостта от алкохол и други вещества. Идеята за съществуването на зависимост от храна все повече се обсъжда, особено при разглеждането на случаите на компулсивно преяждане, които създават риск от развитие на СРХ и РХ. Този вид зависимост е свързана с интензивната сензорна стимулация от сладко, солено и мазно или с предпочитания към съвременните преработени храни, при които се разчита на технологичното им обогатяване за постигане на мотивираща стимулация. Последното е особено важно в процеса на формиране на хранителни предпочитания, което се осъществява в детството.

Важен е напредъкът, осъществен в идентифицирането на невронните кръгове, представящи метаболитните и хедонистичните импулси за хранене. Метаболитните сигнали, свързани с енергийните нива, модулират

когнитивните функции и тези на възнаграждаването, свързани с хранене, в кортико-лимбичните системи. Това са мозъчни процеси, протичащи отдолу-нагоре. Тяхна крайна цел е възстановяването на енергийния статус или неговото поддържане на оптимално равнище. Възможно е, обаче, когнитивните и емоционални процеси в мозъка да надделеят над хомеостатичната метаболитна регулация посредством активиране на нисходящи кръгове, които водят до небалансиран прием на храна (Фиг. 1). Н. R. Berthoud (2011) смята, че световната „епидемия“ от затлъстяване и нарастването на честотата на някои РХ се дължи на именно такава „победа“ на хедонистичните над метаболитните импулси в контрола на апетита.



Фиг. 1. Контрол на приема на храна (модифицирана по Н. R. Berthoud, 2011)

Berridge и сътр. [6] означават хедонистичните кръгове като механизми на харесването на определени храни. Тези кръгове свързват „горещи точки“ в лимбичните структури (nucleus accumbens, вентрален pallidum), посредством които се получава сензорно удоволствие, например както при употреба на опиоиди. Механизмите на желанието включват и по-големи мрежи с участието на nucleus accumbens, striatum, amygdala, които се простират отвъд хедонистичните кръгове и мезолимбичните допаминови системи.

Съществуват данни, че съвременните способи на приготвяне на храна активират споменатите механизми на харесване на храни и желание за храна, особено при чувствителни индивиди и увеличават риска от CPX [Berridge и сътр. 2010]

Заклучение

Нарушенията на хранителното поведение са сериозно предизвикателство за все повече хора – пациенти, лекари, психолози, родители. Тяхната честота нараства в световен мащаб и обхваща в голяма степен момичетата в

юношеската възраст, традиционно считани за най-рискови, но не отминава и децата под 12-годишна възраст и от двата пола, както и мъжете и жените в ранната зряла възраст.

Нарастващият брой научните изследвания върху този актуален проблем установи, че съществуват състояния, които не отговарят на всички диагностични критерии за РХ, но създават сериозни трудности с храненето и телесното тегло, и са свързани с редица психологически особености като абнормни хранителни нагласи, страхове и дисфункционално мислене, както и нездравословни практики за контрол на теглото. Обособяват се СРХ и споровете в литературата и практиката дали тези форми на лека патология са качествено различни от РХ или са само предхождаща ги степен в континуума на проблемното хранене продължават. Няма спор, обаче относно необходимостта от ранно разпознаване на СРХ и навременно започване на терапия, за да се предотвратят тежките последици, които съпътстват разгърнатите синдроми на РХ в детска, юношеска и ранна зряла възраст. Надежда за по-доброто справяне с нарушенията в хранителното поведение дава и разкриването на мозъчните механизми на т.нар. хедонистични импулси, получаващи подкрепа от съвременните хранителни технологии. Промените в навиците за хранене са с голяма значимост при децата.

Познаването на психологическите особености, оказващи влияние върху развитието на СРХ и РХ е необходимо както за навременната и точна диагностика, така и при планирането и осъществяването на терапевтични интервенции.

Литература

1. Abbott DW, de Zwaan M, Mussell MP, Raymond NC, Seims HC, Crow SJ, Crosby RD, Mitchell JE. Onset of binge eating and dieting in overweight women: Implications for etiology, associated features and treatment. *Journal of Psychosomatic Research*. 1998;44: 367–374
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM- V. (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association. 2013
3. Ackard DM, Fulkerson JA, Neumark-Sztainer D. Prevalence and utility of DSM-IV eating disorder diagnostic criteria among youth. *International Journal of Eating Disorders*. 2007 40: 1–9.
4. Ackard DM, Neumark-Sztainer D, Story M, Perry C. Overeating among adolescents: Prevalence and associations with weight-related characteristics and psychological health. *Pediatrics*. 2003;111:67-74.
5. Becker CB, DeViva JC, Zayfert C. Eating disorder symptoms among female anxiety disorder patients in clinical practice: the importance of anxiety comorbidity assessment. *J Anxiety Disord*. 2004;18(3):255-74.
6. Berridge KC, Ho CY, Richard JM, DiFeliceantonio AG. The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res*. 2010 Sep 2;1350:43-64.
7. Berthoud HR. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr Opin Neurobiol*. 2011 Dec;21(6):888-96.

8. Birch, LL, Fisher, JA Davison KK. Learning to overeat: maternal use of restrictive feeding practices promotes girls' eating in the absence of hunger. *Am J Clin Nutr.* 2003 Aug;78(2):215-20.
9. Birch LL, Fisher JA. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics.* 1998;101(suppl. 2):539-547.
10. Birch LL, Fisher JA. Appetite and eating behavior in children. *Pediatric Clinics of North America.* 1995 42: 931-953.
11. Bowman SA, Gortmaker SL, Ebbeling CB, Pereira MA, Ludwig DS. Effects of fast-food consumption on energy intake and diet quality among children in a national household survey. *Pediatrics.* 2004 Jan;113(1 Pt 1):112-8.
12. Brechan I, Kvaalem I. Relationship between body dissatisfaction and disordered eating: Mediating role of self-esteem and depression. *Eating behaviors.* 2014 17:49-58
13. Button EJ, Whitehouse A. Subclinical anorexia nervosa. *Psychol Med.* 1981 Aug;11(3):509-16.
14. Chamey-Weber C, Narring F, Michaud PA. Partial eating disorders among adolescents. *Journal of Adolescents health.* 2005 37:417-27.
15. Cotrufo, P., Barretta, V., Monteleone, P., & Maj, M. (1998). Full-syndrome, partial-syndrome and subclinical eating disorders: an epidemiological study of female students in Southern Italy. 1998 *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98(2), 112-115.
16. Crow SJ, Peterson CB, Swanson SA, Raymond NC, Specker S, Eckert ED, Mitchell JE. Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders. *Am J Psychiatry.* 2009 Dec;166(12):1342-6.
17. Dancyger IF, Garfinkel PE. The relationship of partial syndrome eating disorders to anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychol Med* 1995;25(5):1019-25.
18. Eccles JS, Midgley C, Wigfield A, Buchanan CM, Reuman D, Flanagan C, Iver DM. Development during adolescence. The impact of stage-environment fit on young adolescents' experiences in schools and in families. *Am Psychol.* 1993 Feb;48(2):90-101.
19. Eisenberg D, Nicklett EJ, Roeder K, Kirz NE. Eating disorder Symptoms among college students: prevalence, persistence, correlates, and treatment-seeking. *J. Am. Coll. Heal.* 2011 <http://dx.doi.org/10.1080/07448481.2010.546461>.
20. Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment. *Behav Res Ther.* 2003 May;41(5):509-28.
21. Franko D, Omori M. Subclinical eating disorders in adolescent women: a test of the continuity hypothesis and its psychological correlates. *Journal of Adolescence.* 1999 22(3): 389-396
22. Godart NT, Flament MF, Lecrubier Y, Jeammet P. Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: co-morbidity and chronology of appearance. *Eur Psychiatry.* 2000 Feb;15(1):38-45.
23. Golden NH, Katzman DK, Kreipe RE, Stevens SL, Sawyer SM, Rees J, Nicholls D, Rome ES. Eating disorders in adolescents: Position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health.* 2003;33:496-503.
24. Hawkins LLM, On the continuum of eating disorders: DISSERTATION. Simon Fraser University: 2007.
25. Hausman A. Hedonistic Rationality: the Duality of Food Consumption", in NA - Advances in Consumer Research Volume 32, eds. Geeta Menon and Akshay R. Rao, Duluth, MN: Association for Consumer Research, 2011. 404-405.
26. Hebebrand J, Bulik CM. Critical appraisal of the provisional DSM-5 criteria for anorexia nervosa and an alter native proposal. *Int J Eat Disord.* 2011;44 (8): 665-678
27. Herpertz-Dahlmann, B. Adolescent eating disorders: definitions, symptomatology, epidemiology and comorbidity. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 2009. 18(1): 31-47.
28. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2003 Dec;34(4):383-96.
29. <https://www.psychom.net/eating-disorders/binge-eating>.

30. <https://www.mirror-mirror.org/child.htm>
31. Jacobi C, Fittig E, Bryson S, Wilfley D, Kraemer H, Barr Taylor C. Who is really at risk? Identifying risk factors for subthreshold and full syndrome eating disorders in a high-risk sample. *Psychol Med*. 2011 Sep; 41(9): 1939–1949.
32. Kashdan, TB, Herbert J. Social Anxiety Disorder in Childhood and Adolescence: Current Status and Future Directions. *Clinical Child and Family Psychology Review*. 2001, 4(1): 37-61
33. Katzman DK. Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature. *Int J Eat Disord*. 2005;37 (Suppl):52-9
34. Klump KL, Miller KB, Keel PK, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychol Med*. 2001 May;31(4):737-40.
35. Kreipe R, Strauss J, Hodjman C, Ryan R. Menstrual Cycle Abnormalities and Subclinical Eating Disorders: A Preliminary report. *Psychosomatic medicine*.1989 51: 81-86.
36. Larson R, Ham M. Stress and "storm and stress" in early adolescence: The relationship of negative events with dysphoric affect. *Developmental Psychology*. 1993 29(1): 130–140.
37. Levine MP, Smolak L, Hayden H. The relation of sociocultural factors to eating attitudes and behaviours among middle school girls. *Journal of Early Adolescence*, 1994, 14 (4): 471-490.
38. Makino M, Tsuboi K, Dennerstein L. Prevalence of Eating Disorders: A Comparison of Western and Non-Western Countries. *MedGenMed*. 2004 6(3): 49. PMID: 15520673
39. Marcus M, Kalarchian MA. Binge Eating in Children and Adolescents. 2003 www.interscience.wiley.com. DOI: 10.1002/eat.10205
40. Massaldjieva RI, Bakova D, Semerdjieva M, Tilov B, Raikova E, Torniova B. The hidden picture: Unhealthy eating attitudes and behaviours in a non-clinical population from Bulgaria. IN: CBU International conference proceedings, Prague, March 23-25, 2016, 693-699
41. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: Results from the National Comorbidity Study-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Oct; 49(10): 980–989.
42. Micali N, De Stavola B, Ploubidis G, Simonoff E, Treasure J, Field A. Adolescent eating disorder behaviours and cognitions: gender-specific effects of child, maternal and family risk factors. *Br J Psychiatry*. 2015 Oct; 207(4): 320–327.
43. Mussell, M.P., Mitchell, J.E., Weller, C.L., Raymond, N.C., Crow, S.J., & Crosby, R.D. Onset of binge eating, dieting, obesity, and mood disorders among subjects seeking treatment for binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*. 1995 17: 395–401
44. Neumark-Sztainer D. "I'm, like, SO fat!" Helping your teen make healthy choices about eating and exercise in a weight-obsessed world. Guilford Press,2005
45. Neumark-Sztainer D, Hannan PJ, Story M, Croll J, Perry C. Family meal patterns: associations with sociodemographic characteristics and improved dietary intake among adolescents. *J Am Diet Assoc*. 2003 Mar;103(3):317-22.
46. Neumark-Sztainer D, Wall M, Perry C, Story M. Correlates of fruit and vegetable intake among adolescents. Findings from Project EAT. *Prev Med*. 2003 Sep;37(3):198-208.
47. Neumark-Sztainer D, Hannan PJ. Weight-related behaviors among adolescent girls and boys: Results from a national survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*.2000;154:569-577.
48. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1728-1732.
49. Scarano G, Kalodner-Martin CR. A Description of the Continuum of Eating Disorders: Implications for Intervention and Research *Journal of counselling and development*. 1994, 72 (4): 356-361
50. Smith, K., 2019 <https://www.psycom.net/eating-disorders-in-children>
51. Spurrell, E.B., Wilfley, D.E., Tanofsky, M.B., & Brownell, K.D. Age of onset for binge eating: Are there different pathways to binge eating? *International Journal of Eating Disorders*. 1997 21: 55–65.

52. Stice E, Hayward C, Cameron RP, Killen JD, Taylor CB. Body-image and eating disturbances predict on-set of depression among female adolescents: A longitudinal study. *J Abnorm Psychol.* 2000;109:438-444.
53. Striegel-Moore R H, Bulik C M. Risk factors for eating disorders. *American Psychologist.* 2007 62(3), 181. DOI:10.1037/0003-066X.62.3.18
54. Striegel-Moore RH, Silberstein L. A prospective study of disordered eating among college students. *Int J Eat Disord* 1989;8:499–509.
55. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* 1995 Jul;152(7):1073-4.
56. Sundgot-Borgen J, Torstveit MK. Prevalence of eating disorders in elite athletes is higher than in the general population. *Clin J Sport Med.* 2004 Jan;14(1):25-32.
57. Swanson, S.A., Crow, S.J., Le Grange, D., Swendsen, J., Merikangas, K.R. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011 68 (7): 714–723.
58. Swarr A E, Richards M H. Longitudinal effects of adolescent girls' pubertal development, perceptions of pubertal timing, and parental relations on eating problems. *Developmental Psychology.* 199632(4): 636–646.
59. Videon TM, Manning CK. Influences on adolescent eating patterns: the importance of family meals. *J Adolesc Health.* 2003 May;32(5):365-73.
60. Whitehouse, A. M., Cooper, P. J., Vize, C. V., Hill, C., & Vogel, L. Prevalence of eating disorders in three Cambridge general practices: hidden and conspicuous morbidity. *Br J Gen Pract.* 1992 42(355): 57-60.
61. www.nimh.nih.gov/health/publications/eating-disorders-new-trifold/index.shtml.
62. Yannakoulia, M., Matalas, A. L., Yiannakouris, N., Papoutsakis, C., Passos, M., & Klimis-Zacas, D. Disordered eating attitudes: an emerging health problem among Mediterranean adolescents. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity.* 2004 9(2): 126-133.

Хранителните разстройства в детска възраст и юношеска възраст – етиология, превенция и поведение

Васил Котетаров

Хранителните разстройства се характеризират с постоянно нарушение на храненето и хранителното поведение, което води до промяна в консумацията или абсорбцията на храна и значително нарушава физическото здраве, развитието, когнитивното или психосоциалното функциониране. Смята се, че 25 до 45% от всички деца в ранна възраст имат проблеми с храненето. Хранителни разстройства се срещат при 1 до 5% от хоспитализираните деца и при 4 до 14% случаите в амбулаторната практика.

Табл. 1. Класификация на основните хранителни разстройства според DSM-5 [1]

Разстройство на отбягване или ограничаване приема на храна
Пика
Разстройство от руминация
Анорексия нервоза (АН)
Булимия нервоза
Разстройство от преяждане
Атипична анорексия нервоза – критериите за АН са покрити, с изключение на значителна загуба на тегло
Булимия нервоза с ниска честота или с ограничена продължителност
Разстройство на преяждане с ниска честота или с ограничена продължителност
Разстройство на почистване – целта е повлияване на теглото или формата на тялото, без преяждане
Синдром на нощното хранене – Повтарящи се епизоди на нощно хранене, след събуждане от сън или след вечерното хранене

Характеристика на някои хранителни разстройства в детска възраст

Разстройство на избягване или ограничаване приема на храна

Основна характеристика е избягване или ограничаване приема на храна. Последиците от ограничаване приема на храна могат да бъдат значителна

загуба на тегло и значително недохранване, което да доведе до необходимост от парентерално хранене и значимо нарушаване на функционирането.

Според причината за избягване на храненето могат да се разграничат няколко **субтипове** на разстройство на избягване или ограничаване приема на храна:

1. Хранително разстройство от регулация на състоянието
2. Хранително разстройство от връзката родител-дете
3. Липса на интерес към храна (инфантилна анорексия)
4. Избягване поради физичните характеристики на храната
5. Посттравматично хранително разстройство
6. Хранително разстройство свързано със съпътстващо заболяване

Първите 4 разстройства са подредени според възрастта на поява. Разстройства 5 и 6 могат да се появят по всяко време.

Хранително разстройство от регулация на състоянието

При това разстройство кърмачетата трудно регулират състоянието на сън и бодърстване. Някои са твърде раздразнителни и плачат прекомерно, а други са твърде сънливи и не могат да останат будни достатъчно дълго. Поведението се определя от преобладаващото състояние на кърмачето. При сънливо кърмаче се предприема докосване, гъделичкане, масаж, говорене, отвиване от пелените, смяна на памперс, избърсване на лицето с мокра кърпа, изкърпване, затъмняване на стаята, поставяне на кърмачето на гърдата, потупване по лицето, смяна на позицията за кърмене. Не се препоръчва използването на залъгалки. При раздразнително кърмаче се препоръчва тиха стая, повиване, носене на кърмачето в „кенгуру“, люлеене в стол или на ръце. Подходящи мерки при този тип разстройство са пускане на музика (бял шум), ароматна баня, масаж, разходка.

Хранително разстройство от връзката родител-дете

Това хранително разстройство е резултат от разстройство на привързаността. Характеризира с липса на обвързване между майката и кърмачето. Детето не показва подходяща за възрастта социална реакция – например липса на насрещна усмивка, липса на вокална реципрочност, не се протяга или не прегръща при вземане на ръце.

Причините за хранително разстройство от връзката родител-дете могат да включват психиатрично разстройство на майката – депресия, шизофрения, злоупотреба с наркотици или алкохол или силен психосоциален стрес. Взаимодействията между майката и детето се характеризират с липса на удоволствие от двете страни. Майката е незаинтересована, хаотична и не

разбира сигналите на детето. Основното поведение при това разстройство трябва да е насочено към премахване на предизвикващите го причини.

Липса на интерес към храна (инфантилна анорексия)

Характеризира се с намален апетит и липса на интерес към храненето. Започва, когато детето се учи да ходи и да говори и се извършва преход към хранене с лъжица и самостоятелно хранене. Децата са активни, игриви и изглежда, че се интересуват от всичко друго, освен от храна. Те не искат да сядат на стол за хранене, отказват да отворят устата си, за да бъдат хранени и хвърлят приборите и храната. Родителите стават все по-тревожни и често прибегват до разсейване, примамване и подкупване. Някои са толкова отчаяни, че стигат до насилствено хранене на децата си.

Разстройството може да бъде причинено от наличието на конфликт родител-дете по време на храненето, което най-често корелира с теглото на детето. По-високи нива на психофизиологична възбуда, опозиционно поведение, пристъпи от ярост (tantrums) и висока тревожност на детето също могат да доведат до инфантилна анорексия. Други възможни причини включват по-малко осъзнаване на глада от страна на детето, нередовни хранения, нарушения на привързаността и копиране на хранителното поведение на родителите, контрол, тревожност, депресивност на родителя [2, 3, 4, 5, 6].

Водещо в терапевтичното поведение при инфантилна анорексия е обучение на родителите за причините на разстройството, както и регулиране на тяхната тревожност и промяна в поведението им. Те трябва да бъдат обучавани да регулират на ритъма на глад и ситост – хранене точно през 3 – 4 часа. Препоръчва се обсъждане на хранителното поведение на детето, но не и на приетото количество храна. Храната трябва да бъде разпределена на малки порции, без насилване на детето да се храни повече. Препоръчителна е честа смяна на храните – през няколко хапки, и премахване на разсейващи фактори- игри, телевизия, музика. Инцидентно могат да бъдат предлагани „специални храни“ – десерти, бонбони. Храната не трябва да се използва като награда или наказание. Детето трябва да стои на масата докато всички се нахранят. Продължителността на храненето не бива да надвишава 20 – 30 мин и детето не трябва да играе с храната. Родителите се обучават да прилагат така наречения „Time-out“ – лишаване от внимание при неподходящо поведение.

Избягване поради физичните характеристики на храната:

Това разстройство се появява при въвеждането на разнообразното хранене. Отказът от храна е свързан с вкуса, консистенцията, температура или

миризмата на храната. Нежеланите реакции на детето варират от гримасничене до изплюване на храна и избърсване на езика и устата, стискане на устата и зъбите и повръщане. След първоначална нежелана реакция, децата обикновено отказват да продължат да приемат тази храна. Освен това са склонни да обобщават и отказват храни с подобен цвят, външен вид или мирис. В краен етап могат да се ограничат до хранене само с малък набор от храни [7, 8, 9].

Етиологично това разстройство е свързано с вкусовата чувствителност към киселата субстанция пропилтиоурацил и с количеството на вкусовите луковици. Т. нар. супердегустатори (supertasters) са около 25% от населението. За тях храната има по-силен вкус. Това се дължи на рецепторите за кисел вкус – TAS2R и на количеството на вкусовите луковици. Еволюционно този рецептор е възникнал за предпазване от токсини. TAS2R рецептора е отговорен за киселия вкус на растения, които синтезират глюкозинолати (сяросъдържащи съединения). Те се метаболизират до молекули, съдържащи тиоурея, която има анти-тиреоидно действие. Чувствителността към глюкозинолати определя и предпочитания вид храна. Супердегустаторите избягват приема на определени храни: кръстоцветни растения (зеле, карфиол, брюкселско зеле, алабаш, репички, ряпа, хрян), кафе, зелен чай, соя, гъби, минерална вода, анасон, кориандър, хинин в газирана напитка, алкохол и цигари [10].

Препоръчва се избягване на насилията върху детето да приема нежеланата храна, защото децата още повече се противопоставят. Необходимо е комбиниране с друга храна и постепенно увеличаване на количеството на избягваната храна. Прилага се метода „Моделиране“ – родителите се хранят, без да предлагат на детето избягваната храна и го изчакват само да поиска от нея. Родителите трябва да бъдат емоционално неутрални към поведението на детето към избягвания тип храна. Този подход е ефективен до 5-годишна възраст. Възможно е също децата да участват в игри „на ужим“ – хранене на куклата или на въображаеми герои.

Посттравматично хранително разстройство:

Началото на отказа от храна често е доста внезапно и следва травматични преживявания, свързани с орофаринкса или стомашно-чревния тракт: тежка обструкция, задушаване, повръщане, поставяне на захранваща или ендотрахеална тръба или принудително хранене. В зависимост от начина на хранене на детето и свързаното травматично събитие се проявява частичен или пълен отказ от храна, отказ да поглъща твърда храна или отказ да пие от бутилка. Децата често са лесно раздразнителни, с пристъпи от ярост (tantrums) и са упорити. Родителите често са много тревожни, което се предава на децата [11].

Най-важното в терапевтичното поведение при посттравматичното хранително разстройство е консултирането на родителите. Препоръчва се хранене от бутилка, храненето задължително да бъде на стол за хранене и през точно определени интервали 3 – 4 часа. Провежда се десенситизация чрез малки количества храна. Необходима е позитивна подкрепа чрез играчки или видео и окуражаване на самостоятелното хранене. Препоръчват се също игри на „ужким“ и регулиране на двигателното поведение както при инфантилната анорексия.

Хранително разстройство, свързано със съпътстващо заболяване:

Органичните причини се комбинират с психологични. Най-честата причина е гастроезофагеален рефлукс в резултат на заболявания на храносмилателния тракт.

Необходимо е провеждане на медикаментозно и евентуално хирургично лечение, както и повлияване на психологичните механизми на хранителното разстройство. Принципите са същите като при по-горе описаните разстройства.

Пика

Това разстройство се характеризира с поглъщане на нехранителни субстанции. Диагностицира се след навършване на 2 годишна възраст. Може да има сериозни органични последици като илеус, перфорация, инфекции, отравяне. Пика се описва при деца с тежки проблеми в нервно-психическото развитие. Развива се по-често, когато децата са сами и не получават емоционална стимулация – използват пиката за утешаване. Често се комбинира с други хранителни разстройства, екскориации (разчесване на кожата) и трихотиломания, при която космите биват поглъщани [12].

При пика е препоръчително прочистване на жилището от дребни предмети, смяна на обстановката и консултиране на родителите. Тъй като пиката е действие, водещо до позитивно кондициониране, е необходимо противодействие чрез аверзивни стимули – сок от лимон, кърпа със студена вода по ръцете, електрошок (с историческо значение). Важна е устната хигиена, отвлечение на вниманието на децата и замяната с хранителни субстанции [13].

Разстройство от руминация

Руминацията е регургитация на стомашно съдържимо, което бива отново съдвкано и поглъщано или изплювано. Регургитацията е умишлено

предизвикана чрез стягане на коремната стена, извиване назад, притискане на корема, стимулиране на повръщането с пръст, цяла ръка или език. Руминация е описвана при деца с тежки разстройства на нервно-психическото развитие. Децата руминират по-често, когато са сами, когато не получават емоционална стимулация, или използват руминацията за утешаване. С течение на времето децата овладяват руминацията и регургитират толкова храна, колкото мога да сдъвчат. В такъв случай разстройството може да бъде познато по лицевите движения или по лошия дъх.

Препоръчва се диафрагмено дишане при здрави деца и възрастни. Консултирането на родителите е важна част от оздравителния процес. Тъй като руминациите са действие водещо до позитивно кондициониране е необходимо противодействие чрез аверзивни стимули и приложение на останалите мерки, описани при пика. Препоръчва се още смяна на обстановката. При нужда може да се проведе хирургично лечение или медикаментозно лечение с миорелаксанти като баклофен [14].

Клинични критерии за някои чести разстройства в храненето в юношеска възраст

1. Клинични критерии за анорексия нервоза

- Ограничаване на калорийния прием, водещо до значително по-ниско за възрастта тегло.
- Страх от напълняване, дори и при тегло под нормата.
- Нарушена себеоценка за телесното тегло или формата на тялото.
- Продължителност > 3 месеца.

Различават се 2 типа анорексия нервоза:

- Рестриктивен тип – загубата на тегло се постига с диета, гладуване или физически упражнения.
- Тип на преяждане – очистване – редуващи се епизоди на преяждане и последващо очистване чрез повръщане, лаксативи, диуретици, клизми.

2. Клинични критерии за булимия нервоза:

- Преяждане характеризиращо се с прием на голямо количество храна в рамките на 2 часа или загуба на контрол върху храненето.
- Компенсаторно очистващо или ограничаващо калорийния прием поведение.
- Продължителност > 3 месеца.
- Честота на преяждането > 1 път седмично, съчетано с компенсаторно поведение.

- Себеоценката не е повлияна прекалено от телесното тегло.
- 3. Клинични критерии за разстройство от преяждане:**
 - Преяждане характеризиращо се с прием на голямо количество храна в рамките на 2 часа и загуба на контрол върху храненето (чувство, че не може да спре да се храни или да контролира какво и колко приема)
 - Преяждането още се характеризира с:
 - Много бърз прием на храна
 - Храненето продължава до чувство за дискомфорт
 - Храната е в голям обем
 - Хранене сам поради „неудобство“ от другите
 - Отвращение от себе си и вина
 - Продължителност > 3 месеца
 - Честота > 1 път седмично

Етиология и патогенеза на разстройства в храненето в юношеска възраст

Хранителните разстройства се резултат на взаимодействието на три вида фактори:

- **Предразполагащи фактори** (уязвимост) (представете си наръч сухи дърва)
- **Преципитиращи събития**, особено тези настъпили по време на уязвимите „прозорци“ в развитието (аналогия с кибритената клечка, която запалва пожара)
- **Поддържащи фактори** – продължително действащи социални, психологически и биомедицински, фактори (аналогично на вятъра, кислород и липсата на дъжд, които поддържат пожара).

Протективните фактори имат противоположен ефект на посочените по-горе три групи фактори. Те не винаги са противоположностите на рисковите фактори, а включват и променливи, които не лежат на континуума на рисковите фактори. Защитните фактори действат по различни начини: чрез директно намаляване на разстройството, чрез предотвратяване на първоначалното възникване на рисков фактор, чрез взаимодействие с рисков фактор за прекъсване на вредните му ефекти и чрез прекъсване на веригата, през която действа рисковия фактор. Превенцията на хранителните разстройства зависи от точното идентифициране и активно изграждане на защитни фактори в рамките на отделните индивиди, семействата, училищата, общностите и културата.

Табл. 2. Видове фактори в патогенезата на хранителните разстройства

Предразполагащи фактори:	Фамилна анамнеза за хранителни разстройства, разстройства на настроението, тревожни разстройства, обесивно-компулсивно разстройство. Личностови черти – перфекционизъм, самодисциплина, самокритичност, ниска самооценка Интереси – спорт, при който се изисква слаба фигура – балет, гимнастика, борба, бодибилдинг Семейство – спорна роля – взаимна критика и обвинения Травма – физическа, емоционална и сексуална злоупотреба Медии – промотиране на слабата фигура Хомосексуална ориентация при мъже (при жените е протективен фактор) [15, 16]
Преципитиращи фактори:	При 95% от случаите е започване на диета и последвалите одобрителни забележки. При 5% е непреднамерена загуба на тегло – болест, катастрофа. Отвращение от менструацията и от бързо променящото се тяло, тъга по детството Травматични събития – в училище, конкуренция с връстниците, любовни разочарования, болен родител, развод. Повечето от пациентите могат да си спомнят точно мястото, деня и часа на повратната точка – критика или добронамерена забележка.
Поддържащи фактори:	Първоначалното социално одобрение затвърждава чувството за самоконтрол, което води до допълнителна загуба на тегло. След значителна загуба на тегло опитите за хранене предизвикват неприятни симптоми като подуване и болки в корема, задръжка на течности, което потвърждава, че нормалното хранене е невъзможно. Хранителното разстройство като модератор на разстроени семейни взаимоотношения. Булимията представлява опит за самолечение на фрустрацията и колебанията на настроението. Булимията представлява провален опит за рестрикции при анорексия. [17, 18]
Протективни фактори – вътрешни	Генетични [19] Положителна оценка за собственото тяло [20] Осъзнаване и отговор на сигналите за глад и ситост [21] Спортване на непрофесионално ниво и на тип спорт, който не изисква слаба фигура, напр. йога [22] Конституционално слаба фигура [23] Високо самочувствие [24] Самосъстрадание – осъзнаване и приемане на болезнени преживявания [25] Регулация на емоциите [26] Автономия – преследване на собствени цели, без влияние от другите [27] Приемане от по-висша сила – любящ и одобряващ Бог [28] Упорство (само при момичета) [29]
Протективни фактори – външни	Позитивни семейни взаимоотношения и чувство за свързаност [30] Семейни вечери [31] Медии – обучение за негативното влияние на „идеала за тяло“ [32] Конфронтиране с „идеала за тяло“ – чрез вербални, писмени и поведенчески упражнения [33] Приемане на собственото тяло от другите [34] Феминистки движения – противопоставяне на нормите за слаба женска фигура [35]

Диференциална диагноза на хранителните разстройства

Включват се следните видове психиатрични нарушения:

- Реактивно разстройство на привързаността.
- Умствена изостаналост.
- Разстройства от аутистичния спектър.
- Разстройства от шизофрения спектър.
- Обсесивно-компулсивно разстройство.
- Специфична фобия, социална фобия и други тревожни разстройства.
- Голямо депресивно разстройство.
- Привидно разстройство.
- Опозиционен отказ от храна – целта е контрол върху родителите.
- Злоупотреба с наркотици.

Заклучение

Хранителните разстройства се чести и важни за индивидуалното детско развитие. Отделните нозологични единици имат специфична възраст на проява. Познаването на хранителните разстройства, тяхната патогенеза и препоръчителното терапевтично поведение е от особена важност за правилното физическо и нервно-психическо развитие.

Библиография

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5 5th ed. Textrev. Washington, DC: American Psychiatric Association
2. Ammaniti M, Lucarelli L, Cimino S, D'Olimpio F, Chatoor I. Maternal psychopathology and child risk factors in infantile anorexia. *Int J Eat Disord*. 2010;43(3):233–240.
3. Chatoor I, Ganiban J, Hirsch R, Borman-Spurrell E, Mrazek DA. Maternal characteristics and toddler temperament in infantile anorexia. *J AmAcadChildAdolesc Psychiatry*. 2000;39(6):743–751.
4. Chatoor I, Hirsch R, Persinger M. Facilitating internal regulation of eating: a treatment model for infantile anorexia. *Inf Young Children*. 1997;9:12–22.
5. Lucarelli L, Cimino S, Zavaroni D, Ammaniti M. Infantile post-traumatic feeding disorder and infantile anorexia: a clinical evaluation on maternal and child psychopathological risk factors. *Infant Ment Health J*. 2010;32(Suppl):7.
6. Lucarelli L, Speranza AM. The relationship between maternal attachment/psychopathology and the severity of infantile anorexia. *Infant Ment Health J*. 2014;35(Suppl):106.
7. Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:41–62.
8. Cooke LJ, Haworth CM, Wardle J. Genetic and environmental influences on children's food neophobia. *Am J Clin Nutr*. 2007 Aug;86(2):428-33.
9. Shim JE1, Kim J, Mathai RA; STRONG Kids Research Team Associations of infant feeding practices and picky eating behaviors of preschool children. *J AmDietAssoc*. 2011 Sep;111(9):1363-8.

10. Padiglia A1, Zonza A, Atzori E, Chillotti C, Calò C, Tepper BJ, Barbarossa IT Sensitivity to 6-n-propylthiouracil is associated with gustin (carbonic anhydrase VI) gene polymorphism, salivary zinc, and body mass index in humans. *Am J Clin Nutr*. 2010 Sep;92(3):539-45.
11. Chatoor I, Ganiban J, Harrison J, Hirsch R. Observation of feeding in the diagnosis of posttraumatic feeding disorder of infancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(5):595-602.
12. Miao D, Young SL, Golden CD A meta-analysis of pica and micronutrient status. *Am J Hum Biol*. 2015 Jan-Feb; 27(1):84-93.
13. Matson JL, Hattier MA, Belva B, Matson MLPica in persons with developmental disabilities: approaches to treatment. *Res Dev Disabil*. 2013 Sep;34(9):2564-71.
14. Chial HJ, Camilleri M, Williams DE, Litzinger K, Perrault J. Rumination syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment, and prognosis. *Pediatrics*. 2003;111(1):158-162.
15. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P: Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;55:305.
16. Fichter MM, Quadflieg N, Hedlund S: Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2006;39:87.
17. Culbert KM, Racine SE, Klump KL. Research review: what we have learned about the causes of eating disorders – a synthesis of sociocultural, psychological, and biological research. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(11):1141-1164.
18. Fairburn CG, Doll HA, Welch SL, Hay PJ, Davies BA, O'Connor ME. Risk factors for binge eating disorder: a community-based, case-control study. *Arch General Psychiatry*. 1998;55(5):425-432.
19. Gervasini, G., Gordillo, I., Garcia-Herraz, A., Flores, I., Jimenez, M., Monge, M., & Carrillo, J. A. Polymorphisms in serotonergic genes and psychopathological traits in eating disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012; 32: 426-428.
20. Gustafsson, S. A., Edlund, B., Kjellin, L., & Norring, C. Risk and protective factors for disturbed eating in adolescent girls – Aspects of perfectionism and attitudes to eating and weight. *European Eating Disorders Review*. 2009; 17: 380-389.
21. Bacon, L., Stern, J. S., Van Loan, M. D., & Keim, N. Size acceptance and intuitive eating improve health for obese, female chronic dieters. *Journal of the American Dietetic Association*. 2005;105:929-936.
22. Smolak, L., Murnen, S. K., & Ruble, A. E. Female athletes and eating problems: A meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*. 2000;27: 371-380.
23. Westerberg-Jacobson, J., Ghaderi, A., & Edlund, B. A longitudinal study of motives for wishing to be thinner and weight-control practices in 7- to 18-year-old Swedish girls. *European Eating Disorders Review*. 2012;20:294-302.
24. Nicholls, D. E., & Viner, R. M. Childhood risk factors for lifetime anorexia nervosa by age 30 years in a national birth cohort. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2009;48:791-799.
25. Kelly, A. C., Carter, J. C., & Borairi, S. Are improvements in shame and self-compassion early in eating disorders treatment associated with better patient outcomes? *International Journal of Eating Disorders*. 2014;47: 54-64.
26. Marcus, M. D., & Levine, M. Use of dialectical behavior therapy in the eating disorders. In T. D. Brewerton (Ed.), *Clinical handbook of eating disorders: An integrated approach*. New York: Marcel Dekker, Inc. 2004. pp. 473-488.
27. Pelletier, L. G., & Dion, S. C. An examination of general and specific motivational mechanisms for the relations between body dissatisfaction and eating behaviors. *Journal of Social and Clinical Psychology*. 2007;26: 303-333.
28. Homan, K. J., & Boyatzis, C. J. The protective role of attachment to God against eating disorder risk factors: Concurrent and prospective evidence. *Eating Disorders: The Journal of Treatment and Prevention*. 2010;18: 239-258.

29. Martin, G. C., Wertheim, E. H., Prior, M., Smart, D., Sanson, A., & Oberklaid, F. A longitudinal study of the role of childhood temperament in the later development of eating concerns. *International Journal of Eating Disorders*. 2000;27: 150–162.
30. Fonseca, H., Ireland, M., & Resnick, M. D. Familial correlates of extreme weight control behaviors among adolescents. *International Journal of Eating Disorders*. 2002;32: 441–448.
31. Neumark-Sztainer, D., Eisenberg, M. E., Fulkerson, J. A., Story, M., & Larson, N. I. Family meals and disordered eating in adolescents: Longitudinal findings from Project EAT. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2008;162: 17–22.
32. Smolak, L. Body image development in children. In T. F. Cash & L. Smolak (Eds.), *Body image: A handbook of science, practice, and prevention* New York: Guilford Press. 2nd ed. 2011. pp. 67–75.
33. Stice, E., Shaw, H., & Marti, C. N. A meta-analytic review of eating disorder prevention programs: Encouraging findings. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2007;3: 207–231.
34. Augustus-Horvath, C. L., & Tylka, T. L. The acceptance model of intuitive eating: A comparison of women in emerging adulthood, early adulthood, and middle adulthood. *Journal of Counseling Psychology*. 2011;58: 110–125.
35. Murnen, S., & Smolak, L. Are feminist women protected from body image problems? A meta-analytic review of relevant research. *SexRoles*. 2009;60: 186–197.

Хранене и храносмилателен тракт – грешки, болести и диети

Иван Янков

Храносмилателните нарушения представляват смущения във функцията на гастроинтестиналния тракт (ГИТ), проявяващи се с коремна болка, повръщане, запек или диария. Наличието на храносмилателни нарушения не винаги е проява на заболяване. Както болестите, така и функционални смущения могат да се изявят по подобен начин. Тъй като оплакванията често са повод за тревога у родителите, задължително е на първо място да се изключи органично заболяване, изявяващо се с разстройство във функцията на ГИТ.

Връзката между храненето и симптомите от страна на ГИТ е важна и многопосочна:

- Грешки в количеството или вида на храната могат да предизвикат оплаквания от страна на ГИТ.
- Заболявания на ГИТ могат да бъдат провокирани или предизвикани от някои храни.
- Диетата има важна роля при лечението на заболяванията на ГИТ.

Грешки в храненето в кърмаческа и ранна детска възраст

При естествено хранене

При **естествено храненето** кърмачета най-честите грешки в кърменето са недохранването, прехранването и неправилна техника на кърмене.

Недохранването на кърменото дете се дължи на прием на по-малко от необходимото количество кърма за деня. Резултатът от недохранването на детето е хипотрофия, а в тежки случаи – и изоставане на растежа. Причините за това могат да бъдат различни. При първо дете и неопитни родители често кърмачето не поема нужното количество мляко, тъй като се държи по-малко от необходимото време на гърдата. Обичайното необходимо време за сукане на здравото кърмаче е 15 – 20 мин. Ако детето е определяно като „спокойно“ или „сънливо“ от родителите, поставянето му спящо на гърдата не води до активно сучене. Състоянието се уточнява чрез провеждане на т. нар. „пробно кърмене“ и определяне на общото количество изсукана кърма за деня. За преодоляване на недохранването е необходимо детето да се събужда по време на кърменето

с нежни тактилни стимули – пощипване на меката част на ушната мида, поглаждане на бузките и нослето (1, 2, 3).

При хранене на детето „на поискване“ (ad libidum) е възможно детето да не изсуква достатъчно храна, тъй като честото хранене води до прием на малко кърма. Детето често привиква да приема на често малки порции кърма, тъй като скоро ще бъде кърмено отново. Обемът на дневния прием на майчиното мляко в този случай би могъл да бъде по-малък от нужния на детето. Често тези деца се събуждат нощем от глад и търсят кърмене. Пробното кърмене е подходящ начин за определяне дневния прием на кърма. За преодоляване на състоянието е нужно да се проследява обемът на приеманата кърма (1, 3). СЗО допуска хранене, като не се ограничава броя и продължителността на кърмене (2, 3).

Прехранването е по-често допусканата грешка при кърмените деца. При него децата получават по-голямо от нужното количество кърма. Резултатът от прехранването е наддаването на тегло повече от средното за възрастта и затлъстяване със всички последващи усложнения. Това е особено изразено при деца, хранени с квасено и адаптирано мляко (4). Причините за прехранването са различни – страхът на родителите „детето да не остане гладно“ води до по-продължително кърмене от необходимото или използването на хранене от шиша с изцедена кърма. По тази причина се препоръчва единствено хранене от гърда, без помощни устройства (5, 6, 7).

Известно е, че „кърменето успокоява“ и поради това гърдата се използва за залъгалка. Погрешно схващане е, че „колкото повече кърмения има за деня, толкова по-здравео е кърмачето“. Не се отчита, че претоварването на храносмилателната система с кърма води до функционална диария, коремна болка, регургитации и повръщане. Схващането, че „по-пълното дете е по-здравео“, води до продължително кърмене, като е удължено както всяко хранене, така и сумарната продължителност на кърменията за денонощието (5, 7).

Често допълнителните кърмения са през нощта. Прехранването на детето би могло да доведе до усложнения, които биват ранни (рахит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, рецидивиращо повръщане, чести отити и аспирации на храна) и късни (затлъстяване в следващите периоди на детството, метаболитен синдром, артериална хипертония и други заболявания в по-късна възраст) (1, 5, 7).

Неправилните техники на кърмене са резултат най-често на липсата на опит от страна на майката или неправилни схващания. Списъкът на грешките е многоброен, но най-честите са (3):

- оставянето на кърмачето да спи на гърдата през нощта, за да може майката да почива. Това крие сериозен риск от аспирация или задушаване от притискане и смърт на бебето;
- при неправилно държане на кърмачето по време на сучене е възможно заедно с млякото то да поглъща въздух, което да доведе до задавяне и аспирация на кърма;
- недостатъчно плътното обхващане на зърното на гърдата вследствие на некоригирана къса юздичка на езика води до поглъщане на големи количества въздух по време на хранене и по-чести последващи регургитации;
- лошият тоалет на гърдата преди кърмене създава предпоставка за внасяне с храната на патогенни микроорганизми и инфекция на храносмилателната система;
- предлагането на двете гърди по време на едно хранене при липса на хипогалактия.

При изкуствено хранените деца

Грешките, допускани при изкуствено хранените деца са подобни на тези, които получават кърма (недохранване, прехранване, неправилни техники на хранене с биберон), но освен тях има и специфични грешки. Самото изкуствено хранене на здраво дете при добра лактация от страна на майката е грешка. Това лишава иначе здравото кърмаче от ценни за него клетъчни и имунологични съставки на майчиното мляко, пре- и пробиотици, които липсват в адаптираните млека. Немаловажно е лишаването на детето от контакта с майката по време на кърменето, което би могло да се отрази на неговото нервно-психическо развитие (1, 8, 9, 10). Характерните единствено за хранените с адаптирано мляко грешки са:

- технически грешки в приготвянето на млякото – използване на по-голямо количество вода, използването на хипоосмоларна и дори дестилирана вода или такава с по-висока или по-ниска от телесната температура, използване на биберони с неподходящ за възрастта широчина на отвора, засмукване на въздух или пяна от бутилката за хранене и др.;

- приготвяне на адаптираното мляко много преди предлагането му на кърмачето. Това създава риск от контаминация на млякото с патогенни микроорганизми;
- предлагане на адаптирано мляко, което е неподходящо за възрастта на детето;
- използване на неподходящо за състоянието на детето адаптирано мляко, например, безлактозно такова при дете с алергия към млечния протеин, или хипоалергенна формула при гастроезофагеален рефлукс и др.

При захранване

На фона на съвременното информационно изобилие **грешките при захранването** са редки, но все още налични. Най-чести грешки са заместването на млечното хранене преди 17-та седмица или след 24-та седмица. Срещат се и количествени нарушения. Предлагането на стари зеленчукови пюрета и сокове на малките кърмачета крие риск от метхемоглобинемия. Намазването на биберона с мед (като „успокоител“ на бебето) крие риск от отравяне със спори на *C. Tetani* или *C. Botulinum* или алергизация към полени. Риск от алергии крие и ранното включване на някои храни – на глутен преди 6-мес. в. и на citrusови плодове и шоколад преди 2–3 год. възраст (22, 23). Предлагането на ядки преди 3-годишна възраст носи риск от аспирация на чуждо тяло в дихателните пътища. Храненето само с пасирана храна след 10-месечна възраст не позволява създаването на рефлекс за дъвкане, оформяне и преглъщане на хапката. Детето привиква единствено да пие храната, което води до риск от изявата на храносмилателни нарушения. Неуспешните опити за включване в диетата на „екзотични“ за нашата кухня храни води до риск от гладуване или храносмилателни нарушения – напр. предлагането на зърнени каши или храни от амарант (*Amaranthus* spp.), чия (*Salvia hispanica*) или авокадо в дома, но не и в детската градина може да доведе до отказ от хранене с последващи нарушения във функцията на ГИТ – гастропатия, рефлукс или диария. Това е причината да се препоръчва хранене, съобразено с традициите и кухнята на региона, от където произхождат родителите (1, 11, 12).

Заболявания на ГИТ и хранене

Киселинозависимите заболявания (гастроезофагеалният рефлукс, гастропатията и язвената болест) често се изявяват с регургитации, повръщане, плач по време и скоро след хранене, нощна болка и хиперсаливация. Диагнозата е лабораторна и инструментална. Степента на изява на храносмилателните нарушения обичайно корелира с активността на заболяването. Диетичните мерки подпомагат основното лечение, като видът и начинът на обработка на храната трябва минимално стимулират стомашната секреция. Диетата се основа на т. нар. „механично, химично и термично щадене на стомаха“. От менюто се изключват горещите, студените, сладките, солените, мазните, пикантни и грубите (с много целулоза и фибри) храни. Нужно е храната да се поднася термично обработена чрез варене или задушаване. Необходимо е да се избягва претоварването на стомаха с по-голям от необходимия обем храна. За целта детето се храни по-често през деня, с по-малки порции. При гастроезофагеален рефлукс допълнително се намалява обемът на предлаганите течности (13, 14).

Лактазната недостатъчност е дефицит на ензима лактаза, разположен в четковидния край на ентероцита, който хидролизира лактозата до глюкоза и галактоза. Лактазният дефицит бива първичен (генетичен, много рядък) и вторичен (много чест, особено след ротавирусен гастроентерит). Изявява се с подуване на корема, увеличено образуване на газове в корема, повръщане и водниста експлозивна кисела диария. Диетичните мерки имат за цел да профилират развитието на вторичен лактазен дефицит по време на остра диария чрез прием на адаптирано мляко с намалена лактоза. Ако все пак се развие хронична диария вследствие лактазен дефицит, то тогава лактозата се елиминира изцяло, за да се прекъсне патогенетичния процес. Това се постига с изключване от храната на млякото и лактоза-съдържащите храни и медикаменти. При вторичната хиполактазия елиминацията на храните трае няколко седмици до месеци – до възстановяване активността на лактазата (14, 15).

Глутеновата непоносимост (целиакия) е имуно-медирано системно заболяване, предизвикано от глутена или свързаните с него проламини у генетично предразположени индивиди. Тя се характеризира с наличието на разнообразни комбинации от глутен-свързани интестинални и екстра интестинални клинични симптоми, специфични за целиакията антитела, HLA DQ2/HLA DQ8 – хаплотипи хистологични данни за ентеропатия (класификация на Marsh – Oberhuber). Специфичните за целиакията антитела включват автоантитела срещу тъканната трансглутаминаза (tTG2),

включително и ендомизиумни (ЕМА), и такива срещу диамидираниглутаминови пептиди (DGP). Заболяването се наблюдава единствено при деца, консумиращи глютен. За поставянето на диагнозата е необходимо доказването на двата диагностични критерия – генетична предразположеност и наличие на специфични антитела. Хистологичното доказване на ентеропатията се налага единствено при деца, при които данните за предходните критерии са неинформативни или непълни. Безглутеновата диета е единствената за момента терапевтична възможност. Спазването ѝ трябва напълно да изключи глютен от диетата за цял живот. С цел избягване на контаминацията на безглутеновите храни с глютен е препоръчително кухненското пространство в дома да се раздели на глютеново и безглутеново. Немаловажен аспект представлява и правилното обучение на пациента и родителите (13, 14, 15, 16, 17).

Муковисцидозата (кистична фиброза) е автозомно-рецесивно заболяване, което може да засегне респираторната, гастроинтестиналната и репродуктивната системи в организма. Характеризира се с нарушен транспорт на хлорните йони през епителиалните клетъчни мембрани. Води до дехидратация и увеличен вискозитет на секретите на екзокринните жлези, което предизвиква белодробните, гастроинтестиналните, хепаталните и панкреасните симптоми на заболяването. Доказването на диагнозата става с установяване на увеличената екскреция на хлоридите в потта ($> 60 \text{ mmol/l}$), намаление или липса на трипсин, химотрипсин и/или фекалната панкреатична еластаза-1 в изпражненията, увеличена фекалната екскреция на мазнини или доказване мутация в гена CFTR. Често се открива и хипоалбуминемия и ниски серумни нивата на мастноразтворими витамини и на имунореактивния трипсин. Диетата на децата с муковисцидоза се отличава принципно от тази при останалите болести. При кърмачета се търси висока енергийна плътност – поне 1 kcal/ml (за сравнение недиегичните адаптираните млека имат плътност около $0,65 - 0,70 \text{ kcal/ml}$). Доставка на енергия трябва да осигури нормален растеж и развитие, като за целта се препоръчва приемът на пържени храни, сладки газирани напитки и мазни меса. Доставка на мазнини може да се подобри и с добавяне на МСТ-олио към диетата. При нужда може да се добавя сол в храната, според натриевата загуба. Не е необходима допълнителна добавка на калций. Ниското серумно ниво на желязото се коригира след овладяване на подлежащото възпаление. Необходима е и ежедневна доставка на мастноразтворими витамини от групата ADEK (18, 19).

Алергията към хранителните протеини е патологична нетоксична имунологична реакция към един или няколко хранителни протеина. Тя протича като IgE-медирана, не-Ig E-медирана и със смесен патофизиологичен механизъм. Най-честите хранителни алергени са фракции на казеина (α 1-, α 2- β -, κ -казеин), суроватъчни белтъци (α -лакталбумин, β -лактоглобулин). Възможни са кръстосана реакция с други хранителни протеини – соев, от ядки, телешко или пилешко месо, риба или други протеини, особено при не-IgE-медирана алергия. Изявата може да бъде както от страна на храносмилателната система (еозинофилнезофагит, еозинофилен гастроентерит, алергичен проктоколит), така и екстраинтестинални (анафилаксия, астма, уртикария, алергичен ринит, атопичен дерматит, тромбоцитопения). Клиничните проявите могат да бъдат както храносмилателни нарушения – коремна болка, повръщане, засядане на храна, болка при преглъщане на храната, диария и кървене, така и от дихателната система – бронхоспазъм, от сърдечно-съдовата – спадане на кръвното налягане, сърдечни ритъмни разстройства, от кожата и лигавиците – оток (20, 21, 22). Диагнозата е предимно клинична. Важни са анамнезата и общия медицински преглед за изключване на други заболявания. Токсичните реакции и хранителната непоносимост могат да имитират алергия към хранителните протеини. Най-голяма доказателствена стойност при хранителна алергия имат провокационно-елиминационни проби, но те по правило отнемат много време. Алтернатива може да бъде определянето на специфични Ig E и кожните prick-тестове. Тяхната чувствителност и специфичност обаче не е висока – специфичните IgE тестове имат чувствителност 87% и специфичност 48%, а кожните prick-тестове – чувствителност 88% и специфичност 68%. Резултатите от тях се интерпретират в контекста на клиничната картина. Отрицателните проби не изключват алергия към хранителните протеини (14, 15, 22).

Лечението при хранителна алергия е единствено елиминацията на съответния хранителен протеин от диетата. За малките кърмачета това най-често е някой от протеините на кравето мляко. Елиминацията става с хранене с адаптирано мляко с екстензивен хидролизат. За кърмачета с бавен тип алергична реакция диетата продължава не по-малко от 6 месеца (може и до 9 – 12 месеца), а за тези с бърз тип реакция – 12 – 18 месеца. Диета с аминокиселинна формула се прилага при деца с алергия и към екстензивния хидролизат или с анафилактични реакции, тежка ентеропатия и нарушаване на растежа. При естественохранените деца алергенът се елиминира и от диетата на майката (22). Не се препоръчва заместването на адаптираното мляко с частични хидролизати или с мляко от друг бозайник (коза, овца, камила и др.)

или с адаптирано мляко на базата на соев протеин или други растителни „млека“.

Захранването при хранителна алергия следва следните принципи (22):

- Пюретата и кашите не трябва да съдържат мляко при деца с алергия към млечния протеин.
- Не се въвежда телешко месо в менюто.
- Забавеното въвеждане на други потенциални алергени няма доказан профилактичен ефект.
- Захранване на деца с висок риск от алергия на ГИТ е както при останалите кърмачета – не преди 17 седмица.
- Добавянето на пробиотици няма доказан ефект върху алергията.

Връщането на алергена в диетата става по емпирично установени правила. Липсват препоръки за най-подходящ момент за това. Към момента се приема за обосновано това да стане не по-рано от 3 месеца от началото на диетата при нисък титър на специфични Ig E и лека алергична реакция, или след 12-месечна диета при висок титър на специфични Ig E и тежка алергична реакция. При положителна провокационна проба диетата продължава нови 12 месеца, а при отрицателна провокационна проба съответния хранителен протеин може да се въведе обратно в храната (20, 21, 22).

Възпалителните чревни заболявания (ВЧЗ) нарастват значително по честота в последните 40 години. Броят на децата в САЩ с ВЧЗ се е удвоил за последните 10 г. За България към момента липсват данни. Улцерозният колит се представя с хронична коремна болка, тенезми и кървава диария и засяга по правило единствено дебелото черво. Болестта на Crohn може да засегне целия ГИТ и се представя клинично с отслабване на тегло, хронична коремна болка, хроничен фебрилитет, екстраинтестинално и перианално засягане. Диагнозата на ВЧЗ се поставя чрез анализа на резултатите от клиничния преглед, серологичните тестова (ANA, pANCA, ASCA, anti-OmpC), ендоскопските и хистологични изследвания (14, 15).

Видът на диетата и на добавките към храната и приготвянето им се променят при ремисиите и обостряния. Обучението е ключов елемент от хранителната терапия. Малки порции, но предлагани често могат да се толерират по-добре от големи порции. Малки количества изотонични течни орални добавки са препоръчителни. В случаите на малабсорбция на мазнини може да се добавят храни, обогатени с МСТ-олио. Те са полезни заради калорийния внос и като носител на мастно-разтворими витамини.

Не е ясно дали диетични фактори могат да причинят обостряне на заболяването, но със сигурност могат да го влошат. Всички пациенти с ВЧЗ не

понасят определени храни (хранителен интолеранс), но тези храни варират при отделните пациенти.

Диетата при ВЧЗ се отличава и според активността на заболяването (14, 15):

По време на пристъп – Ако диетата, която е приемана преди пристъпа, не може да бъде продължена, се препоръчва специална високо-калорийна течна диета (с около 500 ккал дневно повече от обичайно приеманите). Пациентите с тежка диария трябва да се оводняват адекватно на дневните загуби. Избягват се сокове (особено цитрусови), газирани напитки, силно кафе и чай. Елиминират се млякото, млечните продукти, месото и бобовите храни.

След пристъп – Промяната в диетата се извършва стъпка по стъпка:

1. Започва се с въвеждане на лесносмилаеми храни, богати на въглехидрати.

2. Ако тези храни се толерират добре, следващата стъпка са: бял хляб, пасирани и бланширани плодове, разредени плодови сокове, варени меки зеленчуци (моркови, спанак), сготвено и пасирано нетлъсто месо със сос без мазнина, ориз, картофено пюре без мазнина, паста, овесена каша с обезмаслено мляко или обезмаслена извара. Препоръчва се 5-кратен прием на храна.

3. Добавят се мазнини и обезмаслени до 1,5% млечни продукти, месо без тлъстини, немазна риба, тестени продукти без мазнина, варени плодове и добре-толерирани зеленчуци (напр. карфиол, целина, тиквички, млад алабаш).

През този период трябва да се избягват сурови продукти, включително маруля и плодове, които не са термично обработени. Ако пациентите толерират разширението на диетата, може да се опита с „лека пълноценна диета“ (3, 4).

Функционални нарушения на ГИТ и хранене

Функционалните нарушения на храносмилателната система често се изявяват с хранителни смущения. Статистически те заемат от $\frac{2}{3}$ до $\frac{3}{4}$ от всички оплаквания от страна на ГИТ при деца с коремна болка. Представяват и най-честата причина за посещение при лекар в световен мащаб. Въпреки, че са доброкачествени, не влошават здравето на децата и имат добра прогноза, те представляват непрестанен повод за притеснение у родителите. Честите посещения при лекар поради продължителността на оплакванията и тревожността на родителите и децата консумират много време, средства и ресурси на всяка система на здравеопазване по света (14, 15, 23).

Най-честото функционално нарушение в кърмаческа възраст са **коликите**. Те са характерни за кърмачетата до 4-месечна възраст.

Представяват необяснимо периодично неспокойствие и плач на бебето. Счита се, че те не са индикатор за здравословен проблем. Обикновено започват около 3-седмична възраст, като най-чести и силни са към 6-седмична възраст, след което постепенно намаляват и изчезват към 3-4-месечна възраст. Честотата на коликите е еднаква при кърмените и хранените с адаптирано мляко. Причината за коликите не е напълно изяснена (23).

Добрата информираност за доброкачествения и преходен характер на това състояние е важна, за да се намали тревогата у родителите. Неколкократното прекъсването на кърменето, за да се отдели поетият въздух чрез оригване, намалява интензивността на оплакванията (23).

Диетични мерки са насочени към избягване на прехранването на детето. Прегръдката и люлеенето често го успокояват. Масажът на корема спомага за отделянето на газовете и намаляване на интензитета и продължителността на периодите на плач. Използването на биберон понякога също е от полза. Могат да бъдат прилагани капки с повърхностно-активни вещества като симетикон и други, но ефектът е несигурен (23).

При по-големите деца най-честото функционално нарушение е **синдромът на раздразнения колон**. Това е състояние, което протича с хронична коремна болка, нарушение в обичайния дебелочревен пасаж и чувство за подуване на корема. Оплакванията често се облекчават от дефекация и освобождаване на газове. Често са свързани и с промяна в честотата на дефекация и в консистенцията на изпражненията. Липсват анатомични, метаболитни, възпалителни или неопластични причини, които да обяснят оплакванията на детето. Няма универсално специфично лечение, но симптомите често могат да бъдат повлияни успешно чрез определена диета, спазмолитици и промени в начина на живот. Най-успешна обикновено е комбинацията от всички тези подходи (23).

Диетичните мерки целят избягване на преяждане и спазване на петкратния прием на храна. За намаляване на газообразуването се препоръчва преустановяване приема на газирани напитки, ограничаване консумацията на зеле и бобови култури – леща, зрял боб и други. Добавяне на богати на влакнини хранители продукти улеснява нормалната чревна кинетика (23).

Заклучение

Хранителните нарушения при деца налагат прецизна клинична, а често и лабораторна диагностика за разграничаване на органично от функционално нарушение. Единствено този подход позволява своевременно лечение на евентуално заболяване. Диетичните мерки са спомагателен, но важен компонент на лечението. Те могат да ускорят оздравителния процес. Много често са необходими и за осигуряване на комфорт на пациента и вдъхване увереност на неговите родители в благоприятния краен изход.

Книгопис

1. Шмилев Т, Янков И. Най-честите грешки, допускани при храненето на кърмачето и малкото дете. МедИнфо, 2006, 1 (VI): 1-3.
2. WHO. Complementary feeding in Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. WHO, Geneva, 2009; 23-28.
3. WHP. Management of breast conditions and other breast-feeding difficulties in Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. WHO, Geneva, 2009; 65-76.
4. Hopkins D, Steer CD, Northstone K et al. Effects on childhood body habitus of feeding large volumes of cow or formula milk compared with breast feeding in the latter part of infancy. Am J Clin Nutr. 2015; 102(5): 1096–1103
5. Baughcum AE, Burklow KA, Deeks CM et al. Maternal feeding practices and childhood obesity: A focus group study of low-income mothers. ArchPediatrAdolescMed. 1998; 152(10), 1010–1014.
6. WHO. Management and support of infant feeding in maternity facilities in Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. WHO, Geneva, 2009; 29-35.
7. Lindsay AC, Le Q, Greaney ML. Infant feeding beliefs, attitudes, knowledge and practices of Chinese immigrant mothers: An integrative review of the literature. Int J EnvironResPublic Health. 2017; 15(1):21.
8. ESPGHAN Committee on Nutrition; Agostoni C, Braegger C, Decsi T et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J PediatrGastroenterolNutr. 2009; 49(1): 112-25.
9. WHO. The importance of infant and young child feeding and recommended practices in Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. WHO, Geneva, 2009; 3-8.
10. Appleton J, Russell CG, Rachel Laws R et al. Infant formula feeding practices associated with rapid weight gain: A systematic review. MaternChildNutr. 2018; 14(3): e12602.
11. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C et al. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J PediatrGastroenterolNutr. 2017; 64(1): 119-132.
12. Smithers LG, Golley RK, Mittinty MN, et al. Dietary patterns at 6, 15 and 24 months of age are associated with IQ at 8 years of age. Eur J Epidemiol 2012;27:525–35.
13. Ковачева Ю. Целиакия. В: Генов Е, Бобев Д (ред.). Педиатрия. МИ Арсо, София, 1998, стр. 284 – 90.
14. Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux. Pediatric gastrointestinal and liver disease 4-th ed. 2011, Elsevier, Philadelphia, стр. 232–47.
15. Dohil R, Hassal E. Gastritis, gastropathy and ulcer disease. Pediatric gastrointestinal and liver disease 4-th ed. 2011, Elsevier, Philadelphia, стр. 277–92

16. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J PediatrGastroenterolNutr.* 2012; 54(1): 136-60.
17. Tessmer KA. Gluten-free for a healthy life: nutritional advice and recipes for those suffering from celiac disease and other gluten-related disorders. TheCareerPress, FranklinLakes, 2003; pp. 193
18. Atlas AB, Rosh JR. Cystic fibrosis and congenital abnormalities of pancreas. *Pediatric gastrointestinal and liver disease* 4-th ed. 2011, Elsevier, Philadelphia, стр.890–9041
19. Turck D, et al., ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis, *ClinNutr.* 2016; 35(3): 557-77.
20. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J AllergyClinImmunol*, 2004;113(5):832–6.
21. Markowitz JE, Liacouras CA. Allergic and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatric gastrointestinal and liver disease* 4-th ed. 2011, Elsevier, Philadelphia, стр. 396–404.
22. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014 Aug;69(8):1008-25.
23. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Child/Adolescent. Gastroenterology* 2016;150:1456–1468.

Скрининг за диагностика и лечение на деца с нарушение в растежа – подход и насоки

Нарцис Калева-Ходжева

През последните години се наблюдава значителен ръст в откриването, навременното диагностициране и лечението на много заболявания в детската възраст в България. Голям успех е постигнат в областта на онкологията, кардиологията, интензивното лечение и др. При много от публикуваните досега световни здравни проекти с приоритет се разглеждат животозастрашаващите заболявания и такива, водещи до тежка инвалидизация. Естественят ход на развитие на системите за здравеопазване не обхваща заболявания, чиито ход на развитие и симптоматика или не са животозастрашаващи, или които се възприемат от семействата на засегнатите деца като състояние, което „то“ ще „израсте“ – изоставане в растежа, затлъстяване, нарушения в пубертета и др.

Като педиатри ние не трябва да забравяме, че нарушенията на растежа често се дължат на сериозни здравни проблеми, като недиагностицирани навреме вродени органни дефекти, чревна малабсорбция, генетични и костни нарушения – има изобилие от доказателства в тази област.

Растежът е не само добър показател за детското здраве, но и ограничен във времето процес, който завършва в края на пубертета. Затова забавянето при поставяне на диагнозата и лечението на отклоненията в растежа може да има необратими последици.

Специалистите, които всеки ден се сблъскват с такива проблеми в своята работа са педиатрите-ендокринолози. През последните години, особено след 2010 г., значително нарасна достъпът до съвременни диагностични инструменти и възможностите за лечение на нарушения на в растежа.

Целта на тази публикация е по-широк кръг от педиатри и общопрактикуващи лекари да разпознават отклоненията в растежа, диагностичните и терапевтичните възможности, достъпни само в детската възраст (1).

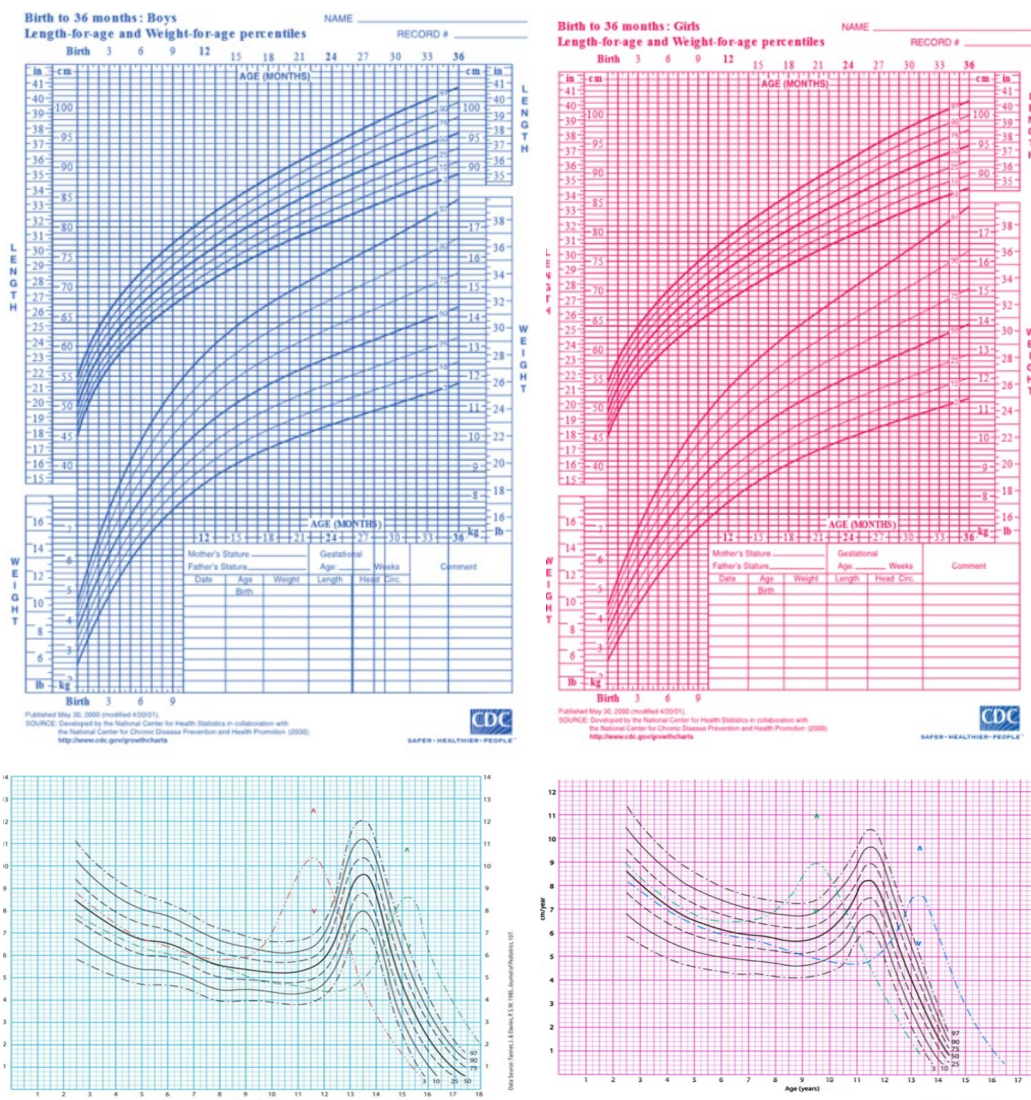
Нормален растеж

Нормалният растеж започва още в ембрионалния период и завършва в края на пубертета. Могат да се разграничат 5 основни фази на растежа съобразно растежната скорост:

1. Бурен растеж на ембриона и фетуса.
2. Относително забавяне на растежа след раждането.
3. Постоянна скорост на растеж в детството.
4. Забавен растеж в предпубертетната възраст
5. Пубертетен скок в растежа.

Интраутеринният растеж се регулира от редица вътрешни и външни за организма на фетуса фактори. Най-важният собствен хормон, определящ интраутеринния растеж е инсулинът. Отделяните други хормони – растежен хормон от феталната хипофиза и тироксин от феталната тиреоидея, имат несравнимо по-малка роля за този етап от растежа в сравнение с постнаталните периоди. Други фетални фактори, участващи в стимулацията на растежа са феталните инсулино-подобен растежен фактор (Insulin-like Growth factor IGF) I и II, свързващ протеин на инсулино-подобния растежен фактор (Insulin-like Growth factor-Binding Protein, IGF-BP) 3, епидермалният растежен фактор (РФ), фибробластният РФ, нервният РФ и лептинът, продуциран от адипоцитите. Хормонални фактори от страна на майката са IGF I и плацентарният растежен хормон. Редица не-хормонални и не-генетични майчини и утеро-плацентарни фактори с предимно увреждащ ефект имат отношение към размерите на плода интраутеринно и при раждането. В зависимост от това дали са засегнати и теглото и ръста или само ръста различаваме, съответно малки за гестационната възраст новородени (small for gestational age, SGA) и новородени с интраутеринно изоставане в растежа (intrauterine growth retardation, IUGR).

За **нисък ръст** говорим, когато той е с повече от **2,0 SD** (стандартни отклонения) под средната норма за възрастта. Субнормална е скоростта на растеж когато тя е под 3-тия персентил на графиката или от 5-годишна възраст до началото на пубертета растежната скорост е под 4 см на година. Приема се, че с нормални варианти за нисък ръст са деца с ръст над – **2 SDS** и растежна скорост над **0 SDS** за съответната възраст като SDS равно на 0, което отговаря на 50-тия персентил. В тези случаи детето се оставя под наблюдение и ако IGF-1 и IGF-BP-3 са в референтни стойности се изключва сериозна патология на хипоталамо-хипофизарната система и се следят темпът на растеж и развитие. За точното проследяване на абсолютния ръст и на растежната скорост са създадени удобни графики и таблици. (2)



Фиг. 1. Стандартни таблици за ръст и за растежна скорост при момчета и момичета

Изчисляването на индекса на стандартно отклонение става по формулата: $SDS \text{ /ръст/} = (AG - XG) : SD$ (Актуален ръст минус среден ръст за съответната възраст пол, разделен на стандартното отклонение от таблицата).

- Нормален ръст = $X \pm 2SD$ или $SDS = \pm 2$
- Нисък ръст $SDS = \text{под } -2$
- Висок ръст $SDS = \text{над } +2$.

Изчисляването на таргетния ръст става по формулите:

- Ръст майка (cm) + ръст баща (cm) + 13 (момчета) / 2
- Ръст майка (cm) + ръст баща (cm) - 13 (момичета) / 2

Класификация на ниския ръст

Класификацията на ниския ръст по ESPE е следната (2):

1. Варианти на норма

- Идиопатичен фамилен
- конституционално изоставане в растежа и пубертета (КИРПР)

2. Първичен нисък ръст

- Малки за гестационната си възраст деца (SGA)
- Фетален алкохолен синдром
- Нефамилен нисък ръст с или без късен пубертет
- Синдромен нисък ръст – при синдроми на Turner, Down, Noonan, Prader-Willi, Silver-Russell и др.
- Скелетни дисплазии
- Първични костни заболявания

3. Вторичен нисък ръст

- Белтъчно-енергийно недохранване (БЕН)
- Ендокринни заболявания
- Хронично бъбречно увреждане (ХБУ)
- Ятрогенно обусловен – лечение с кортикостероиди, лъчетерапия и др.
- Хронични сърдечни, белодробни и др. заболявания
- Заболявания на калциев и фосфорна обмяна (различни форми на рахит) и други метаболитни заболявания (напр. мукополизахаридози)
- Психосоциален

Клинична характеристика на най-честите ендокринни заболявания, характеризиращи се и с нисък ръст

1. Дефицит на растежен хормон: пропорционално изоставане на ръст, типичен фенотип, мултихормонална хипофизарна недостатъчност, липса на пубертетно развитие или изолиран дефицит на растежен хормон.

2. Хипотиреозидизъм: диспропорционален нисък ръст с къси крайници, изоставане в нервно-психическото развитие (НПР), изоставаща костна възраст, микседем, завишен серумен тиреостимулиращ хормон (TSH), намален свободен тироксин (fT4) при много по-честия периферен дефицит на тиреоидни хормони.

3. Ранен пубертет: ускорени растеж и костна възраст с ранно затваряне на епифизарните фуги, преустановяване на растежа на височина и нисък окончателен ръст, ранно пубертетно развитие.

4. Хиперкортицизъм – по-често ятрогенен; блокиран растеж, специфично затлъстяване, *facies lunata*, активни пурпурни стрии, повишен серумен кортизол.

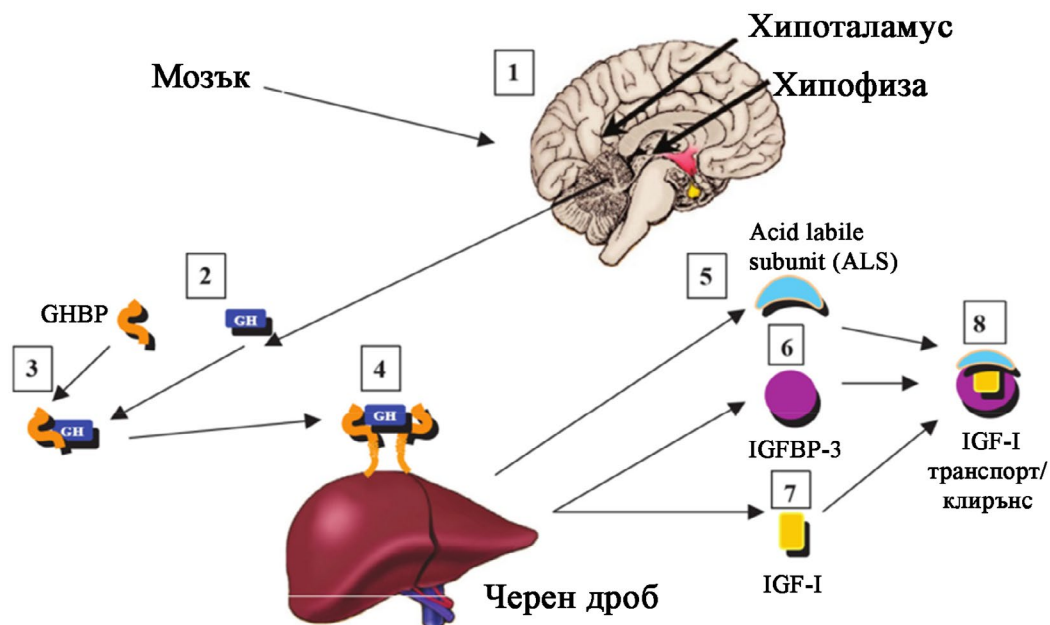
5. Захарен диабет първи тип (DM-1): при постоянно нарушен въглехидратен метаболизъм и лош терапевтичен контрол се развива с-м на Mauriac.

Растежен хормон – физиология на регулацията и механизъм на действие

Растежният хормон (Growth Hormone, GH) е основният ендокринен регулатор на постнаталния линейарен растеж (3). Той е едноверижен полипептиден хормон, който се секретира от соматотрофните клетки на предния дял на хипофизната жлеза и се регулира от два хипоталамични пептида: **GH-releasing hormone (GH-RH)** е стимулиращ, а **соматостатин** е инхибиращ за синтезата и освобождаването на растежния хормон. Тези два пептида се регулират от централни невротрансмитери. Растежният хормон се секретира по епизодичен или пулсативен тип, рефлектиращ взаимодействието между GHRH и соматостатин, и остава в циркулацията около 20 мин. Секрецията на GH е повлияна от широк спектър на влияния от околната среда, генетични и физиологични фактори (4). Увеличаващи секрецията му фактори са: физически натоварвания, дълбок сън, стрес, хипогликемия, алфа-адренотоници, полови хормони, а намаляващи я са затлъстяване, хипергликемия, хипотиреоидизъм, повишени глюкокортикостероиди (ГКС), бета-адренотоници, психологически натиск и др. Голяма част от тези фактори не въздействат върху растежния хормон директно, а върху хипоталамичните фактори, регулиращи секрецията му – GHRH и соматостатина. Други хормонални влияния върху растежа имат непептидните хормони тироксин, андрогени, естроген, ГКС (2).

IGF-I и IGF-II са пептиди, които медиат много от биологичните действия на GH. Те имат близка структура с проинсулина и имат слаб инсулиноподобен метаболитен ефект. IGF-I е продукт на свързването на GH с рецептора му в черния дроб и други органи. Основен преносител на IGF-I е IGFBP-3. Когато IGFBP-3 е свързан с молекула IGF-I, той може да се асоциира с друг GH-зависим гликопротеин, известен като acid-labile subunit (ALS) и да

оформи комплекс. Циркулиращите нива на IGF-I и IGFBP-3 зависят от секрецията на растежен хормон. IGF-I може да бъде повлиян и от редица патологични състояния, както и от неадекватно хранене. IGFBP-3 удължава полуживота на IGF, транспортира го до таргетните клетки и модулира свързването му със съответните рецептори в таргетните тъкани като растежната пластина в края на дългите кости (3).



Фиг. 2. Механизъм на стимулация и секреция на растежен хормон и неговото периферно действие (3). Съкращения: GH – растежен хормон; GHBP – свързващ протеин на растежния хормон; IGF – инсулиноподобен растежен фактор; IGGBP – свързващ протеин на инсулиноподобния растежен фактор

Причини за дефицит на растежен хормон

- А. Дефицит на РХ – в 80 – 90% от случаите е свързан и с дефицит на GHRH
1. Изолиран дефицит на РХ (идиопатичен или генетичен)
 2. Мултиплен хипоталамичен или хипофизарен хормонален дефицит (MPHD):
 - идиопатичен или генетичен
 - седалищно раждане или друг вид родов травматизъм
 - свързан с дефекти по „срединната линия“
 - интракраниални тумори, инфекции, инфилтративни или хеморагични причини
 - ирадиация на ЦНС, травми на ЦНС

- Б. Преходен дефицит на РХ – психо-социален нанизъм
- В. Нарушения в рецепторния ефект на РХ, образуването на IGF и рецепторния и пострецепторния ефект на IGF
- Г. Структурно абнормен РХ

Хипопитуитаризъм

Отнася се за хетерогенна група заболявания и се дължи на мултиплени или частични нарушения в секрецията на предните и/или задни хипофизарни хормони, в резултат на:

1. Вродени дефекти в развитието на хипофизарните клетки или хипоталамичната структура и функция.
2. Придобити заболявания на хипоталамо-хипофизарната система; инфундибулни лезии с последващо нарушение в контрола на хипоталамуса върху хипофизата.

Вродени генетични причини за хипопитуитаризъм. Общи симптоми, насочващи към генетични причини за хипопитуитаризъм са ранно начало на изоставането в растежа, обременена фамилна анамнеза и евентуален консангвинитет. Изоставането в растежа е с повече от 3 SD, екстремно нисък е GH, включително и при тест с GHRH, много ниски нива и на IGF I и IGF-BP-3. Най-често се касае за вродени генни дефекти в транскрипционни фактори, унаследени доминантно или рецесивно – HESX-1, PROP-1, PIT-1, SOX-3, LUX-3, LUX-4, оказващи въздействие върху развитието и секрецията на оста хипоталамус – хипофиза – надбъбрек – гонади с последваща клинична изява на хипофизарна инсуфициенция.

Клинична изява на някои от генетичните форми на хипопитуитаризъм. Мутации на транскрипционен фактор HESX-1 – нормално развитие на главния мозък, очите, обонянието и предната хипофиза. Предшества експресията на PROP-1 и PIT-1. Открити са 8 мутации на HESX-1 при семейства със септо-оптична дисплазия. Протича с агенезия на corpus callosum, хипоплазия на очните нерви, питуитарна хипоплазия с ектопично разположена задна хипофиза. Чрез MRI може да бъде доказана едностранна хипоплазия на очния нерв или хипопластична хипофиза. Клиничната изява е на изолиран дефицит на РХ или мултихормонален питуитарен дефицит.

PIT-1 е специфичен хипофизарен транскрипционен фактор, намиращ се в соматотрофите, лактотрофите и тиреотрофите от ранното фетално развитие и целия живот. PIT-1 мутациите се унаследяват АР (автозомно-рецесивно) и се

считаваат с мултихормонален дефицит –TSH, GH и Prolactin. След стимулация с GH-RH PX не се повишава.

PROP-1 мутация: По-честа от PIT-1 мутацията. Играе главна роля в диференциацията на хипофизарните клетки, поради която клиничните и лабораторни изяви са на мултихормонален дефицит – LH, FSH, GH, Prolactin и TSH. Клинична картина: Предният дял на хипофизата може да бъде малка, нормална, голяма или екстраселарна, но задната част на хипофизата е нормална. Понякога протича и с АСТН дефицит. Чрез MRI се установяват супраселарни лезии. При голяма и „празна“ села турчика (emptysella) се допуска абнормна пролиферация на недиференцирани клетки. При MRI се визуализира псевдотуморна маса.

SOX-3-транскрипционен фактор: Главна роля в развитието на средната мозъчна линия. При мутации (спорадични или фамилни) – изява на хипопитуитаризъм – хипоплазия на предната хипофиза и ектопично разположена задна; хипоплазия на инфундибулума и corpus callosum.

Мутации на SOX-3 – характеризира се с вариабилност на ендокринния фенотип – изолиран дефицит на PX или мултихормонален дефицит, аномалии на ЦНС, изоставане в НПР.

PITX (нов) транскрипционен ген и се състои от PITX 1 И PITX2. Фамилията PITX влияе върху развитието на хипофизата и нейната функция.

PITX2 – Синдром на Rieger – малформации на очите, зъбите, пъпа, сърцето и изолиран дефицит на PX.

Мутация в гена KAL-1 – протича с изолиран дефицит на гонатропини и хипоосмия – с-м на Kallmann, честота 1:10 000 – 1:60 000. X – свързано заболяване, но може да се срещне и спорадично. Клинична картина на Синдрома на Kallmann – в пубертетната възраст с късен пубертет, хипогенитализъм, хипоосмия, бъбречна агенезия, дефект на срединната линия на лицето, атрезия на хоаните, къси метакарпални кости, малротация на червата и колобома на очите.

DAX-1 генът участва в диференциацията на хипоталамус, хипофиза, надбъбреци, гонади и сперматогенезата. Мутация на DAX-1 е друг X-свързан ген. Протича с хипогонадотропен хипогонадизъм, често съчетан с ВНХ.

Тумори и злокачествени заболявания като причина за хипопитуитаризъм. От туморите със супраселарна локализация най-често се наблюдават аденоми и краниофарингеоми. В 30% аденомите са нефункционални или секретират един или повече питуитарни хормони.

Краниофарингеом – доброкачествен тумор, представляващ 6 – 13% от всички краниални тумори в детска възраст. Развива се от епителните клетки на

джоба на Rathke и със супраселарна локализация. Клиничните симптоми са от страна на ЦНС, зрението и ендокринни нарушения – изоставане в растежа и пубертета до дефицит на всички хормони на предния и задния дял на хипофизата.

Метастази – от малигнени тумори на белите дробове, черен дроб, бъбреци, щитовидна жлеза, панкреас – хипопитуитаризъм и повишено вътречерепно налягане.

Радиотерапия – при хипофизарни аденоми, тумори на ЦНС и гръбначния стълб, остра левкемия. След радиолечение с дневна доза по-висока от 200 Gy, 3 години по-късно се проявява хипопитуитаризъм. Пет години след облъчване на ЦНС – в 100% – дефицит на РХ, в 95% – ЛХ и ФСХ, в 77% – АСТН и в 42% – ТSH-дефицит. (4)

Клинична картина при дефицит на растежен хормон

Клиничната картина зависи от хормоналния дефицит – изолиран дефицит на РХ или панхипопитуитаризъм.

Идиопатичният дефицит на РХ е с честота 1:3500. Най-често се наблюдава дефицит на РХ, ТСХ, по-рядко хипогонадизъм и дефицит на АСТН.

В неонаталния период – децата се раждат с нормално тегло и ръст; ранна изява на хипогликемии; пролонгиран иктер, но рядко се установяват кранио-фациални аномалии по срединната линия, а при момчетата – микропенис и крипторхизъм. При някои от случаите има анамнестични данни за травматично раждане.

След двегодишна възраст – пропорционално изоставане във физическото развитие, забавен темп на растеж и зъбно съзряване, нежна до „прозрачна“ кожа, слабо развита мускулатура, увеличена подкожна мастна тъкан предимно по тялото, акромикрия, малко лице, писклив глас, късен пубертет,

Клинична картина при други дефицити на хипофизарни хормони. ТSH-дефицит – задълбочава изоставането във физическото развитие, децата са със суха, студена дистрофична кожа, имат повишена чувствителност към студ. Други специфични симптоми са запек, лесна уморяемост, забавени рефлексии, изоставане на НПП.

ЛН, FSH-дефицит – води до забавено или липсващо пубертетно съзряване – хипогонадотропен хипогонадизъм.

АСТН-дефицит – Характеризира се с лесна уморяемост, слабост, виене на свят, колапс, гадене, повръщане, склонност към хипогликемии, ниско

артериално налягане. Липсват хиперпигментации за разлика от първичната Адисонова болест.

Дефицит на Вазопресин – полидипсо-полиуричен синдром с ниско – под 1005 относително тегло на урината.

Диагноза при изоставане в растежа

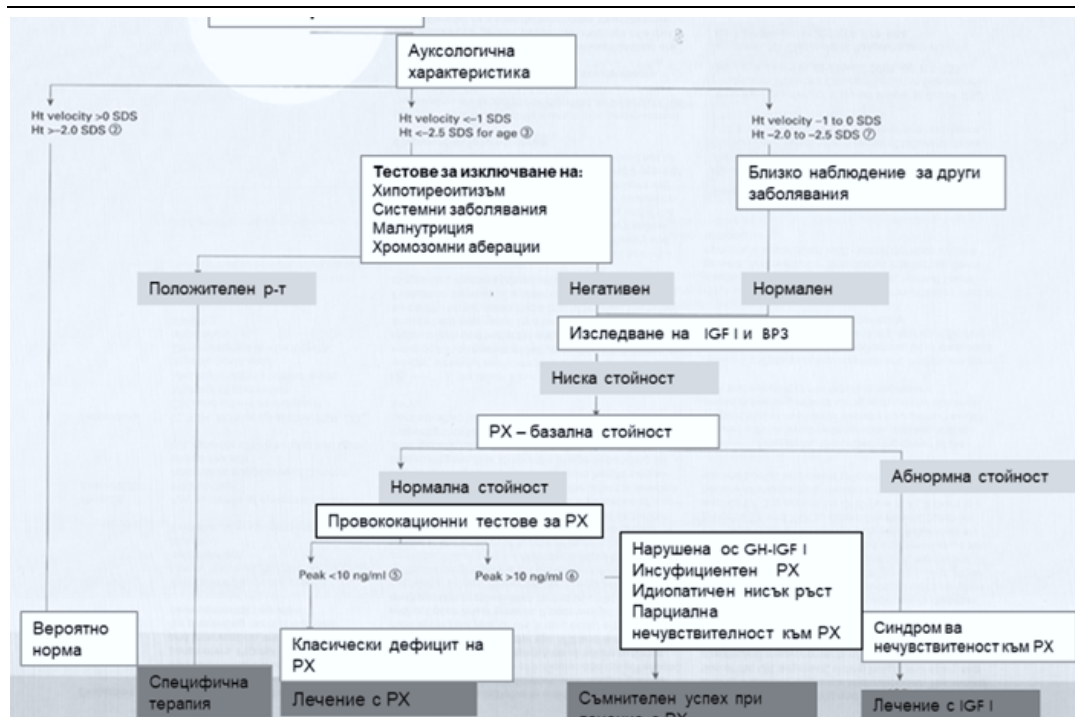
За своевременната диагноза на дете с нисък ръст са важни правилно снетите анамнеза, статус, антропометрични и лабораторни изследвания.

От **анамнезата важни данни са:** перинатален травматизъм или по-късна травма на ЦНС, размери при раждането – ръст, тегло, обиколка на главата, растежна скорост в кърмаческа и по-късна възраст, психо-социални проблеми в семейството, ръст и срокове на пубертетно развитие при родителите, субективни оплаквания, свързани с неендокринна патология, понесено лъчелечение или инфекция на ЦНС.

От **статуса:** Ръстът и теглото на детето, сравнени с таблиците с нормативи за съответната възраст и пол, обиколка на главата, изчисляване на таргетен ръст и сравняване с този на детето, пропорции на тялото чрез измерване и на седалищната височина, с построяване на морфограма, наличие на дисморфични белези, неврологичен статус и оценка на интелектуалното развитие, оглед на гениталиите, наличие и степен на затлъстяване, отклонения в общия статус, насочващи към хронични неендокринни заболявания.

Задължителни **лабораторни изследвания са:** Пълна кръвна картина с ДКК и СУЕ, биохимични изследвания, вкл. електролити, калций, кръвна захар, трансаминази, остатъчни азотни продукти, пълно изследване на урина, вкл. и калциурия, изследване на изпражнения за несмлени хранителни съставки, кръв, паразити, други изследвания в насока малабсорбция и хронични чревни възпалителни заболявания. Хормонални изследвания: Растежен хормон: Скринингови тестове по време на дълбок сън и/или физически натоварвания и стимулационни тестове – с Arginin, Clonidin, Insulin, Glucagon, IGF-I и при възможност IGF BP-3, FT4, TSH, FSH, LH при съмнение за панхипопитуитаризъм и за Turner S. Кариотип – при съмнение за Turner S. или друга хромозомна патология.

Образни изследвания – рентгенови снимки – за костна възраст и при диспропорционален нанизъм и MRI – при хипопитуитаризъм. Очните дъна са също задължителни при диагностичния алгоритъм.



Фиг. 3. ДД алгоритъм и терапия при изоставане в растежа и дефицит на ПХ (5)

Стимулационни тестове при съмнение за дефицит на растежен хормон

1. Тест с инсулин: на – 30-та и на 0 мин. се изследва кр. захар и ПХ. Инжектира се бързодействащ човешки инсулин и.в. в доза 0.1 Е/кг. При изходна кръвна захар под 3.85 ммол/л дозата на инсулина може да се редуцирана на 0.05 Е/кг. Изследва се кр. захар и ПХ на 15, 30, 60, 90, 120 мин. Едновременно с ПХ се изследва и кортизол – при поставяне на венозния път и на 30. и 60. мин. Интерпретация: Тестът е успешен при постигане на сигнификантна хипогликемия – 50% изходната кр. захар.

2. Тест с аргинин: в инфузия се прилага аргинин в доза 0.5 г/кг (максимална доза 30 г) за 3 мин. Серумното ниво на ПХ се измерва през 20-минутни интервали за 2 часа.

3. Тест с глюкагон: поставя се глюкагон в доза 15 мкг/кг (1 мг максимална доза) интрамускулно. Изследва се серумно ниво на ПХ на 0., 2., 5., 10., 20., 30., 40., 50., 60. мин.

Приложение на рекомбинантен растежен хормон в медицинската практика

Исторически данни: За първи път през 1958 г. е приложен хипофизарен човешки РХ. През 1985 г. е съобщено за 3 смъртни случая на пациенти, лекувани с РХ, от болестта на Кройцфелд – Якобс. През 1987 г. вече е синтезиран и за първи път приложен рекомбинантен човешки растежен хормон.

Задачите при лечението с рекомбинантен растежен хормон са постигане на catch-up growth (скок в растежа) в първата година след стартиране на лечението, а след това осигуряване на нормален темп на растеж за съответната календарна възраст.

Заместителното лечение с РХ при идиопатичен му дефицит продължава до достигане на костна възраст, достатъчна за отключване на спонтанен пубертет. При мултиплен хипофизарен дефицит на 13 – 14 год. възраст медикаментозно се стимулира пубертета. Целта на лечението е достигане на ръст, съответен на генетичния потенциал. (6)

В списъка на индикациите за лечение с РХ в западноевропейските страни и САЩ са следните заболявания и състояния:

1. Дефицит на GH в детска възраст
2. Дефицит на GH – пубертетна възраст
3. ХБУ
4. С-м на Turner
5. С-м на Prader-Willi
6. Малки за гестационната си възраст деца
7. Идиопатичен нисък ръст
8. С-м на Noonan
9. Синдром на късо черво

В **България** реимбурсирано от НЗОК лечение е разрешено при следните заболявания при първите 5 диагнози от посочения по-горе списък.

Препарати и дози за лечение с Растежен хормон. Реимбурсирано в България е лечението с препаратите **Genotropin (Pfizer)** и **Omnitrop (Sandoz)**. Лечението се провежда със субкутанно инжектиране с инжектиращо устройство („писалка“) за еднократна или съответно многократна употреба всяка вечер.

Дозиране на РХ в зависимост от нозологичната единица

0.025 – 0.035 мг/кг дневно s.c. при дефицит/намалена биологична активност на РХ.

0.035 мг/кг дневно s.c. при недостатъчност на РХ при s-ma Prader-Willi.

0.035 – 0.045 мг/кг дневно s.c. при недостатъчност на РХ при s-ma Turner.

0.040 – 0.050 мг/кг дневно s.c. при деца с ХБУ и изоставане в растежа.

Критерии за стартиране на лечение с рекомбинантен Растежен хормон

1. Сигурна диагноза /от предходните резултати/.
2. Ниво на РХ при стимулационните тестове:
 - а. РХ под 10 ng/ml
 - б. IGF-1 – нисък – под базално ниво за съответната възраст
3. Креатининов клирънс под 70 мл/мин. 1.73 m^2 – при ХБУ.
4. Резултат от рентгенографията за определяне на костна възраст.
5. Ниво на ТСХ и Т4.
6. Фундоскопия.
7. Липсват противопоказания за започване на лечението, а именно: затворени епифизи, придружаващо остро тежко заболяване, наличие на новообразувание – изключване чрез MRT, нарушен глюкозен толеранс, HbA1c – над 6.5%, свръхчувствителност към някоя от съставките.

Изследвания и критерии за продължаване на лечението

1. Оценка на физическото развитие и костната възраст
2. Ниво на ТСХ и Т4
3. Изследване на кр. захар и HbA1c – нормални стойности
4. Изследване на гонадотропни и полови хормони
5. Креатининов клирънс – при ХБУ
6. Фундоскопия – без отклонения
7. Изследване от ортопед
8. Липса на изключващи причини, а именно: Придружаващо остро тежко заболяване, затворени епифизи, наличие на активно новообразувание, рецидив на новообразувание, свръхчувствителност, обструкция на горни дихателни пътища, нарушен глюкозен толеранс, HbA1c над 7.5%, бременност и кърмене, прекъсване на лечението с РХ за повече от 2 месеца.

Спиране на терапията с растежен хормон. Все още това е неразрешен въпрос. На този етап критериите са растежна скорост по-малка от 2 см/г., костна възраст – над 16 г. за момчетата и над 14 – 15 г. за момичетата, достигнат ръст на 10-тия персентил или 169 см за момчетата и 156 см за момичетата.

Препоръчително е при доказан тотален дефицит на РХ лечението да продължи и след завършване на растежа заради положителния метаболитен ефект на РХ.

Резултати при лечение с Растежен хормон

През първата година се постига catch-up growth средно 12,58 см (7,50 – 15 см). От втора година скоростта намалява – нормален темп до 5 г. е 5,69 – 7,56 см/год. В следващите години средната скорост на растеж е между 4,72 – 6,1 см/год. През последната година – преди спиране на лечението растежната скорост е 2 см/год.

Заклучение

Диагнозите, при които лечението с рекомбинантен човешки растежен хормон се реимбурсира в България (хипопитуитаризъм, синдром на Търнър, синдром на Прадер-Вили, хронично бъбречно увреждане с недостатъчност) са редки заболявания с установена честота. Лесно може да се изчисли, че у нас поне 300 – 400 деца би трябвало да получават лечение с РХ. В момента обаче се лекуват само около 200 деца, т.е. 100 до 200 деца все още не са диагностицирани или не са започнали лечение. Тези деца са потенциални бъдещи пациенти с инвалидизация, лошо качество на живот и множество здравни нужди (например пациентите със синдрома на Търнър често се нуждаят от сърдечни операции; пациентите със синдрома на Прадер-Вили се нуждаят от комплексно метаболитно и психиатрично лечение и пр.). Анализ на данните, осигурени от НЗОК, показва наличие на неравномерно разпределение на педиатричните пациенти, лекувани с рекомбинантен растежен хормон, въпреки че според характера на диагнозите разпределението на пациентите с в страната би трябвало да е равномерно. Следователно съществуват неудовлетворени потребности, засягащи 1/3 от областите в България, неравномерен достъп до здравни услуги, което създава неравнопоставеност между децата.

Литература

1. Jotova V. Partnership program for improving treatment and care for children with growth disorders (part 4 - Growth). Project designed by members of Bulgarian pediatric association.
2. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH Research Society. J Clin End Metabolism. 2000 Nov;85(11):3990-3.
3. Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. Second Edition. McGraw-Hill, 2017.
4. Raine JE., Donaldson M, Gregory JW, Savage M, Hintz RL, Practical Endocrinology and Diabetes in Children. Oxford, Blackwell Publishing, 2006, pp. 42-65.

5. Hochberg Z (ed.). Practical algorithms in pediatrics. 2nd, revised edition. Haifa, Karger, 2007.
6. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin End Metabolism. 2008; 93 (11):4210–4217.

Съвременни концепции за ранна диагностика на нарушенията в нервно-психическото развитие

Иван Иванов

Увод

Повишаването на финансовите, технологични и организационни възможности на обществата в последните десетилетия води до постепенно преместване на фокуса на детското здравеопазване от намаляване на смъртността към повишаване на качеството на живот и реализацията в зряла възраст. Последните показатели са зависими в голяма степен от нервно-психическото развитие (НПР) и възможностите пред всяко дете да разгърне в максимална степен своя интелектуален потенциал (65). Теорията за сензитивни и критични периоди по отношение отделните области на НПР (34), както и доказаната зависимост между по-ранно начало на терапевтичната интервенция на нарушението в НПР и по-добър краен резултат (29, 56) са в основата на концепциите и препоръките на Световната банка, СЗО и UNICEF за промоция на ранното детско развитие (РДР) и за ранна диагностика и ранна интервенция на нарушенията в НПР (16, 63, 18, 17). В България научните среди, UNICEF и други неправителствени организации са движещи сили за въвеждане на съвременните методи за диагностика и интервенция (4, 5, 17, 9).

Основни дефиниции и концепции за НПР

Дефиниция на НПР и РДР

Детското **нервно-психическо развитие** (НПР), наричано в англоезичната литература по-често само *child development* (детско развитие), се дефинира като прогрес на детето във всички области на човешкото функциониране: социално, емоционално, когнитивно, комуникативно и двигателно (5-WHO 2012). Нервно-психичното развитие продължава с намаляваща интензивност през цялото детство.

Вниманието върху **ранно детско развитие** (РДР) се обяснява с определящото му **значение** за бъдещето на индивида и обществото. „Здравословното РДР включва физическа, социално-емоционална и лингвистично-когнитивна сфера, всяка от които е еднакво важна и силно влияеща върху благополучието, физическите параметри, душевното здраве,

сърдечно-съдовите състояния, грамотността и математическите умения, склонността към престъпления и икономическата активност през целия живот. Това, което се случва на детето в ранните му години е от изключителна важност за траекторията на детското и човешкото развитие“ (9).

Ранното детско развитие (РДР) има различни **възрастови рамки**. Според Световната банка и UNICEF то представлява физическото, когнитивното, лингвистичното и социално-емоционалното развитие на дете от пренаталната фаза до осмата година (9, 19). Американската асоциация по педиатрия (ААР) в последните си препоръките за диагностика на нарушенията в НПП се фокусира върху първите 5 години от живота (41). В концепциите и ръководствата за ранна диагностика на нарушенията в НПП под РДР най-често се разбира периода от раждането до 3-годишна възраст (56). Центърът за РДР на Харвардския университет, който е сред създателите на концепцията за РДР, също се фокусира напоследък върху първите 3 години от живота (24).

Програмите за интервенция върху ранното детско развитие целят подобряване на когнитивните и други показатели на развитие, подобрена академична успеваемост и подобрен социален и икономически статус (29). Поради това РДР е във фокуса на внимание на Световната банка (16) и е в основата на редица инициативи и политики за подобряване на ранното детско развитие като „Първите 1000 дни“, „Ранно учене“, Проект за Наредба за стандартите за ранно детско развитие (18, 13).

Области на нервно-психичното развитие

Диференцирането на отделните области на НПП зависи от гледната точка и целта.

С дидактична и психометрична цел в клинично ориентираните тестове областите най-често се определят като: 1. груба двигателна активност (моторика); 2. фина двигателна активност (към която някои прибавят и зрителното и слухово развитие – 17 – Манова-Томова, 18 – Denver); 3. социално развитие; 4. речево развитие. Самостоятелност или адаптивност се разглеждат като отделни области (10, 21) или са прибавени към фината моторика или социалното развитие (32). Разделянето е условно, тъй като за много елементи на НПП са необходими умения в повече от една области. Например, за да маха с ръка за довиждане на 9-мес. възраст са необходими социално и комуникативно съзряване, двигателно планиране и изпълнение и символен език (21).

В труда на екип предимно от психолози от БАН „Стандарти на развитие и учене в ранното детство – от раждането до три години“ областите на развитие

са следните: 1. Здраве, физическо и двигателно развитие; 2. Социално развитие. Себепознаване; 3. Емоционално развитие; 4. Учене, игра и активност; 5. Познавателно развитие; 6. Езиково и комуникативно развитие (1).

В нормативната уредба, например – Проект за наредба за стандартите на РДР, са посочени следните области на РДР – 1. здраве, физическо и двигателно развитие; 2. познавателно развитие; 3. личностно – емоционално и социално развитие; 4. езиково и комуникативно развитие (13).

Характеристики на нервно-психичното развитие

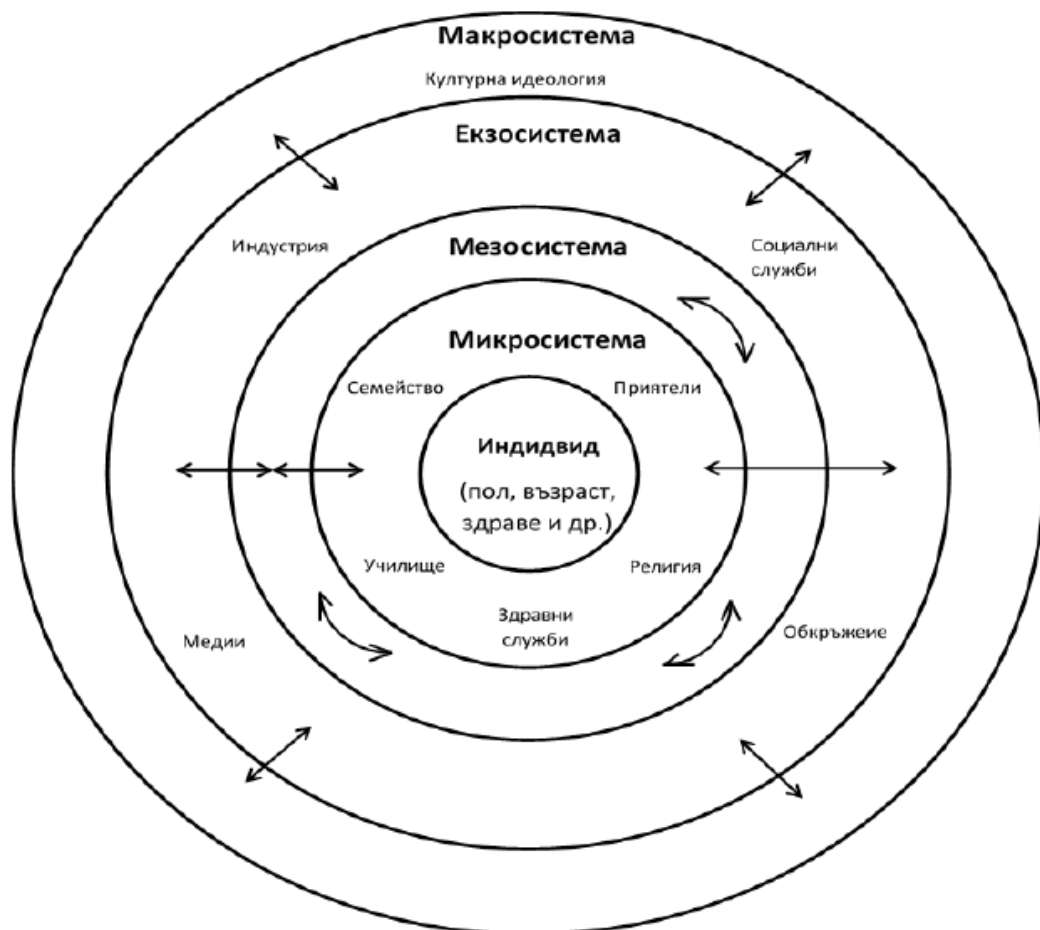
Съдържа 4 основни характеристики:

1. непрекъснат процес в рамките на детската възраст;
2. силна връзка с матurationта на ЦНС;
3. краниокаудален градиент, особено видим в матurationта на моториката в кърмаческа възраст;
4. фиксирана последователност и възрастови рамки (44).

Концепции на НПР

Концепциите, които се приемат за определящи детското развитие, са:

- **Биопсихосоциалния** модел на здравето на G. L. Engel (1977) и подобният **биоекологичен** модел на U. Bronfenbreber (1994) постулират, че човешкото развитие е резултат на прогресивно усложняващи се взаимодействия между биопсихосоциалната същност на човека и лицата, обектите, символите и системите на неговото близко и далечно обкръжение (23).



Фиг. 1. Схематично представяне на биоecологичния модел на детското развитие (адаптиран по U. Bronfenbrenner, 1994) (8)

- **Теорията за привързаността** на М. Ainsworth и J. Bowlby (1978), според която ранното установяване на стабилна отговорна възпитаваща връзка позволява на детето да овладява емоциите си и да развие сигурна основа, от която да изследва, научава и формира взаимоотношение с другите (33).

- **„Констелацията на майчинството“** е теория на D. N. Stern (1998), според която бременността и раждането променят менталната организация на майката, така че нейна първостепенна грижа става да опазва живота на детето си и да го предпазва, като за целта тя изгражда специална връзка с него и създава психологическа среда, която подкрепя майчинството ѝ (31).

- **Теории за чувствителните и критични периоди на детското развитие и мозъчната пластичност** (Фиг. 2). Изградени са върху научни данни за развитието на детския мозък (3) (фиг. 2) и за значението на стимулите от външната среда за това развитие. **Критичен период** се дефинира като време,

през което въздействия от околната среда са необходими за правилното оформяне на съответна мозъчна свързаност (circuitry). Ако тази мозъчна мрежа остане без стимулация функцията, която тя изпълнява, ще остане трайно компрометирана. **Чувствителен (сензитивен) период** е период от време, който не е така строго дефиниран като критичния период, и през който опитът от околната среда има най-голямо влияние върху мозъчната свързаност (34). Критичните и чувствителните периоди съвпадат с периодите на максимално развитие в съответните области на НПП. Те се определят още и като **периоди с висока пластичност** (windows of plasticity in brain development) поради високия компенсаторен капацитет на мозъка в тези възрасти (34).



Фиг. 2. Схема на процесите на морфологичното и функционално съзряване на ЦНС и чувствителните периоди за различните области на НПП. Представени са времевите рамки на основните процеси на морфологично съзряване – клетъчната миграция, миелинизацията, съзряването на префронталната кора и синаптогенезата. Представена е и динамиката на три основни области на НПП (сензориум, реч и когниция) заедно с основните части на мозъчната кора, с които те са свързани. (Grantham-McGregor et al., 2007, по 8). Някои автори прибавят двигателното развитие към втория пик, едновременно с речевото (34).

- **Морфоформиращо влияние на външната среда.** Морфологичното развитие на детския мозък продължава и след раждането с образуването на синапси, миелинизацията и т.нар. **окастриане** (pruning) на неактивните синапси. Докато миелинизацията протича по генетично заложена твърда последователност (53) и е сравнително независима от външната среда, синаптичната свързаност на развиващия се мозък се определя от стимулите на средата (напр. усмивка, говор, прегръщане, пеене и други интеракции) (24, 31). Синапсите, които са активни чрез съответните стимули се затвърждават, а неактивните отпадат. Теорията за **токсичния стрес** на J.P. Shonkoff et al. (2012), от друга страна, е пример за възможен увреждащ ефект на външната среда. Честото или продължително силно активиране на психологическите

механизми на детето за справяне със стреса при липса на буфериращата протекция на възрастен се определя като токсичен стрес. Предразполагащи фактори най-често са крайна бедност, често физическо и психическо малтретиране, хроничното пренебрегване, тежка майчина депресия, наркомания или насилие в семейството. Токсичният стрес уврежда мозъчната структура и води до нисък праг на активиране на механизмите за овладяване на стреса през целия живот и до физически и психически заболявания, свързани със стрес през цялото детство и зрелост (31, 55). Психологическите и обучителни интервенции спомагат за овладяване на стреса (57).

Нарушения в нервно-психичното развитие

Значение

Нарушенията в НПР често са индикатор за наличие на важни **прогностично значими** заболявания като церебрална парализа, интелектуален, зрителен или слухов дефицит, аутизъм. Изоставането в НПР може да бъде и индикатор на дефицит в обучение, емоционална депривация или други нарушения в обкръжението на детето (54).

Честота на нарушенията в НПР

Общоприето е, че нарушения в поне една област на НПР се установяват при **всяко шесто** дете в някакъв период от неговото развитие (63). В развитите страни данните от различни регистри и от срезови проучвания посочват честота между 13 и 17% за периода на цялото детство (31). Проучване в страни със средно и слабо икономическо развитие варират значително – от 3,5 до 24% в зависимост от методиката и страната, в която е проведено проучването (31).

Глобалното (смесено, във всички области) изоставане в НПР е по-рядко – среща се в 2 – 3% от децата (43).

Терминология

Често термините нарушение в развитието (developmental disorders), изоставане в развитието (developmental delay), развитийна неспособност (developmental disability), трудности в развитието (developmental difficulties) се използват като синонимни (31). Редно е те да бъдат диференцирани като понятия:

- Нарушение в НПР (developmental disorder) – най-общ термин, обхващащ всички видове абнормности в НПР.

- Изоставане в НПП (developmental delay) – детето показва забавено развитие в типична последователност в една или повече области на НПП без да има регрес. Това е най-честото нарушение в НПП. Изоставането в НПП може да бъде временно или постоянно. На практика терминът се използва до установяване на диагнозата или изчезване на изоставането.
- Развитийна неспособност (developmental disability) се използва като термин при по-тежки и трайни нарушения в развитието. Те най-често са проява на заболявания като церебрална парализа, интелектуален дефицит, аутизъм, слухов дефицит и др. (59). Според препоръките на ААР от 2020 г. развитийна неспособност се приема за синоним на развитийно нарушение (developmental disorder) (41).
- Девиантно развитие – развитието в една или няколко области, най-често емоционално-социално и комуникативно развитие, има атипичен ход, т.е. не в обичайния начин и последователност. Най-често девиантно развитие се установява при аутизъм (44).
- Регрес в НПП – Представлява загуба на постигнати вече умения в една или няколко области. Това е алармиращ симптом за невродегенеративни заболявания, но е чест и при аутизъм (6).

Ранна диагностика на нарушенията в нервно-психичното развитие

Терминът „**ранна диагностика**“ се използва много често от специалистите, работещи с тази патология, и отразява стремежа за минимално закъснение от появата на симптомите на нарушение в НПП до установяването му. Липсва обаче единна точна дефиниция, която да посочва коя диагноза е наистина ранна, т.е. навременна. По отношение (детската) церебрална парализа някои приемат като навременна диагнозата в първите 6 месеца след раждането (35). По отношение РАС, диагностициран по DSM5, има стремеж към диагноза преди 36 мес.в. (38), като се препоръчва терапевтичните интервенции да започнат още към 15 мес.в., т.е. преди поставяне на сигурна диагноза (51). Проектът за ранна диагностика и ранна интервенция на UNICEF е фокусиран върху първите три години от живота, като най-важни за НПП и с възможност за етиологична диагностика на тежките нарушения в НПП (17, 19).

Методология на ранната диагностика

Диагностиката на нарушенията в НПП е многостъпален процес по отношение изпълнители, обекти на изследване и задачи. В последните години

протича процес на непрекъснато усъвършенстване на методологията на диагностиката, като целите са ранна диагностика с утвърдени методи при рационално използване на наличния ресурс.

Препоръчителните етапи на диагностика според ААР, СЗО, UNICEF и други организации са три: 1. наблюдение (мониториране, надзор, контрол); 2. скрининг; 3. оценка (цялостна, задълбочена, диагностична) (41, 63, 17).

Наблюдение (надзор, мониториране, контрол, проследяване) на НПР

Контролът върху НПР трябва да е част от всяко посещение на детска консултация. Той е дефиниран като гъвкав лонгитудинален непрекъснат кумулативен процес, при който се трупат данни за рискови фактори и за самото НПР.

Дейностите по контрола на НПР според ААР са 6:

1. Запознаване с мнението на родителите по отношение НПР на детето и евентуални техни тревоги и съмнения в тази област.
2. Документиране и поддържане развойна анамнеза за НПР на детето.
3. Внимателно наблюдение и изследване на детето.
4. Установяване на рисковите и протективните фактори.
5. Записване на резултатите и обсъждането им с родителите.
6. Обсъждане на резултатите с други специалисти (26, 41).

Основните принципи на мониторирането (проследяването) на НПР са:

1. Обхващане на всички елементи на НПР.
2. Мониториране и за други заболявания като слухови нарушения, метаболитни и генетични заболявания.
3. Използване на инструменти, които са съответни на клиничното състояние и които са стандартизирани, надеждни и валидизирани.
4. Познаване на теоретичните концепции на развитието.
5. Изграждане на връзка със семейството.
6. Активно участие на семейството при мониторирането.
7. Плавен преход към профилактични или терапевтични интервенции (31).

Ползите от така описаното наблюдение на НПР са следните:

1. При нормално развитие – подкрепа на родителските умения и съвети за бъдещите етапи в НПР на детето.
2. При установяване на вероятно или сигурно нарушение в НПР – ранна диагноза и терапия.

3. Предоставяне на информация за научни изследвания и изграждане на политиката в здравеопазването (31).

Методиките, които се използват при мониториране на НПР са многобройни (41). „Стандарти за развитие и учене в ранното детство: от раждането до три години“ са труд на колектив на БАН и може да служи като ориентир за НПР и дава насоки за правилно отглеждане и обучение (1). В инструкцията на СЗО за ранна диагностика на нарушенията в НПР в развиващите се страни се акцентира върху ролята на семейството за предоставяне на данни за развитието и промоция на нормалното НПР. Смята се, че инструментите, при които данните се получават само чрез изследване на детето не са толкова подходящи в развиващите се страни, колко инструментите, включващи обгрижващите детето лица в изследването на НПР (31). От друга страна, оценката на базата предимно на анамнестични, а не на обективни данни, поставя в риск достоверността на предоставяната информация (6).

Установяването на сигурни или суспектни нарушения в НПР налага своевременно приложение на скринингови тестове, а при изразени абнормности – насочване за диагностични изследвания и интервенции (41).

Скрининг за нарушения в НПР

Приложението на скринингови тестове е задължително според съвременните препоръки (31, 41). Само 50% от случаите с нарушение в НПР се диагностират преди влизане в детска градина, ако не се използват скринингови инструменти и диагностиката е само на база клинична преценка (41).

Приложение на скрининговите инструменти се препоръчва за всички деца на определена **възраст**. Американската асоциация по педиатрия препоръчва скрининг на всички елементи на НПР на 9, 18 и 30 месечна възраст и скрининг за аутизъм на 18 и 24 мес.в. (41). Освен това, скринингов тест трябва да се приложи без закъснение при установяване на нарушение в НПР независимо от възрастта.

Изборът на скринингов инструмент е труден и изисква съобразяване с много фактори:

1. Видове нарушения, за които е предназначен. Разделят се на такива, обхващащи всички елементи на НПР (напр., Denver Developmental Screening Test – 32) и други, предназначени само за една област на развитието или едно заболяване (напр., МСНАТ за аутизъм – 51).

2. Психометрични характеристики – чувствителност, специфичност, точност, позитивна и негативна предиктивна точност.
3. Адаптиране и валидизиране на теста за българската популация.
4. Наличие на авторски права и цена на теста.
5. Необходима квалификация за приложение на теста, наличие на предварително обучение и цена на обучението.
6. Литературни данни и отзиви за приложението на теста.

Важен елемент при създаването на теста е начина на **стандартизирането** му. Съществуват два подхода по отношение популацията, върху която са стандартизирани инструментите за изследване на НПР или интелигентност:

1. Върху цялата популация независимо от здравния статус. Така са стандартизирани скалите на Wechler за интелигентност на деца (WICSC, 1991) и на Bayley за детско развитие (BSID, 2006).

2. Върху предварително определена извадка (prescriptive sample), която е без заболявания, които са рискови за НПР и когнитивното развитие. Съгласно препоръка на СЗО този метод се прилага в страни с висока честота на недохранване, ниско тегло при раждане, хронични инфекции, паразитни инфестации, желязо-дефицитна анемия и перинатални усложнения. Този метод е приложен при стандартизиране на т. нар. Ръководството за мониториране на НПР в Турция (Guide for monitoring child development in Turkey – Ertem et al., 2008) (31).

Сравнението между двата метода на стандартизиране показва, че при добро здраве физическото и двигателното развитие са сходни въпреки различните условия (31). Това становище се потвърждава от скорошно проучване на над 100 показателя на НПР до 3-годишна възраст сред 4949 деца от Турция, Индия, Аржентина и Южна Африка. Установява се, че от 73 до 100% от изследваните показатели имат една и съща възраст на усвояване в различните страни с изключение на показатели за самостоятелност (self-help), където съвпадението е само 22% (30). Допустимите разлики във възрастите на усвояване на отделните показатели, при което те все още се считат за съвпадащи, според методиката на това проучване, са до 1,5 мес. на възраст от 0 до 6 мес., до 2,5 мес. на възраст от 7 до 12 мес., до 3,5 мес. на възраст от 13 до 24 мес., до 4,5 мес. на възраст от 25 до 36 мес. (30).

Списъци на съвременните скринингови инструменти са достъпни в литературата, напр. в суплементарната информация на статията на Р.Н. Lipkin et al., (2020). Най-популярният оригинален български инструмент за оценка на НПР, който може да се използва и за скрининг, е този на Василка Манова-Томова от 1976 г. (10). В последните години бяха създадени и други

инструменти, които са общодостъпни. Такъв е Тестът за неврно-психическо развитие на 5-годишна възраст на Р. Йорданова и И. Иванов, който има и кратък скринингов вариант и оценява всички елементи на НПР (7). У нас протича и процес на превеждане и валидизиране на широко използвани други тестове, напр. МСНАТ (51).

Деца с повишен риск за нарушения в НПР

Концепцията за рискови новородени или по-големи деца цели фокусиране на внимание и ресурси върху тези с повишена вероятност от нарушение в НПР или друга патология. Навременното идентифициране на рисковите фактори спомага за провеждането на по-строг контрол върху НПР, своевременно прилагане на скрининг и ранна диагноза на нарушенията (41). Множество проучвания изследват рисковите фактори за церебрална парализа, интелектуален дефицит, речево изоставане, аутизъм, зрителен или слухов дефицит и редица други заболявания. В основната си част резултатите могат да бъдат обобщени по следния начин:

1. **Мъжкият пол** има по-висок риск от когнитивно, речево нарушение или аутизъм (48, 40, 21).

2. **Ниско образование на родителите.** Значението на майчиното образование е разбираемо и безспорно (48, 40). Напоследък се доказва, че бащиното също има значение (48). Обяснението е, че бащите стимулират когнитивното развитие като задават повече въпроси и изискват повече обяснения (39).

3. Значението на **расова или етническа** принадлежност и на **социално-икономическия статус** е общоизвестно, но напоследък ролята им като независими от образованието предиктори не е несъмнена (40, 27).

4. **Близкородствен брак** – увеличава риска от перинатална смърт на новороденото. Тя е много висока (15/1000) например сред етническите пакистанци във Великобритания, при които честотата на бракове между първи братовчеди е 50 – 55%. При близкородствен брак нараства рискът от вродени малформации, интелектуален дефицит, церебрална парализа, аутизъм (31).

5. **Фамилна обремененост** с вродени аномалии, генетични заболявания, нарушения в говора, речта, обучението и други елементи на НПР при родителите, техните родители и близки родственици повишава риска от съответното нарушение при детето (21).

6. **Малолетни и непълнолетни майки** – имат увеличен риск от майчина депресия, нарушена интеракция майка-дете, малтретиране на детето, недоносеност, ниско тегло при раждане, аборт и мъртво раждане. Децата на

бедните непълнолетни майки имат по-често недохранване, по-ниско речево развитие и поведенчески проблеми (31).

7. **Раждање след по-малко от 24 месеца от предишната бременност** се доказва, че води до увеличен риск от намалени когнитивни и академични показатели и недохранване (31).

8. **Патология на бременността** – слабо или ексесивно наддаване на тегло на майката, майчин диабет, лупус, епилепсия и други заболявания са рискови фактори за нарушено НПР на детето. Напредналата майчина възраст повишава риска от хромозомни аберации. Плацентарна недостатъчност, майчино-фетална инфекция, многоплодна бременност, употреба на алкохол, тютюн и наркотици са други рискови фактори за НПР от страна на плода (21, 28).

9. **Психически** стрес, тревожност и/или депресия по време на бременността се асоциира с промени в мозъчната структура и биохимия на феталния мозък (64). Тези промени предполагат нарушение в мозъчната функция и разширяват възрастовия обхват на т. нар. токсичен стрес. Не е ясно дали могат да бъдат компенсирани постнатално (46).

10. **Едри за гестационната възраст** (large for gestational age, LGA) се дефинират при тегло над 90 перс за гестационната възраст (21). Те имат повишен риск от вродени аномалии, травматично раждане и интрапартална асфиксия (21). Родените от майки с гестационен диабет показват специфичен набор от усложнения – неонатален респираторен дистрес, хипогликемия, хипокалциемия, полицитемия – хипервискозитет, кардиомиопатия и вродени аномалии. Рискът от изоставане в НПР и интелекта е по-голям при едрите за гестационна възраст недоносени и доносени деца в сравнение с тези с нормално тегло (21).

11. **Ниското за гестационната възраст тегло** (small for gestational age, SGA), дефинирано като под 10. перс. за гестационната възраст (21) води до увеличен риск от пери- и постнатални усложнения като перинатална депресия, хипотермия, хипогликемия, полицитемия – хипервискозитет и имунна дисфункция (21), които, от своя страна, застрашават НПР. Метаанализ на изследвания в развиващи се страни показва намаляване на показателите на развитие и интелект с 0,2 до 0,5 стандартни отклонения при наличие на ниско тегло при раждане (62).

12. **Недоносеност**. Води до увеличен риск от церебрална парализа, зрителен дефицит, намален слух, когнитивен дефицит, нарушено обучение и поведение (31). Тези увреждания се опосредстват чрез неонаталната мозъчна патология, която е по-честа или специфична за недоносените –

интравентрикуларна хеморагия III и IV ст. и перивентрикуларна левкомалация (21, 48). Допълнителен рисков фактор при тежка степен на недоносеност е нарушаването на нормалното мозъчно развитие при прекалено ранно раждане (58). Рискът от последици нараства с намаляване на гестационната възраст при раждането (21, 40). Значението на недоносеността е по-голямо по отношение риска от церебрална парализа в сравнение с риска от интелектуален или речеви дефицит, където ролята ѝ намалява с възрастта (40). По-високият семеен доход и образование са протективни фактори при недоносените както в развиващите се, така и в развитите страни (31, 21). Женският пол е също протективен фактор (21).

13. Патологично раждане – протрахираното или преципитирано раждане е рисков фактор за плода. Цезаровото сечение е също рисков фактор, когато е индицирано поради абнормна сърдечна честота, инфекция или незадоволителен фетален растеж (21). Леката мекониална оцветка на околоплодните води се среща често – при 8 до 20% от ражданията; само силно изразеното мекониално замърсяване се разглежда като индикатор за фетален дистрес. Мекониалната оцветка е ненадежден рисков фактор за късни неврологични последици (21). Феталната хипоксия, установена чрез рН на скалпова кръв или чрез кардиотокография е риск за неонатални усложнения, но не е специфичен предиктор на по-късни последици (21).

14. Интрапарталната асфиксия е с честота под 1/1000 в развитите страни и над 4/1000 в развиващите се. Тя е доказан рисков фактор за епилепсия, церебрална парализа и изоставане в НПР (31). Ниската оценка по Апгар не е еквивалент на асфиксия, тъй като тя се влияе и от приложението на медикаменти, гестационната възраст, вродени аномалии и остри състояния (21). Класическото схващане, основаващо се на резултатите от Националния перинатален колаборативен проект в САЩ, е че, ниската оценка по Апгар слабо корелира с последваща церебрална парализа – 80% от новородените с оценка от 0 до 3 т. на 10-та минута или по-късно нямат тежки нарушения на 7 г.в. (47). Няма доказателства, че перинаталната асфиксия, оценена чрез оценка по Апгар или необходимост от ресусцитация веднага след раждането, увеличава риска от невропсихологически дефицити при новородени без последваща хипоксично-исхемична енцефалопатия (49, 20).

15. Хипоксично-исхемична енцефалопатия (ХИЕ) се диагностицира при наличие на перинатална асфиксия с последваща неврологична симптоматика (напр. гърчове, хипотония, кома) и мултиорганна дисфункция (21). Леката ХИЕ рядко води до последици, след умерено тежката ХИЕ те се откриват в 20 – 40%, а след тежка ХИЕ – при всички деца (21).

16. **Мозъчно увреждане**, по-специално интравентрикуларен кръвоизлив III или IV ст., кистична перивентрикуларна левкомалация, тежка хипоксично-исхемична енцефалопатия са водещ рисков фактор за церебрална парализа и в по-малка степен – за когнитивно и речево нарушение (40). **МРТ** има водеща роля при оценка на риска за НПР, като находките се **класифицират в три групи** с нарастващо неблагоприятно прогностично значение при втората и третата по A. Nyman et al. (2017):

Първа група – нормални мозъчни структури (кора, базални ганглии, таламуси, задно краче на capsula interna, бяло вещество, герминативен матрикс, corpus callosum, задна черепна ямка), нормална ширина на екстрацеребралните пространства – до 5 мм, съотношение вентрикулна ширина към мозъчна ширина до 0,35, липса на данни за вентрикулит.

Втора група – лека патология – интравентрикуларни хеморагии 1. и 2. степен, каудоталамични кисти, ширина на екстрацеребралните пространства 5 мм, съотношение вентрикулна ширина към мозъчна ширина 0,35.

Трета група – тежка патология – интравентрикуларни хеморагии 3. и 4. степен, увреждане на кората, базалните ганглии, таламусите, capsula interna, corpus callosum, церебелум или бяло вещество, ширина на екстрацеребралните пространства над 5 мм, съотношение вентрикулна ширина към мозъчна ширина над 0,35, вентрикулит, инфаркти и др. (48).

Трансфонтанелната ехография осигурява надеждна диагноза на централно разположените мозъчни лезии и може да определи ширината на субарахноидните пространства под фонтанелата. Тя има доказано прогностично значение (52) и до известна степен може да замести МРТ в неонаталния и ранен кърмачески период.

17. **Друга патология на неонаталния период** като необходимост от изкуствена белодробна вентилация, приложение на кортикостероиди, некротизиращ ентероколит и бронхопулмонална дисплазия понастоящем не се приемат като сигурни предиктори на когнитивен дефицит (40).

18. **Микроцефалията**, установена след раждането или когато и да е в индивидуалното развитие е основен рисков фактор за когнитивен дефицит, включително и при недоносени след 5 г.в. (40). Тя може да е резултат на синдромно или изолирано генетично нарушение или на мозъчна атрофия вследствие тежко мозъчно увреждане (60). Честотата на интелектуален дефицит в едно ретроспективно проучване е 65%, на епилепсия – 43%, на офталмологична патология – 30% (60).

19. **Малформации и дисморфични белези** насочват към повишен риск от аномалии на нервната система. Сред по-важните са абнормна форма или

размер на главата, лицева дисморфия, къса шия, трапчинки над гръбначния стълб, хипер- или хипопигментации и малформации (21).

20. Абнормен неврологичен статус в кърмаческа възраст е индикатор за неврологична патология и определя повишен риск от нарушение в НПР. Времето на изследването трябва да бъде съобразено с дневния режим поради физиологично намаляване на тонуса и примитивните рефлексии веднага след хранене. Сред по-важните неврологични абнормности са липса или персистиране на примитивните и постурални рефлексии и на Бабински съобразно гестационната възраст, патология на сухожилните рефлексии, отварянето на дланта, мускулният тонус, измерен чрез ъглите на Amiel-Tison, наличието на тортиколис, птоза на клепачите, махаловиден нистагъм, изразен траен страбизъм след 5 мес.в., силно абнормен кинезиологичен статус по Vojta, липса на т.нар. fidgety movements на 2 – 4 мес. възраст (52, 36, 21).

21. Постнатални мозъчни увреждания като черепно-мозъчна травма, невроинфекция, инсулт и други, както и **хронични заболявания** като епилепсия, сърдечни заболявания с мозъчна хипоперфузия, хипогликемии, електролитни и други хомеостатични нарушения са по-редки рискови фактори за нарушения в НПР (31).

22. Хипотрофия, недохранване, дефицити на желязо и микроелементи имат негативен ефект върху когницията и училищната успеваемост. По-често се срещат апатия, вяла игра, слаба привързаност. Проучване в Ямайка показва намаляване на показателите на развитие и интелект с около 0,4 стандартни отклонения при наличие на хипотрофия (62).

23. Отглеждане в детско заведение (институция) е ключов рисков фактор за изоставане в НПР и неразгръщане на максималния интелектуален потенциал на детето. Когнитивното развитие на деца, отглеждани в детски домове, е значително по-ниско от тези, които са изведени от там и поверени на приемни родители (45).

24. Неблагоприятни психосоциални въздействия като тежка бедност, пренебрегване, малтретиране и други причини на **токсичен стрес** се асоциират при епидемиологични проучвания с увеличен риск от неблагоприятни последици като диабет, рак, сърдечни или психиатрични заболявания. Тези въздействия променят нервната, ендокринната, имунната и метаболитна физиология и водят до нарушения в централните невронални мрежи, до невроендокринна дисрегулация при стрес и до хронично възпаление (22).

Значението на отделните рискови фактори се променя с нарастване на възрастта на детето. Ролята на перинаталните фактори като мозъчно увреждане и недоносеност намаляват с възрастта (след 5 – 6 г.в.), докато ролята на

социалните фактори (основно – образованието на родителите) нараства (48, 40).

Рисковете могат да се класифицират като биологически и психосоциални. Те действат съвместно и взаимно се обуславят. Напр., недоносеността е по-честа при нисък социално-икономически и образователен статус (31).

Протективни фактори

Съвременното оценяване и прогнозиране на детското развитие изисква оценка не само на рисковите, но и на протективните фактори – тези, които намаляват ефекта на рисковите фактори и подобряват прогнозата. Концепцията за устойчивостта (resilience, жилавост) е близка до тази за ефекта от протективните фактори (31). Сред основните протективни и създаващи устойчивост на стрес и неблагоприятния фактори са:

- Родители, които са емоционално отзивчиви и компетентни.
- Добро образование и психическо здраве на обгрижващите лица.
- Силна връзка не само с родителите, но и с друго обгрижващо лице – баба, леля, учител и др. (31).

Диагностично оценяване

Този трети етап на диагностика на нарушенията в НПР още може да се назове цялостна оценка, задълбочена оценка, evaluation (17, 41). Той включва следните дейности:

1. **Оценяване на НПР** – цялостно, извършено от квалифициран специалист чрез клиничен преглед и с използване на подходящи инструменти. Обектите на изследване при тази оценка според препоръките на СЗО са: анамнеза на развитието; когнитивно развитие; функционално развитие; езиково развитие; наличие на стимулираща развитието семейна среда; родителска компетентност на семейството и обществена подкрепа. Препоръчват се инструменти за всеки от тези елементи на оценката, като остава открит въпроса дали е необходима стандартизация за всяка отделна страна (31). Приложението на диагностичен инструмент не трябва да измества водещата роля на клиничната преценка, която се изработва при разговор с родителите и наблюдение на детето (50). С възрастта точността на оценка на НПР се подобрява (61) и е налице тенденция количествената стойност да намалява (61, 42).

2. **Поставяне на диагноза** – ключов елемент, тъй като точната диагнозата е най-важния прогностичен фактор и предоставя възможност за най-правилен избор на лечебни и психологическо-педагогически интервенции. Основните диагнози, които водят до нарушения в НПР и които често се установяват по този повод са (детска) церебрална парализа, интелектуален дефицит, РАС, епилепсия, зрителен и слухов дефицит. За някои от тези заболявания (церебрална парализа и епилепсия) са изработени национални препоръки за диагностика и лечение (2, 11). Осъществява се и национална програма за масов слухов скрининг и за ранна диагностика на ретинопатията при недоносените (14). Издадени са материали за диагностика и поведение при РАС за медицински специалисти (4, 5). Препоръчителната възраст за диагноза на тези заболявания е различна – в първите месеци след раждането за сензорните дефицити, до 2 г.в. – за церебрална парализа; след 2 – 4 г.в. – за интелектуален дефицит (25). Препоръчват се набор от изследвания за диагностично уточняване на деца с нарушение в НПР (25, 43).

3. Изработване и осъществяване на **индивидуален комплексен терапевтичен план** с участието на всички специалисти, свързани с конкретното заболяване и съпътстващите го нарушения и проблеми.

4. Изработване и осъществяване на **план за проследяване** на състоянието на детето и своевременни корекции в терапевтичния план.

Съременно състояние на диагностиката на нарушенията в НПР в България

Всички деца подлежат на контрол на тяхното НПР до навлизане в училищна възраст, което е регламентирано от наредби на Министерство на здравеопазването и програмата „Детско здравеопазване“ на Националната здравноосигурителна каса. Съгласно последната, оценката на психическото развитие се извършва ежемесечно през първата година след раждането, на всеки три месеца през втората година и един път годишно до 7-годишна възраст. Тази функция е вменена на общопрактикуващите лекари и евентуално, на педиатри, но не е уточнена методиката на скрининга на НПР (12, 15). На практика с възрастта на детето нараства ролята и на медицинските и педагогически специалисти в детските ясли и градини.

В национално проучване върху 784 родители на деца до 7 г.в. през 2018 г. по поръчка на фондация „За нашите деца“ изследователите установяват редица проблеми в ранната диагностика на нарушенията в НПР. Те са свързани предимно със затруднения в достъпа до своевременни здравни грижи вследствие недостиг на общопрактикуващи лекари, отдалеченост на

населеното място, бедност и социална изолация. В случаите, когато липсва медицинско наблюдение, идентифицирането на специалните потребности на децата се осъществява от социалните служби, но това става много късно. Друг проблем е свързан с недостатъчната комуникация между отделните медицински и немедицински специалисти и поделения на министерствата на здравеопазването, на труда и социалната политика и на просветата. Налице са и положителни примери. Напр., създадените от UNICEF Центрове за майчино и детско здраве в Шумен и Сливен целят чрез мобилната работа на патронажни сестри да улеснят достъпа до своевременни здравни грижи, включително за малките деца със специални потребности и да предотвратят рисковете, произтичащи от увреждането или хроничното заболяване. Подобна функция изпълняват и семейно-консултативните центрове (СКЦ) в Шумен, Нови Пазар и Велики Преслав (9).

В друго проучване през 2019 г. UNICEF – България сред 400 родители на деца с нарушения в развитието на възраст до 6 години и 11 месеца, както и сред специалисти, работещи в различни услуги (образователни и социални), са установени проблеми в наблюдението и скрининга на НПР: Основно се проследява физическото развитие на детето, а малко или никакво внимание не се обръща на НПР; Стандартизирани инструменти за скрининг и оценка на НПР, освен този на В. Манова-Томова, най-често не са налични, а и наличните се използват рядко (17).

В наше изследване при деца с РАС се установи дефицит на родителско внимание и разбиране по отношение на социокомуникативното развитие на техните деца, което води до забавяне на диагностицирането с почти две години (6).

Проблемите с ранната диагностика се установяват и в други страни. В САЩ относителния дял на децата с приложен скрининг за нарушения в НПР нараства от 23% през 2002 до 63% през 2016. Основните препятствия пред масовото приложение на скринингови тестове, според ААР през 2020 г., са липсата на време и на заплащане (41).

Препоръки

Въвеждането на посочените по-горе съвременните препоръки за ранна диагноза на нарушенията в НПР, както и мерките за преодоляването на настоящите проблеми в тази област ще подобрят своевременността и качеството на тази диагностиката. Уместни са следните нововъведения:

- Въвеждане на принципа за семейно-центрирана и предоставяна в общността услуга по диагностика и лечение на нарушенията в НПР.

- Тристъпален подход при диагностика на нарушенията, включващ:
 1. Наблюдение (контрол) на НПР при всяко посещение на детска консултация чрез структуриран разговор с родителите и наблюдение на детето.
 2. Приложение на скрининг за нарушения в НПР на всички деца на фиксирани възрасти или своевременно при поява на съмнение за нарушение в НПР от наблюдението.
 3. Диагностична оценка при повишен риск от нарушение в НПР като резултат от скрининга.
- Въвеждане на съвременни инструменти за скрининг и оценка на НПР, които да са изработени или валидизирани в страната.
- Изграждане на мрежа от медицински специалисти, психолози, педагози и социални работници и други лица, която да позволи бърза и качествена диагностика и терапия, достъпна за всички деца.

Литература

1. Атанасова-Трифенова М (ред.). Стандарти за развитие и учене в ранното детство: от раждането до три години. Второ издание. София, 2014.
2. Божинова В, Чавдаров И, Миланов И (ред.). Национален консенсус за диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с церебрална парализа – 2019 г. Available at: http://www.nevrologiabg.com/wp-content/uploads/2015/06/consensusDCP2019_deca-s-cerebralna-paraliza_bg.pdf [One screen] [Last accessed on: JuLy 18, 2020]
3. Иванов И. Концепцията за ранно детско развитие. Практическа педиатрия. 2016 (6):6-9.
4. Иванов И, Пилософ В (ред.). Педиатрични аспекти на аутизма в светлината на медицината на доказателствата. Доклади от Втората мултифасетна конференция върху детското развитие, 3-4.4.2015, Пловдив. Лакс бук, Пловдив, 2016г, 9-38.
5. Иванов И, Божинова В, Пилософ В. Абнормно нервно-психическо развитие. Още за аутизма. Доклади от Третата мултифасетна конференция върху детското развитие, 7-9.4.2017, Пловдив. Пловдив, 2018 г., Медицински университет – Пловдив.
6. Иванов И, Пачева И, Тимова Е, Йорданова Р, Гълъбова Ф, Габерова К, Петкова А, Котетаров В, Панова М, Тончев Н. Диагностика на разстройството от аутистичния спектър по DSM-5 в педиатричната практика. Педиатрия (София), 2019;59(4): 28- 33.
7. Йорданова Р, Иванов И. Тест за нервно-психическо развитие на петгодишна възраст (NDT5). Медицински университет - Пловдив, Пловдив, 2019 Пълен текст на: <https://publisher.mu-plovdiv.bg/wp-content/uploads/published-online/test-NDT5/files/downloads/test-NDT5-metodichno-rykovodstvo-2019-full.pdf>.
8. Йорданова Р. Нервно-психическо развитие на петгодишни деца – изпълнение на нормативи и изработване на тест. Дисертация. МУ-Пловдив, 2016.
9. 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, 2018г.
10. Манова-Томова, В. Психологическа диагностика на ранното детство. Просвета, София, 1974.

11. Миланов И, Захариев З, Божинова В (ред.). Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Available at http://www.nevrologiabg.com/wp-content/uploads/2017/01/BG_consensusEpi2020_1.pdf [One screen] [Last accessed on: JuLy 18, 2020].
12. Министерство на здравеопазването. Наредба № 8 от 3 ноември 2016 г. за профилактичните прегледи и диспансеризацията. Available at <https://www.lex.bg/en/laws/ldoc/2136933195> [One screen] [Last accessed on: JuLy 18, 2020].
13. Министерство на образованието и науката. Проект за наредба за стандартите на ранно детско развитие. Available at: https://www.mon.bg/upload/12645/RDR_Proekt_na_naredba_Standarti.pdf [One screen] [Last accessed on: JuLy 16, 2020].
14. Национална програма за подобряване на майчиното и детското здраве 2014-2020 г. Available at: <http://www.strategy.bg/strategicdocuments/view.aspx?lang=bg-bg&id=907> [One screen] [Last accessed on: JuLy 18, 2020].
15. Националната здравноосигурителна каса. Програма “Детско здравеопазване”. Available at: https://www.nhif.bg/get_file?section=publication&uuid=230d90e8-c6ff-4a84-9303-17b86a313ab8 [One screen] [Last accessed on: JuLy 18, 2020].
16. 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].
17. УНИЦЕФ - България. Предложения за засилване проследяването на детското развитие в системата за извънболнична помощ в България и ранната интервенция на затруднения в развитието. Работна среща за адаптиране на системен подход към ранната интервенция в България, 10 декември, 2019 г., София.
18. УНИЦЕФ - България. Добре дошло, бебе! Насоки за пълноценна грижа в първите 1000 дни от развитието на детето. УНИЦЕФ, София, 2018.
19. УНИЦЕФ - България. Ранно детско развитие. Available at: <https://www.unicef.bg/mobile/bg/themes/view/slug/31#helpNowModal> [One screen] [Last accessed on: JuLy 18, 2020].
20. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):67-74.
21. Bear. Early identification of infants at risk for developmental disabilities *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(3):685-701.
22. Berens AE, Jensen SKG, Nelson CA 3rd. Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. *BMC Med.* 2017;15(1):135.
23. Bronfenbrenner U, Ceci S J. Nature-nurture reconceptualized in developmental perspective: a bioecological model. *Psychol Rev.* 1994;101: 568-86.
24. Center on the Developing Child. Harvard University. Available at: <http://developingchild.harvard.edu>. [multiple sites] [Last accessed on: JuLy 16, 2020].
25. Chandramouli L, Gainsborough M, Powers V, Bowron A, Wragg C. Clinical Guideline: investigations guide for children with developmental delay. Ratified by 30/9/15. Available at: <https://cchp.nhs.uk/sites/default/files/Clinical%20Guideline%20%20Investigations%20for%20Developmental%20Delay%20%282015%29.pdf>. [One screen] [Last accessed on: JuLy 18, 2020].
26. Council on Children with Disabilities, Section on Developmental Behavioral Pediatrics, Bright Futures Steering Committee and Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006;118;405-420.
27. Dolk H, Pattenden S, Bonellie S, Colver A, King A, Kurinczuk JJ, Parkes J, Platt MJ, Surman G. Socio-economic inequalities in cerebral palsy prevalence in the United Kingdom: a register-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(2):149-55.
28. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: A systematic review. *Am J Perinatol.* 2017;34(10):935-957.

29. Duncan GJ, Magnuson K. Investing in Preschool Programs. *J Econ Perspect*. 2013 Spring;27(2):109-132.
30. Ertem IO, Krishnamurthy V, Mulaudzi MC, Sguassero Y, Balta H, Gulumser O, Bilik B, Srinivasan R, Johnson B, Gan G, Calvocoressi L, Shabanova V, Forsyth BWC. Similarities and differences in child development from birth to age 3 years by sex and across four countries: a cross-sectional, observational study. *Lancet Glob Health*. 2018 Mar;6(3):e279-e291.
31. Ertem IO, World Health Organization. Developmental difficulties in early childhood: prevention, early identification, assessment and intervention in low- and middle-income countries: a review. World Health Organization, 2012.
32. 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.
33. Hardy LT. Attachment theory and reactive attachment disorder: theoretical perspectives and treatment implications. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2007;20(1):27-39.
34. Hensch TK, Bilimoria PM. Re-opening windows: manipulating critical periods for brain development. *Cerebrum*. 2012;2012:11.
35. Herskind A, Greisen G, Nielsen JB. Early identification and intervention in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(1):29-36.
36. Ivanov IS, Shukerski K, Chepishcheva E. Spontaneous motor activity three months after birth in comparison with clinical and ultrasound studies. *Folia Medica* 2005; 47 (2):18-23.
37. Ivanov IS. Clinical plus ultrasonographic prediction after hypoxic-ischaemic encephalopathy. In: M.V.Perat (ed.). *Cerebral palsy at the Turn of the Millenium. The presentations from the 5th International Congress on Cerebral Palsy. Bled (Slovenia), June 7-10, 2001. Monduzzi Editore: Bologna (Italy); 2001: 35-44.*
38. Larsen K, Aasland A, Diseth TH. Briefreport: Agreement between parents and day-care professionals on early symptoms associated with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2018 Apr;48(4):1063-1068.
39. Leech K, Salo V, Rowe M, Cabrera N. Father input and child vocabulary development: the importance of Wh questions and clarification requests. *Semin Speech Lang* 2013;34:249-59.
40. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for poor cognitive development in children born very preterm or with very low birth weight: A systematic review. *JAMA Pediatr*. 2015;169(12):1162-72.
41. 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.
42. Lissauer T, Carrol W. *Illustrated textbook of pediatrics*. Elsevier, Europe, 2018.
43. Mithyantha R, Kneen R, McCann E, et al. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay. *Archives of Disease in Childhood* 2017;102:1071-1076.
44. Myers S. Diagnosing developmental disabilities. In: Batshaw ML, Rozien NJ, Lotrecchiano GR (eds). *Children with disabilities*. Paul H. Brooks Publishing Co., Baltimore, 2013; pp 243-264.
45. Nelson CA 3rd, Zeanah CH, Fox NA, Marshall PJ, Smyke AT, Guthrie D. Cognitive recovery in socially deprived young children: the Bucharest Early Intervention Project. *Science*. 2007;318(5858):1937-40.
46. Nelson CA. The implications of early adversity even before birth. *JAMA Netw Open* 2020. PMID 31995207.
47. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981;68:36-44.
48. Nyman A, Korhonen T, Munck P, Parkkola R, Lehtonen L, Haataja L. Factors affecting the cognitive profile of 11-year-old children born very preterm. *Pediatr Res*. 2017;82(2):324-332.

49. Odd DE, Whitelaw A, Gunnell D, Lewis G. The association between birth condition and neuropsychological functioning and educational attainment at school age: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2011;96(1):30-7.
50. Ozturk Ertem I, Krishnamurthy V, Mulaudzi MC, Sguassero Y, Bilik B, Srinivasan R, Balta H, Gulumser O, Gan G, Calvocoressi L, Johnson B, Shabanova V, Forsyth BWC. Validation of the International Guide for Monitoring Child Development demonstrates good sensitivity and specificity in four diverse countries. *Acta Paediatr*. 2019 Jun;108(6):1074-1086.
51. Robins D. M-CHAT. Available at: https://mchatscreen.com/wp-content/uploads/2018/03/M-CHAT-R_F_Bulgarian.pdf. One screen. Last seen on 18.1.2020 [One screen] [Last accessed on: Jan 15, 2020].
52. Sacrey LA, Bennett JA, Zwaigenbaum L. Early infant development and intervention for autism spectrum disorder. *J Child Neurol*. 2015;30(14):1921-9.
53. Schiffmann R, van der Knaap MS. An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009; 72:750-759.
54. Sharma A. Developmental examination: birth to 5 years. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011 Oct;96(5):162-75.
55. Shonkoff JP, Garner AS; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care; Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*. 2012;129(1):e232-46.
56. Shonkoff JP. Rethinking the definition of evidence-based interventions to promote early childhood development. *Pediatrics*. 2017;140(6). pii: e20173136.
57. Slopen N, McLaughlin KA, Shonkoff JP. Interventions to Improve Cortisol Regulation in Children: A Systematic Review. *Pediatrics* 2014;133:312-326.
58. Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O. Cerebral palsy-trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention. *Front Pediatr*. 2017;5:21.
59. Sydney Children's Hospitals Network. Developmental delay and intellectual disability. Available at: <https://www.schn.health.nsw.gov.au/find-a-service/health-medical-services/developmental-delay-and-intellectual-disability>. [One screen] [Last accessed on: JuLy 18, 2020].
60. von der Hagen M, Pivarsci M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, Bühner C, Wiczorek D, Kaindl AM. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(8):732-41.
61. Voss W, Neubauer AP, Wachtendorf M, Verhey JF, Kattner E. Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: what is the minimum age for reliable developmental prognosis? *Acta Paediatr*. 2007;96(3):342-7.
62. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, Carter JA; International Child Development Steering Group. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*. 2007;369(9556):145-57.
63. World Health Organization. Regional Office for Europe. Framework on Early Childhood Development in the WHO European Region. WHO, Copenhagen, 2019.
64. Wu Y, Lu YC, Jacobs M, et al. Association of prenatal maternal psychological distress with fetal brain growth, metabolism, and cortical maturation. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919940.
65. Young ME (ed.). From early child development to human development. World Bank, Washington, 2002.

MLPA-скрининг при пациенти с разстройства от аутистичния спектър

*Даниела Авджиева-Тзавелла, Адил Кадъм,
Траян Делчев, Стоян Бичев*

Разстройството от аутистичния спектър (РАС) е невробиологично обусловено нарушение на развитието, изразяващо се в неправилно функциониране на диадата социални взаимоотношения и комуникация и фиксирани стереотипни поведение, интереси или дейности (1). Популационната им честота е 1:68, по-често е засегнат мъжкия пол (2). Въпреки че при по-голямата част от случаите причината не може да бъде открита, днес е добре известно, че генетичните фактори имат важна роля в етиологията на РАС (3). Структурни хромозомни нарушения – варианти в броя копия на генома (copy number variants, CNVs), могат да бъдат открити чрез методите на молекулярната цитогенетика (MLPA, FISH, array CGH) при 10 – 15% от пациентите с аутизъм, което ги прави най-честия известен генетичен фактор в етиологията на това заболяване (4). Този процент е по-висок при случаите на синдромен аутизъм, когато поведенческите нарушения са съпроводени от други клинични симптоми като лицев дисморфизъм, аномалии на органите, епилепсия, умствена недостатъчност (5). Варианти в броя копия на генома в почти всички хромозоми са открити при пациенти с РАС (6). Повечето от тези CNVs обаче са изключително редки и са описани само при отделни случаи.

Скринирането на целия геном чрез сравнителна геномна хибридизация с микрочипове (**a**rray**c**omparative **g**enomic**h**ybridization, arrayCGH) е най-добрият наличен в момента метод за откриване на хромозомни преустройства и един от първите, който трябва да бъде използван при изясняване на диагнозата при дете с РАС (7, 8). Основен недостатък на метода е високата му цена. Това, както и необходимостта от специална, скъпоструваща апаратура са причините той да не бъде работен в много лаборатории. Друг проблем е, че все още се знае малко за клиничното значение на по-голямата част от откритите чрез микрочипов анализ CNVs, което пречи на интерпретацията на резултатите от теста и затруднява генетичната консултация.

Мултиплексната лигаза-зависима амплификация (**M**ultiplex **l**igation-dependent **p**robe **a**mplification, MLPA) е бърз, евтин и широкодостъпен метод. За разлика от arrayCGH той е таргетен – дава информация само за най-честите патогенни CNVs, което прави много лесна интерпретацията на резултатите.

Основен недостатък е, че не покрива целия геном и могат да бъдат изпуснати по-редки патогенни CNVs или такива с неясно значение (9).

В тази статия представяме нашия опит от приложението на MLPA като скринингов тест при деца с аутизъм.

Материал и методи

Чрез MLPA са изследвани 198 деца (140 момчета, 58 момичета), хоспитализирани в Отделението по клинична генетика за периода 2013 – 2018 г. Единствен критерий за включване в изследването е поставена от детски психиатър диагноза РАС. При всички е направена оценка от психолог и дисморфолог. Изключени са пациентите с моногенни синдроми (туберозна склероза, неврофиброматоза и др.). Всички са с нормален кариотип. По клинични индикации, със съответните тестове, при част от пациентите са изключени синдромите на Чуплива X хромозома, Angelman, Prader-Willi и Williams-Beuren, метаболитни заболявания и болести следствие на мутации в митохондриалния геном.

Мултиплексната лигаза-зависима амплификация е метод за определяне на брой копия на до 45 геномни ДНК секвенции в една мултиплексна реакция. За определянето броя копия на геномните ДНК секвенции се използват MLPA сонди. Всяка такава сонда се състои от два ологонуклеотида, които хибридизират комплементарно един до друг върху анализирувания геномен участък. Когато двете олигонуклеотидни сонди хибридизират една до друга следва стъпка на лигирането им една с друга. Лигирането, заедно с комплементарната хибридизация на двете олигонуклеотидни сонди гарантират високата специфичност на метода. Разграничаването на големия брой ампликони (до 45) се постига чрез добавянето на специфични олигонуклеотидни опашки с характерна дължина за всяка сонда. Всяка една от сондите е флуоресцентно белязана, което позволява разделянето на тези MLPA продукти да се извърши на ABI Genetic Analyzer с последващ анализ на Coffalyzer.Net.

За целта на това проучване ние използвахме комерсиалния кит за скрининг на микроделеционни синдроми MLPA P245 Microdeletion Syndromes, както и MLPA P036/070 Subtelomeres Mix китове за откриване на субтеломерни делеции и/или дупликации.

Резултати

Субмикроскопски хромозомни аберации бяха открити при 12 деца с аутизъм. Две от децата са със субтеломерни делеции в 14q и 2q респективно. Двама пациенти са с една и съща делеция в 1p36.33 района. Едно момиченце е носител едновременно на делеция в 6q и дупликация в 13q. Две от децата имат различни делеции в 4q. Едно момченце е с делеция в 8p. Бяха открити и четири дупликации – в 3p, 9p, 17p11.2 и 22q11.21.

Клиничните и молекулярно-генетичните характеристики на всички пациенти са представена в **Таблица 1**.

Таблица 1. Клинични и молекулярно-генетични характеристики на пациенти с PAC и субмикроскопски аберации диагностицирани чрез MLPA

Пациент №	MLPA резултат (гени)	Клинична картина
1	Del8p (<i>FBXO25</i>)	PAC, лицев дисморфизъм, хипертрихоза, умерена умствена недостатъчност
2	Del1p36.33 (<i>GABRD</i> , <i>GNB1</i> , <i>TNFRSF4</i>)	PAC, лицев дисморфизъм, затлъстяване, умерена умствена недостатъчност, хепатостеатоза
3	Del4q(<i>FRG1</i>)	PAC
4	Del1p36.33 (<i>GABRD</i> , <i>GNB1</i> , <i>TNFRSF4</i>)	PAC, лицев дисморфизъм, умерена умствена недостатъчност, междупредсърден дефект
5	Del2q (<i>ATG4B</i> , <i>CAPN10</i>)	PAC, лицев дисморфизъм, затлъстяване,
6	Dup 14q (<i>MTA1</i>)	PAC, лицев дисморфизъм,
7	Dup 22q11.21 (<i>CLDN5</i> , <i>GP1BB</i> , <i>SNAP29</i>)	PAC, лицев дисморфизъм, тежка умствена недостатъчност
8	Dup 3p (<i>CHL1</i>)	PAC, умерена умствена недостатъчност
9	Dup 17p11.2 (<i>LRRC48</i> , <i>LLGL1</i> , <i>PAI1</i>)	PAC, лицев дисморфизъм, умерена умствена недостатъчност <i>pectusexavatum</i>
10	Del6q (<i>TBP</i> , <i>PSMB1</i>), Dup 13q (<i>CDC16</i>)	PAC, лицев дисморфизъм, лека умствена недостатъчност, мускулна хипотония
11	Del4q(<i>TRIML2</i>)	PAC, лицев дисморфизъм, лека умствена недостатъчност, метопична краниостеноза, митрална инсуфициенция
12	Dup 9p(<i>DMRT1</i>)	PAC, лицев дисморфизъм

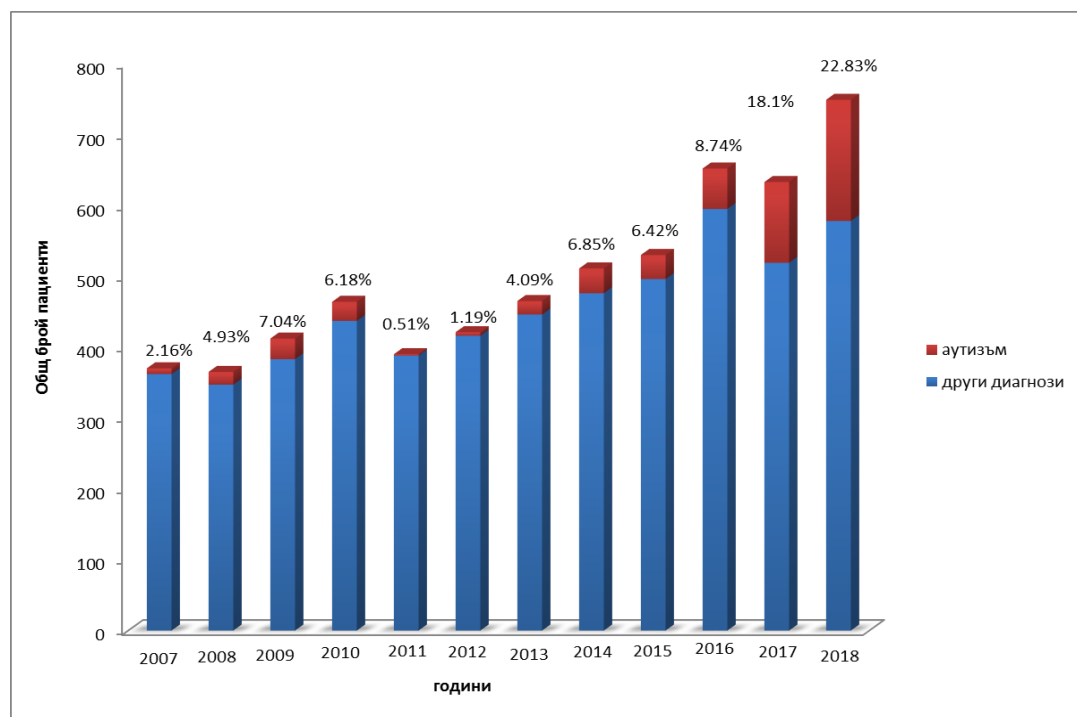
Дискусия

През последните години, поради различни обективни и субективни фактори (повишена информираност на медицинските специалисти, разширени диагностични критерии), значително се увеличи честотата на пациентите с аутизъм. Това доведе до активно търсене на причините за това състояние от различни научни колективи и днес етиологията при тези пациенти може да

бъде открита в 15 – 20% от случаите. От 2007 г. и лекарите в Отделението по клинична генетика активно работят в тази насока. Разработени са клинични алгоритми за диагностика при деца с аутизъм. От друга страна все повече родители търсят активно причината за състоянието на тяхното дете. Изнесените данни в **Таблица 2** и **Фигура 1** показват, че броят на приетите пациенти с аутизъм в Отделението по генетика се е увеличил от 8 деца през 2007 г. (2,16% от всички хоспитализирани) до 171 деца през 2018 г. или над 1/5 от всички хоспитализирани (22,83%).

Таблица 2. Брой пациенти преминали през Отделението по генетика за периода 2007 – 2018 г.

Година	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Общ брой	370	365	412	437	390	421	465	511	530	645	629	747
Аутизъм	8	18	29	27	2	5	19	35	34	57	114	171



Фигура 1. Брой пациенти преминали през Отделението по генетика за периода 2007 – 2018 г.

След хоспитализиране на пациента, основни стъпки в нашата работа са:

- Потвърждаване на диагнозата аутизъм от детски психиатър.
- Дискусия със семейството за наличните тестове и възможностите, които те дават. Генетичните и метаболитните изследвания не отхвърлят и не

потвърждават диагнозата аутизъм, те могат само евентуално да намерят причината за това състояние.

- Съставяне на индивидуален план за всяко дете на базата на анамнезата, соматичния статус и фамилната история.

MLPA анализът е тест на първи избор при деца със синдромен аутизъм. Тъй като CNVs са най-честия известен генетичен фактор и се откриват при 10 – 15% от пациентите с РАС (4), с това изследване започваме и при деца с изолиран аутизъм, когато анамнезата и статусът не насочват към метаболитна или митохондриална болест и липсват данни за фамилна обремененост по майчина линия за неврологични или психични заболявания.

При скринираните чрез MLPA 198 деца с аутизъм бяха открити 12 микроаберации или при 6% от всички изследвани, което съответства на резултатите от други подобни проучвания (9, 10).

Специално внимание заслужава генетичната находка при част от изследваните деца. Двама от нашите пациенти са с една и съща делеция в 1p36.33 района. Въпреки че това е най-често срещания микроделеционен синдром (1:5 000 – 1:10 000) той е трудно разпознаваем клинично, поради различните генетични механизми, по които настъпва делецията, различните размери и позиция на делетирания район и съответно изключително вариабилната клинична картина (11). Много различна е клиничната картина и при нашите пациенти. За съжаление MLPA анализът не може да определи точния размер на делетирания район и всички включени в него гени. За тази цел е препоръчително да се направи arrayCGH. Асоциация на РАС с този синдром е описана и от други автори (12).

Пациент 7 е с дупликация на 22q11.21 (**Табл. 1**). Добре известна е връзката на делецията в този локус (синдром на DiGeorge) с различни поведенчески нарушения като дефицит на вниманието с хиперактивност и шизофрения. С аутизъм са 20% – 50% от децата с 22q11.21 делеция (13). Изяснена е връзката на много от гените разположени в този район с неврокогнитивното развитие, което предполага, че тяхната дупликация би могла да е рисков фактор за поява на РАС. Много вариабилна е клиничната картина при дупликация на 22q11.21 – от асимптомни носители до такива с тежка умствена недостатъчност и/или аутизъм (14). Поради описаните случаи на асимптомно носителство на 22q11.21 дупликацията и за да потвърдим връзката на откритата микроаберация с клиничните прояви при нашия пациент изследвахме двамата родители, които са с нормални резултати от MLPA анализа.

Подобна е ситуацията с 17p11.2 локуса. Както делециите (синдром на Smith-Magenis), така и дупликациите (синдром на Potocki-Lupski) на тези гени често асоциират с РАС (15). Със синдром на Potocki-Lupski е пациент 9 от нашата група.

Заслужава да бъде отбелязан и факта, че въпреки широкоприетото схващане, че хромозомните микроаберации водят до синдромен аутизъм, две от децата в нашата група – пациенти 3 и 8, съответно с делеция 4q(*FRG1*) и дупликация 3p (*CHL1*) са еуморфни и без съпътстващи аномалии.

Заклучение

Разстройствата от аутистичния спектър са клинично и генетично хетерогенна група заболявания, което значително затруднява етиологичното им изясняване. Само при ясна етиология може да бъде определен риска от повторение в семейството и да се проведе пренатална диагностика.

MLPA анализът, въпреки недостатъците му като таргетен метод, е ефективна, по-евтина и по-достъпна алтернатива на arrayCGH. В изследваната от нас група чрез MLPA хромозомни микроаберации бяха открити при 6% от децата. Съпровождащите аутизма умствена недостатъчност и лицев дисморфизъм са често срещани, но не задължителни при тези пациенти.

Литература

1. Association AP, Force APAD-T. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed ed. United States: Washington, D.C.: American Psychiatric Association, c2013; 2013.
2. Summ MS. Prevalence of autism spectrum disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. United States 2012; Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss6103.pdf>.
3. Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatry* 2007;12:2-22.
4. Prasad A, et al. A discovery resource of rare copy number variations in individuals with autism spectrum disorder. *G3 (Bethesda)*. 2012;2(12):1665–85.
5. Stobbe G, Liu Y, Wu R, et al. Diagnostic yield of array comparative genomic hybridization in adults with autism spectrum disorders. *Genet Med* 2014;16:70-7.
6. Chung BH, Tao VQ, Tso WW. Copy number variation and autism: new insights and clinical implications. *J Formos Med Assoc* 2014;113:400-8.
7. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genetics in Medicine* 2013;15:399–407.
8. Schaefer G. Clinical genetic aspects of autism spectrum disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 2016; 17:180.
9. Capkova P, Srovnal J, Capkova Z, Staffova K, Becvarova V, Trkova M, Adamova K, Santava A, Curtisova V, Hajduch M, Prochazka M. MLPA is a practical and complementary alternative to CMA for diagnostic testing in patients with autism spectrum disorders and identifying new candidate CNVs associated with autism. *PeerJ*. 2019;6:e6183.

10. Ghasemi Firouzabadi S, Vameghi R, Kariminejad R, Darvish H, Banihashemi S, Firouzkouhi Moghaddam M, Jamali P, Farbod Mofidi Tehrani H, Dehghani H, Raeisoon MR, Narooie-Nejad M, Jamshidi J, Tafakhori A, Sadabadi S, Behjati F. Analysis of Copy Number Variations in Patients with Autism Using Cytogenetic and MLPA Techniques: Report of 16p13.1p13.3 and 10q26.3 Duplications. *Int J Mol Cell Med*. 2016;5(4):236-245.
11. Gajecka M, Mackay KL, Shaffer LG. Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007; 145C:346-56.
12. Cai G, Edelmann L, Goldsmith JE, Cohen N, Nakamine A, Reichert JG, Hoffman EJ, Zurawiecki DM, Silverman JM, Hollander E, Soorya L, Anagnostou E, Betancur C, Buxbaum JD. Multiplex ligation-dependent probe amplification for genetic screening in autism spectrum disorders: efficient identification of known microduplications and identification of a novel microduplication in ASMT. *BMC Med Genomics*. 2008;1:50.
13. Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, Klaassen PW, Heineman-de Boer JA, Beemer FA, Swaab H, Kahn RS, van Engeland H: The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006, 45(9):1104-1113.
14. Yobb TM, Somerville MJ, Willatt L, Firth HV, Harrison K, MacKenzie J, Gallo N, Morrow BE, Shaffer LG, Babcock M, Chernos J, Bernier F, Sprysak K, Christiansen J, Haase S, Elyas B, Lilley M, Bamforth S, McDermid HE: Microduplication and triplication of 22q11.2: a highly variable syndrome. *American journal of human genetics* 2005, 76(5):865-876.
15. Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CM, Eifert A, Friedman EM, Glaze D, Krull K, Lee JA, Lewis RA, Mendoza-Londono R, Robbins-Furman P, Shaw C, Shi X, Weissenberger G, Withers M, Yatsenko SA, Zackai EH, Stankiewicz P, Lupski JR: Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *American journal of human genetics* 2007, 80(4):633-649.

Езикови нарушения: клинични и генетични аспекти

Иглика Соткова-Иванова

Увод

Езиковите нарушения представляват значителни дефицити в езиковите умения, които не могат да бъдат напълно отдадени на когнитивни, моторни, сензорни или социоемоционални фактори. Те са част от по-общата категория на комуникативните нарушения.

Според DSM5 **комуникативните нарушения** за дължат на дефицити в три основни домейна: език, реч (говор) и комуникация (общуване).

Езикът е система от звуци и/или знаци служеща за кодиране и декодиране на информация. Той бива: говорим, писмен, жестомимичен и т.н. Основните му характеристики са форма, функция и приложение.

Речта това е говоримият език. Терминът е въведен от Фердинанд дьо Сосюр, който пръв прави разграничението език-реч (langue-parole). Според него езикът, това са граматическите построения, а речта си служи с тях, за да създава живия език и да изразява мисълта. Тя съдържа и отразява индивидуалното, частното, единичното, моментното и неповторимото в езика. Нейни основни характеристики са артикулация, плавност, качество и резонанс на гласа.

Комуникацията (общуването) е всяко вербално или невербално поведение (независимо дали е умишлено или непреднамерено), което повлиява поведението, идеите или нагласата на другия индивид (1).

Класификации на езиковите нарушения

Езиковите нарушения се класифицират по Международната класификация на болестите – 10 издание (МКБ-10) и Диагностичния и статистически наръчник (DSM), чието пето издание (DSM 5) отразява съвременните концепции. Еволюцията в разбирането на езиковите нарушения е видима при сравняване на класификациите между DSM IV и DSM 5 (табл. 1).

Таблица 1. Сравнителна класификация на езиковите нарушения между DSM IV и DSM 5 (2)

DSM IV (2000 г.)	DSM V (2013 г.)
Експресивни и смесени рецептивно експресивни езикови нарушения	Езикови нарушения
Фонологични нарушения	Говорни нарушения
Заекване	Нарушения в плавността на речта с начало в детството
	Социално (прагматично) нарушение на комуникацията
	Неопределено нарушение на комуникацията

Новото в класификацията на DSM5 от 2013 г. е обединението на нарушенията в експресивна и рецептивна реч под общ термин езикови нарушения, замяната на термина фонологични нарушения с говорни и появата две нови подгрупи: социално (прагматично) нарушение на комуникацията и неопределено нарушение в комуникацията (2).

Представяме и **класификацията на езиковите нарушения по МКБ 10** от 2004 г., която все още се прилага у нас (3):

- F80 Специфични разстройства в развитието на речта и езика
 - F80.0 Специфично разстройство на артикулацията
 - F80.1 Разстройство на експресивната реч
 - F80.2 Разстройство на рецептивната реч
 - F80.3 Придобита афазия с епилепсия
 - F80.8 Други разстройства в развитието на речта и езика
 - F80.9 Разстройство на речта и езика неуточнено

Клинични аспекти на езиковите нарушения

Езиковите нарушения засягат около 7% от децата в училищна възраст и се срещат два пъти по-често при момчета отколкото при момичета. При 50% от засегнатите проблема се преодолява в зряла възраст (1).

Научаването и използването на езика зависи както от рецептивни, така и от експресивни умения. Експресивната способност е свързана с продукцията на вокални, жестови и вербални сигнали. Рецептивната способност се отнася до процеса на получаване и разбиране езикови съобщения. Езиковите умения трябва да бъдат оценявани и в двете модалности (експресивна и рецептивна), тъй като нарушенията могат да се различават по тежест.

Диагностични критерии на езиковите нарушения според DSM5 от 2013 г.

- А.** Трудности в усвояването и използването на езика в различните му модальности (т.е. говорим, писмен, жестомимичен или друг) поради дефицит в разбирането или експресията. Симптомите са:
 - 1. Беден речник.
 - 2. Неправилна структура на изреченията (нарушена е способността за свързване на думите в изречения, следвайки правилата на граматиката и морфологията).
 - 3. Нарушения в дискурса (способността за използване на лексиката и свързване на изреченията за обяснение или описанието на тема, поредица от събития или провеждане на разговор).
- Б.** Езиковите умения са значително по-ниски от очакваните за възрастта, което води до ограничения в комуникация, социалното участие, академичната постижение и професионално представяне.
- В.** Началото на симптомите е в ранния период на развитие.
- Г.** Трудностите не се дължат на слухови или други сензорни нарушения, липсва двигателна дисфункция или друго неврологично състояние и не са свързани с интелектуален дефицит или глобално изоставане в развитието (1).

Профил на децата с езикови нарушения

Първите думи и фрази на детето с езиково нарушение се появяват по-късно, речникът им е по-беден и еднообразен, изреченията са по-кратки и прости с граматични грешки. Често срещат трудности в намирането на точните думи, в използване на синоними; не разбират множественото значение на думите. Трудно е запомнянето на нови думи и информация, което се манифестира се с трудност в следване на инструкции напр. запомнянето на телефонен номер или списък за пазаруване (1).

Табл. 2. Алармиращи белези за родителите за наличие на езиково нарушение (4).

На 1 г.в.	На 2 г.в.	На 3 г.в.
Липсва реакция към звука	Минимални опити за общуване с жестове или думи	Ограничено използване на речта
Липсва „бърборене“	Липсват първи думи	Речта не е разбираема за родителите
Затруднено хранене	Трудност в следването на простите указания	Ограничено разбиране на прости въпроси
Не имитира	Несъгласуван отговор на „не“	Трудност при назоваване на обекти или по картинка
Ограничено използване на жестове		Прости фрази
		Фрустрация при комуникация

Диференциална диагноза

1. Нормални вариации в езика – Езиковото разстройство трябва да се различава от нормални вариации в развитието, което е особено трудно преди 4-годишна възраст. При оценката трябва да се вземат предвид регионалните, социални, културни и етнически вариации на езика (напр. диалекти).
2. Слухови или други сензорни увреждания – Езиковият дефицит може да бъде свързан с със слухово увреждане, друг сензорен дефицит или с моторен речеви дефицит. Диагнозата на езиковото разстройство може да се постави, когато езиковия дефицит е по-тежък от този, който се съответства на интелектуалното развитие.
3. Интелектуално изоставане – Закъснението в езиковото развитие е основна черта на интелектуалните затруднения.
4. Неврологични нарушения – езиковото разстройство може да бъде придобито във връзка с неврологично разстройство, включително епилепсия (например придобита афазия или синдром на Landau-Kleffner).
5. Езиков регрес: Под 3-годишна възраст диференциална диагноза се прави най-често с разстройство от аутистичния спектър (РАС). В някои случаи диференцирането на двете състояния е затруднено. Основна разлика е липсата на стереотипно и репетитивно поведение и на абнормна игра при децата с езикови нарушения, както и наличието при тях на нормална или дори засилена невербална комуникация, която е дефицитна при РАС. При езиковото нарушение няма регрес. Над 3 г.в. загубата на езика може да е симптом на епилептична или друга енцефалопатия (1).

Тестове за оценка на езиковите нарушения

При оценка речта, езика и комуникация трябва да вземат предвид културните и езикови особености на индивида, особено за лица, които растат в двуезични среди. Стандартизираните тестове за оценка на езиковото развитие и невербалния интелектуален капацитет трябва да са специфични за отделната културна и езикова група индивиди.

Най-често използваните тестове в практиката са (5):

1. Диагностика и превенция на езика 3 – 4 (ДПЕ 3 – 4): бърз тест за оценка на комуникативното развитие на децата от 3 до 4 г. (5)
2. „Въпросник към възпитатели и учители за деца на възраст 1½ – 5 г.“ на Achenbach (1997 г.) – Изследва нарушения в поведенческото, емоционалното и социалното функциониране на деца в предучилищна възраст. (5)
3. Рейтинг скала за оценка на детското развитие (Developmental profile 3) – инструмент за оценка на развитието от 0 до 13 години. Използва се като скрининг за нуждите на детето от специално образование. (5)
4. Тестова батерия за оценка на дислексия на развитието (DDE 2) – Тя е предназначена за ученици от 2. до 8. клас. Батерията позволява диференцирана оценка на уменията за фонемно-графемното кодиране и декодиране и уменията за семантичен анализ на речта. (20)
5. Методика за оценка на образователните потребности на деца и ученици (МООПДУ) (20))
6. Тест за езиково развитие за български език – А. Георгиева (21)
7. Тест с повтаряне на безсмислени думи (non-word repetition test – Mottier) (6)
8. Невербалният квотиент IQ е над $x-1SD$ – HAWIK-R (Raven 3 – 5 г)
9. Тест за нервно-психическо развитие на пет годишна възраст (22)

Поведение и прогноза

Децата с езикови нарушения се насочват към логопед и психолог за диагностична оценка и по-нататъшна интервенция. Прогнозата е оптимистична, когато се установява добра рецептивна реч и невербална комуникация и има символна игра. Децата с рецептивни езикови нарушения са с по-лоша прогноза: те са по-резистентни на лечение. Четенето с разбиране при тях е чест съпътстващ проблем.

Езиковите нарушения се асоциират също с увеличен риск за дислексия, дисграфия и поведенчески проблеми в ученическа възраст.

Говорни (речеви) нарушения

Говорът е ясната артикулация на фонемите, които в комбинация съставят изречените думи. За говорната продукция се изисква както фонологичното познание на звуците, така и способност за координиране движенията на артикулаторите (т.е. челюстта, езика и устните) с дишането и вокализацията.

При нормално развиващите се деца на 4-годишна възраст вече говорът е напълно разбираем при всички, докато на 2-годишна възраст е разбираем само при 50% от децата (1).

Диагностични критерии по DSM5:

- А. Трудности във възпроизвеждането на говоримия език, което е свързано със затруднения в разбирането и нарушава вербалната комуникация.
- Б. Нарушението води до ограничена комуникация, което пречи на социалната дейност, академичните постижения или професионално представяне.
- В. Началото на симптомите е в ранния период на развитие.
- Г. Затрудненията не се дължат на вродени или придобити състояния, като церебрална парализа, цепка на небцето, загуба на слуха, травматично увреждане на мозъка или друго медицинско или неврологично заболяване.

Социално (прагматично) нарушение в комуникацията

Това е нова подкатегория в DSM 5. Характеризира се с първични трудности в прагматиката или социалната употреба на езика, проявяващо се в с дефицит в разбирането и следване на социалните правила на вербалната и невербалната комуникация (1).

Диагностични критерии по DSM5:

- А. Трудности в социалното използване на вербалната и невербалната комуникация, включващ:
 - 1. Дефицити в използването на комуникация за социални цели, напр. в споделяне на информация.
 - 2. Нарушена способност за промяна в комуникацията, така че да е съответна на контекста или на нуждите на участниците.

3. Трудности в спазването правилата за разговор и разказване на истории.
- В. Дефицитите водят до функционални ограничения в ефективната комуникация, социалното участие, социалните отношения, академичните постижения и или професионалното представяне.
- С. Началото на симптомите е в ранния период на развитие.
- Д. Симптомите не се дължат на друго медицинско или неврологично заболяване или на намалени способности в областта на словесната структура и граматиката и не са свързани с разстройство на аутистичния спектър, нарушение на интелектуалното развитие, глобално забавяне на развитието или друго психично разстройство (1).

Диференциална диагноза

1. Разстройство от аутистичния спектър (РАС) – Прагматичното нарушение в комуникацията най-често се диференцира от синдрома на Аспергер, където има рестриктивност на темата, ограничаване на интересите, нарушена теория на ума.
2. Нарушение с дефицит на внимание и хиперактивност (ADHD) – Първичните дефицити при ADHD могат да причинят увреждания в комуникацията, социалното участие и академичните постижения. Въпреки това при ADHD формирането на езика в първите години от живота е нормално.
3. Социално тревожно разстройство – Симптомите на разстройство на социалната комуникация се припокриват с тези на социално тревожно разстройство. Отличителната черта е времето на появата на симптоми. При социално (прагматично) разстройство на комуникацията индивидът никога не е имал ефективна социална комуникация; при социално тревожно разстройство социалната комуникация и умения са усвоени по подходящ начин, но не се използват поради безпокойство, страх или страдание от социални взаимодействия.
4. Интелектуален дефицит – Уменията за социална комуникация може да са недостатъчни сред индивидите с глобално изоставане в развитието или интелектуално увреждане (1).

Табл. 3. Диференциална диагноза между езиково нарушение, прагматично езиково нарушение и разстройство от аутистичния спектър (7)

Езиково нарушение	Прагматично езиково нарушение	Разстройство от аутистичния спектър
• Чисто езиково нарушение • Може да засегне рецептивната и/или експресивната реч	• Слабо използване на социален език • Забавено ранно езиково развитие • Слабо разбиране на разговор	• Нарушени социални взаимодействия • Нарушена комуникация • Ограничени интереси • Репетитивно поведение

Коморбидност при езиковите нарушения

Много от децата не попадат точно в една диагностична категория, а пък други преминават от една категория в друга по време на езиковото си развитие. Около 15% от децата с говорни нарушения имат и езиково разстройство, а около 5% от децата с езиково нарушение също изпитват трудности с говора (8).

Над 60% от заекващите имат паралелно говорни и езикови нарушения, най-често срещаните от които са нарушения на артикулацията (9).

Повишен е рискът и от съпътстващи нарушения като забавяне в нервно-психическото развитие, когнитивни нарушения, социални проблеми, дефицит на грамотността и поведенчески затруднения (10).

Генетични фактори при езиковите нарушения

Дефицитите на езика и речта често са наследствени със силна фамилна агрегация (11). Изследванията на близнаците показват висока конкордантност при монозиготни близнаци в сравнение с дизиготните (12).

1. Методи на генетичните проучвания при езикови нарушения

При нарушения на речта и езика, където основният биологичен механизъм е неясен, идентификацията на гените за предразположеност обикновено започва с безпристрастен скринингов подход. Тази стъпка позволява идентифицирането на кандидат-региони като по този начин се намалява броят на възможните гени до управляем размер преди по-задълбочено проучване. Тези скринингови подходи обикновено са под формата на изследване за свързаност (linkage) или асоциативни изследвания (13).

А. Изследвания за свързаност (linkage) – проучванията се изследват семейства с няколко засегнати от заболяването членове. Обикновено се извършват на ниво геном (анализ на свързаност на геномно ниво, GWLA), но могат да бъдат насочени към специфични хромозомни региони. Търсят се корелации между нивото на генетичната идентичност и нивото на фенотипното сходство за всяка двойка сибси.

Анализът за свързаност е стабилен и мощен метод за откриване на генетични фактори, но с ниска резолюция. Въпреки че тези проучванията могат да бъдат извършени с относително малки размери на изследваните хромозомни области, те често водят до идентифициране на голям набор гени, което налагат последващи изследвания с по-висока резолюция, наречени асоциативни проучвания, за да се идентифицира специфичен кандидат-ген (14).

Б. Асоциативни проучвания:

При този тип проучвания се изхожда от принципа, че генетичните вариации, свързани със заболяването, ще са по-чести при засегнатите индивиди (т.нар. случаи), отколкото при незасегнатите индивиди (контролите). Предимства на методиката е по-добрата резолюция на генетичната информация, а недостатък е генотипизирането на голям брой генетични маркери в изключително големи проби.

В. Пълното екзомно секвениране (Whole exome sequencing, WES) осъществено се чрез секвениране от ново поколение (NGS-Next-generation sequencing) представлява широкомащабна техника за секвениране с цел идентифициране на редки или *denovo* получени мутации при генетични заболявания. По-голямата част от тези мутации могат да увеличат риска, но не и да са „причина“ за заболяването, което е в подкрепа на полигенният модел на тези състояния. Много от гените, носещи мутации, са идентифицирани като важни участници в редица генни мрежи – синаптичната пластичност, невронален растеж и миграция (15).

В близко бъдеще методите на NGS (Next-generation sequencing) ще се превърнат в стандартни инструменти в молекулярните изследвания на говорните и езикови нарушения.

Както бе отбелязано по-горе, стратегиите за откриване на ген ще трябва да излязат извън парадигмите *denovo*, които бяха толкова успешни при изучаване на интелектуалния дефицит и разстройството от аутистичния спектър. Изследователите ще бъдат изправени пред голямото предизвикателство да разберат кой от многото установени варианти, носени от засегнатия индивид, са патогенетично значими за нарушенията на говора и/или езика. Различни изчислителни и експериментални методи могат да помогнат за установяване на биологичните роли на откритите варианти и в крайна

сметка да се открият гените, важни за нашия уникален капацитет за говорим език (15).

Кандидат-гени

Един от първите гени асоцииран с езиково нарушение е **FOXP2** гена. Той кодира транскрипционен фактор, отговорен за регулиране 300 – 400 неврални гена, много от които функционално представляват много вероятни кандидат-гени за речеви и езикови нарушения (16). Нарушенията на речта и езика, свързани с FOXP2 имат специфична фенотипна изява: детска апраксия на речта, нарушение на речевото двигателно програмиране или планиране.

Основната генетична причина за речеви и езикови нарушения свързани с FOXP2 са или мутации на ниво ген или нарушения на ниво хромозоми – структурни и бройни аберации, майчина унипарентна дизомия на хромозома 7 (UPD7), включваща FOXP2. Генетичната аберация определя това дали ще са налице само речеви и езикови нарушения (говорно-езиково разстройство, свързано само с FOXP2) или е вероятно да има и глобално нарушения в развитието и поведението (FOXP2-плюс речево и езиково разстройство). При нарушения, свързани само с FOXP2, невербалния интелект обикновено е запазен в сравнение с вербалния. Налице е нарушения във фината моторика при нормална груба моторика. При някои лица е възможно да е налице разстройство от аутистичния спектър или дисмрофия. При FOXP2-plus речево и езиково разстройство – оралните двигателни дефицити, глобалното забавяне на развитието и разстройството от аутистичния спектър са много по-често срещани (23).

CNTNAP2 е един от гените, регулирани от FOXP2. Разположен на хромозома 7. Този ген също има роля в предразположеността към някои форми на езиково нарушение. В проучване през 2008 г. S.C. Vernes et al. (2008) установяват, че девет общи генетични варианта, включващи промени в единични базови двойки (единични нуклеотидни полиморфизми) в CNTNAP2 корелират с по-слабо представяне при някои езикови тестове, като експресивния и рецептивен език и фонологична краткотрайна памет, в кохорта от семейства с езикови нарушения (17).

Изследванията за свързаност на целия геном идентифицират три основни локуса за езиково нарушение – хромозоми 13,16 и 19 (17). Регионът на хромозома 16 е обект на най-задълбочено изследване. Интерес представляват вариациите на два гена ATR2C2 и SMIP ген, които също са кандидат-гени за нарушение на езиковото развитие 24.

АТР2С2 кодира калциева АТФ-аза и е отговорен за регулирането на клетъчните нива на калций и манган. Калцият е важен вътреклетъчен посредник и участва в много невронални процеси, включително краткосрочна памет (14).

СМРР-кодира адапторен протеин, за който се смята, че е част от цитоскелета (18). Цитоскелетното ремоделиране играе ключова роля в синаптичната формация и миграцията на невроните (18).

Двата гена се свързват предимно с изпълнението на задача от вербалната краткотрайна памет, подкрепяйки важността на процесите на паметта при усвояването на езика (18).

Изводи

Езиковите, говорни и комуникативни нарушения засягат всички сфери в развитието на индивида – психологична, емоционална, социална и академична. Късната или липсваща диагноза и терапия се свързват повишен риск от социална изолация, депресия и поведенчески проблеми, поради което е важно ранното диагностициране и интервевениране.

Идентифицирането на генетичните фактори за предразположеност ще позволи изясняването на биологичните пътища и невро-когнитивните механизми, които са свързани с процесите на усвояване на речта и езика и играят ключова роля в етиологията на тези нарушения.

Въпреки че, в момента генетиката няма достатъчно познания да информира практиката, все пак начинанието си заслужава. Постепенно се изгражда солидна база от знания, която, заедно с открития от други методи на изследване, един ден може да подпомогне ранната диагностика и лечение на езиковите нарушения.

Литература

1. American Psychiatric Association. Communication disorder In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V. (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association. 2013
2. Shujah Z, Mulligan A. Differences between DSM-IV and DSM-5 as applied to child and adolescent psychiatry and neuro developmental disorders. <https://doi.org/10.1017/ipm.2017.35>
3. World Health Organization. (2004). ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision, 2nd ed. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>
4. Visser-Bochane M I, Gerrits E, Schans C P, Reijneveld SA, Luinge MR. A typical speech and language development: A consensus study on clinical signs in the Netherlands. International Journal of Language & Communication Disorders, 2016;52(1), 10-20.
5. Заякова Е, С. Шопова С, Родопска Е, Славкова Е, Денева Д, Колева М, Томов В, Божинова В. Развитие в ранна детска възраст със специализиран логопедичен тест „ДПЕ 3-4“. Българска Неврология Том 16 / Брой 1 Допълнение 1 Май, 2015 ISSN 1311-8641

6. The SLI Consortium (SLIC) Highly Significant Linkage to the SLI1 Locus in an Expanded Sample of Individuals Affected by Specific Language Impairment *Am J Hum Genet.* 2004 Jun; 74(6): 1225–1238.
7. Йорданова Р. Пресечни точки на разстройството от аутистичния спектър със специфичното езиково нарушение. В: Иванов И, Пилософ В (ред.). Педиатрични аспекти на аутизма в светлината на медицината на доказателствата. Доклади от Втората мултифасетна конференция върху детското развитие, 3-4.4.2015, Пловдив. Лакс бук, Пловдив, 2016г, 191-198.
8. Shriberg LD, Tomblin JB, McSweeney JL Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. *J SpeechLangHearRes.* 1999 Dec; 42(6):1461-81.
9. Nippold MA Stuttering and language ability in children: questioning the connection. *Am J SpeechLangPathol.* 2012 Aug; 21(3):183-96.
10. Conti-Ramsden G, Botting N. Emotional health in adolescents without a history of specific language impairment (SLI). *J Child Psychol Psychiatry.* 2008 May; 49(5):516-25.
11. Rice ML Language growth and genetics of specific language impairment. *Int J SpeechLangPathol.* 2013 Jun; 15(3):223-33.
12. Bishop DV The role of genes in the etiology of specific language impairment. *J Commun Disord.* 2002 Jul-Aug; 35(4):311-28.
13. Elston RC, Anne Spence M Advances in statistical human genetics over the last 25 years. *Stat Med.* 2006 Sep 30; 25(18):3049-80.
14. D.F. Newbury and A.P. Monaco Genetic Advances in the Study of Speech and Language Disorders *Neuron.* 2010 Oct 21; 68(2-13): 309–320.
15. Chen XS, Reader RH, Hoischen A, Veltman JA, Simpson NH, Francks C, Newbury DF, Fisher SE, Next-generation DNA sequencing identifies noovel gene variants and path ways involved in specific language impairment. *Sci Rep.* 2017 Apr 25; 7:46105.
16. Vernes SC, Spiteri E, Nicod J, Groszer M, Taylor JM, Davies KE, Geschwind DH, Fisher SE High-throughput analysis of promoter occupancy reveals direct neural targets of FOXP2, a gene mutated in speech and language disorders. *Am J Hum Genet.* 2007 Dec; 81(6):1232-50
17. Vernes SC1, Newbury DF, Abrahams BS, Winchester L, Nicod J, Groszer M, Alarcón M, Oliver PL, Davies KE, Geschwind DH, Monaco AP, Fisher SE. A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *N Engl J Med.* 2008 Nov 27; 359(22):2337-45
18. Newbury D.F., Winchester L., Addis L., Paracchini S., Buckingham L.L., Clark A., Cohen W., Cowie H., Dworzynski K., Everitt A. CMIP and ATP2C2 modulate phonological short-term memory in language impairment. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 85:264–272
19. Onnis L, Truzzi A, Ma X Language developmental disorders: Possible genes and environment interactions. *Res Dev Disabil.* 2018 Nov; 82:132-146.
20. Джузепе Сартори, Ремо Жоб, Патрицио Тресолди Българска адаптация: Проф. д.пс.н. Ваня Матанова и доц. д-р Екатерина Тодорова в сътрудничество с Мартин Колев. DDE - 2 Тестова батерия за оценка на дислексия на развитието
21. Георгиева, А., За терминологията в логопедията: I. Базови категории, В: сп. “Специална педагогика”, София, септември/1996;
22. Йорданова Р, Иванов И. Тест за нервно-психическо развитие на петгодишна възраст (NDT5). Медицински университет - Пловдив, Пловдив, 2019
23. Morgan A, Fisher SE, Scheffer I, et al. FOXP2-Related Speech and Language Disorders. 2016 Jun 23 [Updated 2017 Feb 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368474/>
24. Newbury, D. F., Winchester, L., Addis, L., Paracchini, S., Buckingham, L.-L., Clark, A., Cohen, W., Cowie, H., Dworzynski, K., Everitt, A., Goodyer, I. M., Hennessy, E., and 19 others. CMIP and ATP2C2 modulate phonological short-term memory in language impairment. *Am. J. Hum. Genet.* 85: 264-272, 2009.

Функционална оценка на състоянието, поведението и развитието

Елена Тимова

Увод

Функционалните умения представляват набор от компетентности, способности и възможности, които позволяват на един човек да се справи успешно с реални житейски ситуации в съвременното общество. Оценката на индивидуалните потребности от допълнителна подкрепа за личностно развитие на човека е функционална. Проучванията сочат, че диагнозите сами по себе си не са достатъчни, за да предвидят нуждите от услуги, продължителността на хоспитализация, необходимостта от грижи и последствията за човешкото функциониране. Наличието на заболяване или разстройство на здравето не е достатъчно информативно за тези цели. Липсват данни за нивата на човешкото функциониране и за конкретния вид и тежест на уврежданията (2).

Комбинираните ефекти от множество увреждания могат да доведат заедно до значително ограничение, когато интерактивните и кумулативните ефекти на уврежданията ограничават няколко дейности. Това води до необходимостта от общ език и рамка за описание на човешкото здраве и на различни състояния, свързани с него.

I. Международна класификация на функционирането, уврежданията и здравето (ICF)

A. Обща информация

Международната класификация за функционирането на човека, уврежданията и здравето (МКФУЗ, International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF) предоставя система за целенасочена класификация. ICF дава възможност да се събере необходима база от данни по един последователен и сравним на международно ниво начин (2).

В ICF увреждането и човешкото функциониране са разгледани като следствия от взаимодействието между *здравословното състояние на човека* (заболявания, разстройства и наранявания) и *факторите на средата* (контекста). Сред *факторите на средата* има външни – *фактори от*

обкръжението (например, социално отношение, характеристики на архитектурната среда, закони и социални структури, също така климат, местност и т.н.); и вътрешни фактори – *фактори на човешката индивидуалност (личностни факти)*, които включват черти като пол, възраст, умения за справяне, социална среда, образование, професия, минало и настоящ опит, цялостна схема на поведение, характер и други фактори, които влияят върху това как се преживява увреждането от човека.

Наличието на увреждане означава **нарушение на човешкото функциониране** на едно или повече от следните нива:

- Накърняване на физическото тяло
- Ограничение на възможностите за действие
- Ограничение на възможностите за участие (2)

Трите основни концептуални предимства на функционалната оценка в сравнение с традиционните подходи за оценка на развитието са: (1) включване на помощ от хора и устройства при определяне на напредъка във функционирането; (2) подчертаване на функционалното съдържание; (3) измерване на независимостта, а не на нормалността (3).

МКФУЗ предлага стандартизирана терминология и рамка за описание на здравното състояние на човека и на различни състояния, свързани с него. Това е класификация, даваща определение на компонентите на здравето и благосъстоянието на човека. Тя спомага, да се опишат промените във функционирането и в структурата на тялото. По този начин се предоставя детайлна информация какво индивид със здравословен проблем може да прави в ежедневието (*ниво на възможностите*) и какво прави той (*ниво на изпълнение*).

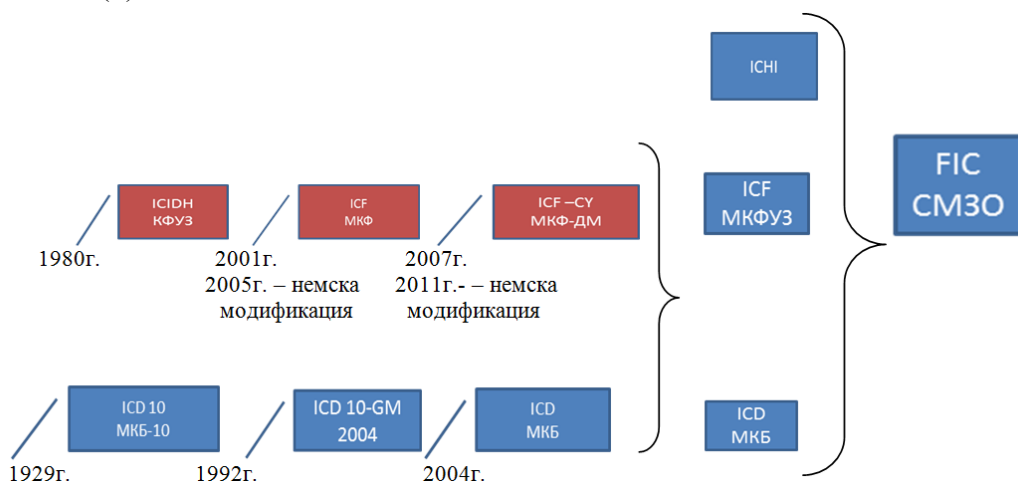
Областите на функциониране са класифицирани от гледна точка на човешкото тяло, човешката индивидуалност и на обществените конструкции посредством два списъка:

- *списък на функциите и структурата на тялото*
- *списък на областите на функциониране и участие.*

Увреждането винаги представлява взаимодействие между особеностите на самия човек и тези на обкръжението, в което той живее.

МКФУЗ принадлежи към „семејството“ на международните класификации, разработени от Световната здравна организация (СЗО) с цел да бъдат прилагани към различните аспекти на здравето (Фиг. 1). Семејството от международни класификации на СЗО създава рамка за класифициране на голям обем информация за здравното състояние (напр. диагностика, функциониране, увреждания, причини за връзка със услугите на

МКБ-10 дава диагностична рамка на болестите, разстройствата и другите състояния и заболявания, като тази информация се обогатява от допълнителната информация, съдържаща се в МКФУЗ относно функционирането. Взети заедно, информацията за диагнозата плюс тази за функционирането дават много по-широка и смислена картина на здравното състояние на хората и населението, която може да се използва и за вземане на решения (4).



ICIDH – Класификация на функционирането, уврежданията и здравето;
ICF – Международна класификация на функционирането;
ICF – CY – Международна класификация на функционирането, уврежданията и здравето: версия за деца и младежи;
ICD – Международна класификация на болестите;
ICD 10 – Международна класификация на болестите – 10 ревизия;
ICD 10-GM – Международна класификация на болестите – 10 – немска модификация;
ICHI – Международна класификация на здравните интервенции (5)

МКФУЗ се откъсва от концепцията на класификацията за „последствията от заболяването“ (версията от 1980 г.) и се превръща в класификация на „компонентите на здравето“. „Компонентите на здравето“ определят съставните части на здравето, докато „последствията“ обръщат внимание на влиянието на болестите и другите състояния, които могат да се проявят като резултат. По този начин МКФУЗ заема неутрална позиция относно етиологията и изследователите са свободни да правят изводи относно

причинната зависимост, използвайки подходящи научни методи. Този подход се различава от подхода, основаващ се на „факторите, обуславящи здравето“ и от подхода, базиращ се на „рискови фактори“. С цел да улесни изследването на обуславящите и рисковите фактори в МКФУЗ съдържа списък с фактори на околната среда, които описват жизнената среда на лицата (4).

В. Приложения на МКФУЗ

ICF може да се използва за класифициране на текущото функциониране на всяко лице, а не само при лица с увреждания. Голямо предимство е, че се възприема като класификация, която е еднакво приложима във всички общества и култури.

Приложенията на МКФУЗ са:

- Като статистическо средство – за събиране и обработка на данни (напр. в демографски изследвания и анкети и в системи за управление на информацията);
- Като средство за научни изследвания – за измерване на резултатите от лечението, качеството на живота и факторите на околната среда;
- Като клиничен инструмент – за оценка на потребностите на пациента, съгласуване на лечението със специфични условия, оценка на професионалната подготовка, рехабилитация и оценка на резултатите от лечението;
- Като средство за социална политика – при планиране на социално-осигурителните системи, системите на възнаграждения и разработването на стратегии и тяхното прилагане;
- Като образователно средство – за съставяне на учебни програми, повишаване на информираността и предприемане на социални действия.

Тъй като по същество МКФУЗ е класификация на здравето и на състоянията, свързани с него, тя се използва също в сектори, като застрахователно дело, социално осигуряване, трудова политика, образование, икономика, социална политика и общо законодателство, а също така и като начин за въздействие върху обкръжаващата среда. Класификацията е приета като една от социалните класификации на ООН и е включена в Стандартните правила на ООН относно изравняване на възможностите на хората с увреждания (4).

С. Структурен модел на уврежданията в основата на ICF

Във Фиг. 2 е представено функционирането на индивида в дадена област като взаимодействие между болестното състояние и контекстуалните фактори (тоест външните и личностните фактори). Между тези единици има динамично взаимодействие: интервенцията в една единица може да промени една или повече други единици. Тези взаимодействия са специфични и не винаги представляват предвидимо взаимоотношение от типа „едно към едно“. Това взаимоотношение действа двупосочно; например инвалидизирането може от своя страна да предизвика промени в първоначалното болестно състояние. Данните трябва да се събират независимо и едва след това трябва да се проучат взаимодействията и причинните връзки между тях. Ако трябва да се опише цялата история на здравословното състояние, трябва да се вземат предвид всички компоненти.



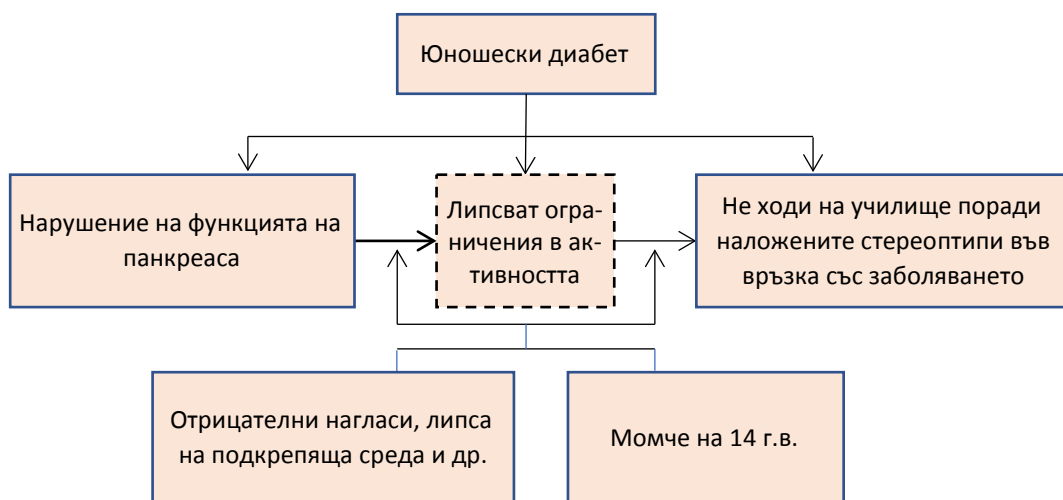
Фиг. 2. Модел на функциониране и увреждане, който е в основата на ICF (4)

При модела на МКФУЗ увреждането и човешкото функциониране са разгледани като следствия от взаимодействието между *здравословното състояние на човека* (заболявания, разстройства и наранявания) и *факторите на средата и лични фактори* (контекста).

Диаграмата определя трите нива на функциониране на човека, класифицирани от МКФУЗ:

- функциониране на ниво тяло и части на тялото;
- функциониране на човека като едно цяло;
- комплексно функциониране на човека в социалния контекст.

Това онагледено може да се види в примера от Фиг. 3. Следователно, **наличието на увреждане означава** нарушение на човешкото функциониране на едно или повече от тези нива: накърняване на физическото тяло, ограничение на възможностите за действие и ограничение на възможностите за участие (4).



Фиг. 3. Пример на модела на функциониране и увреждане, който е в основата на ICF

Като обобщение може да се каже най-кратко, че МКФУЗ е унифицирана международна рамката за човешко здраве и увреждания на СЗО. Тя е основа за определение, измерване и формулиране на политики за човешко здраве и увреждания. МКФУЗ е цялостна класификация на уврежданията и здравето на човека, която се използва като един общ език в здравния сектор, както и в други сектори, свързани със здравето.

II. Методи за функционална оценка на поведението

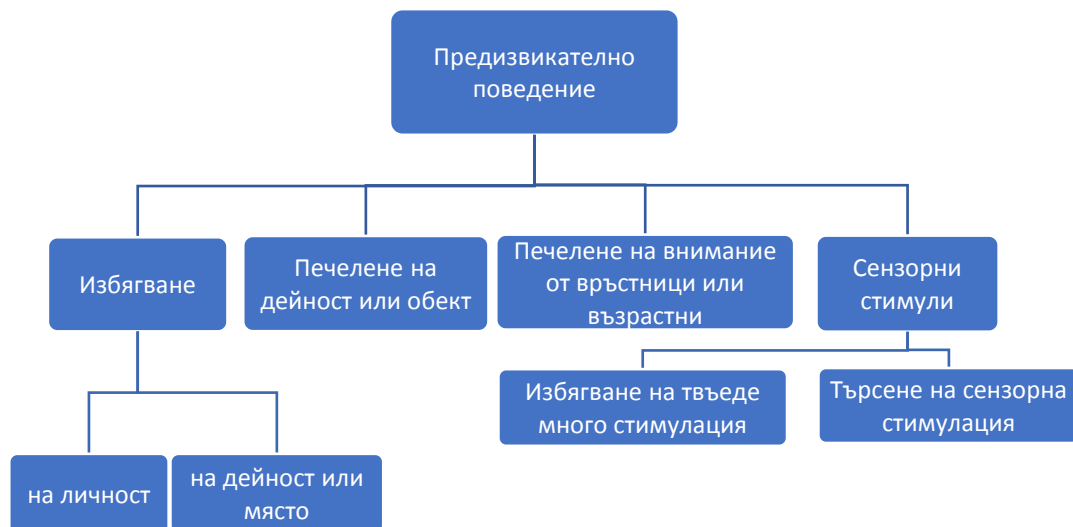
При извършването на функционална оценката на човек, увреждането и функционирането се разглеждат като следствие от взаимодействието между здравословното състояние (заболявания, разстройства и нарушения) и факторите на средата (контекста) в съответствие с Международната

класификация на функционирането на човека, уврежданията и здравето (ICF) на Световната здравна организация (СЗО) и при отчитане на Международната класификация на болестите – МКБ 10 на СЗО. За оценяване от нормите, характерни за възрастта е необходимо да се използват **адаптирани и стандартизирани инструменти** за оценка възможностите на децата: когнитивни, езикови, моторни, интелектуални, данни от наблюдения, функционална диагностика на поведението.

А. Функционална оценка на поведението (FBA)

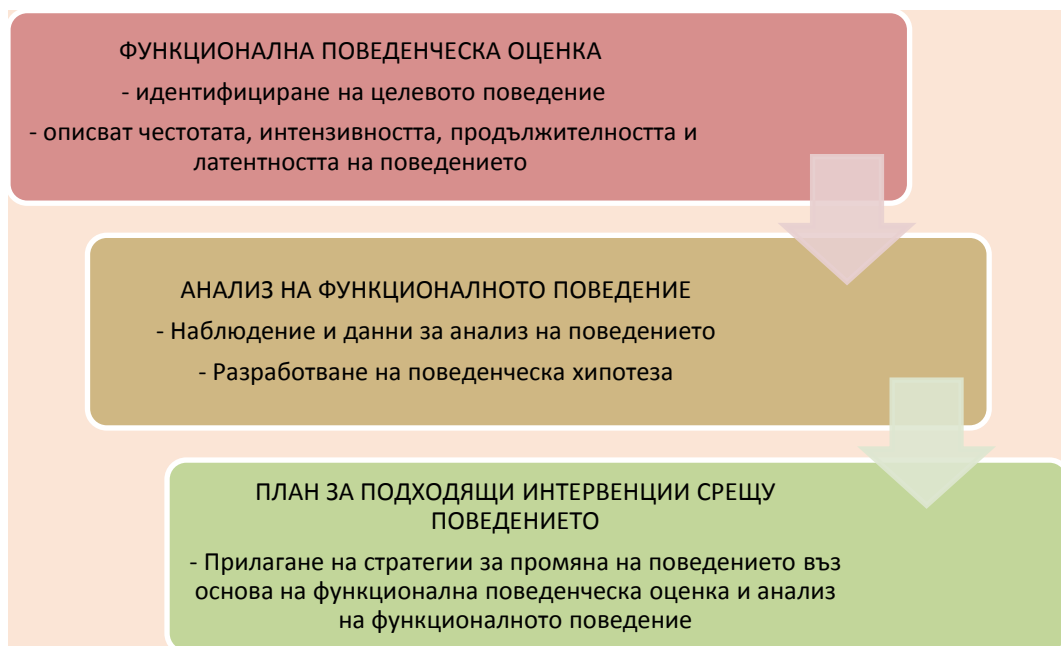
Функционална оценка на поведението (ФОП, Functional behavioral assessment, FBA) е подход, който включва различни техники и стратегии за диагностициране на причините и за идентифициране на вероятни интервенции, предназначени за справяне с нежелателно поведение. Този подход е важен, защото води наблюдателя към основната мотивация за поведението (7).

ФОП поглежда отвъд демонстрираното поведение и се фокусира върху идентифицирането на биологични, социални, афективни и екологични фактори, които инициират, поддържат или прекратяват целевото поведение. Ключова част от функционалната оценка е да се установи какво предизвиква определено поведение в детето у дома, в училище и с приятели. Понякога родителите и учителите приемат, че знаят какво причинява поведението на детето, защото са виждали други деца да правят подобни неща. Но е важно да стане ясно, че причините за едно и също поведение могат да варират в широки диапазон сред децата. Предизвикателното поведение би могло да се проявява с различни цели. Например, една от причините би могла да бъде, поради желание от страна на детето да избегне конкретни личности, някакви дейности, които го затрудняват или места, на които се фрустрира. Друг път е възможно да се прояви, когато иска да получи желани неща (по-често в случаи когато този модел е познат и работещ). Доста често се наблюдава нежелателно поведение, когато детето търси внимание от връстници или възрастни. При деца с генерализирано разстройство на развитието, деструктивно поведение се наблюдава при избягване или търсене на сензорна стимулация, (Фиг. 4).



Фиг. 4. Модел на проява на предизвикателно поведение

Функционалната оценка на поведението се фокусира върху проблемното или дезадаптивно поведение на детето. В обобщен план етапите за осъществяване на функционална оценка на поведението са три (Фиг. 5):



Фиг. 5. Етапи за осъществяване на функционална оценка на поведението

По време на ФОП екипът събира информация и я използва, за да направи план за интервенция на поведението. Това се осъществява в няколко стъпки:

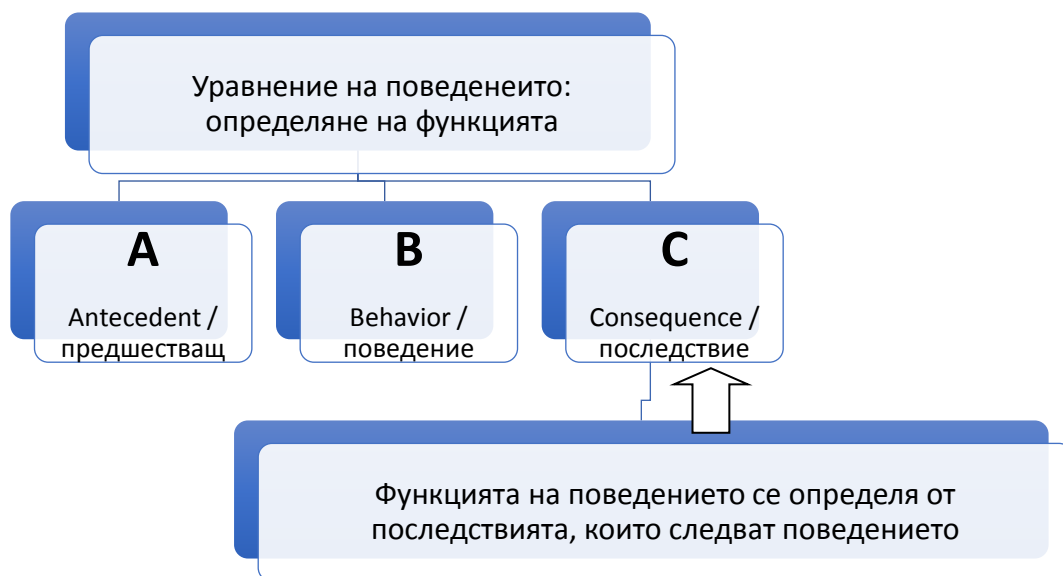
Стъпка 1: Определяне на неподходящото поведение.

Използването на ясни думи, за да се опише поведението на детето. Важно е да се опише поведението по обективен, специфичен начин. Например: „Детето разкъсва и хвърля тетрадките си, когато бъде помолено да покаже работа си в час по математика“. „Детето започва да крещи, когато бъде помолено да започне да учи в къщи“.

Стъпка 2: Събиране, сравняване и анализиране на информация.

Членовете на екипа събират информация от записите, интервюта и въпросници на детето. Тяхната цел е да получат отговори на въпроси като:

- Къде се случва това поведение?
- Къде не се случва?
- Колко често се случва поведението?
- Кой е наоколо, когато се случи?
- Какво се случва точно преди и веднага след поведението?
- Какво по-приемливо поведение може да се използва като заместител?



Фиг. 6. Модел на методиката ABC

Методиката ABC е препоръчителна стратегия за събиране на данни за поведението (фиг. 6). Принципът ѝ е, че поведението се определя от последствията, които следват. Състои се от следните стъпки: А представлява

състоянието, предшестващо въпросното поведение (Какво се случва преди деструктивното поведение?); **В** е самото поведение; **С** са последиците (Какво се случва след това?).

Детето също може да помогне при събиране на тази информация. Само то може да каже как се чувства в тези ситуации. Уместно е да бъде помолено да следи какво чувства и кога.

Стъпка 3: Хипотетични причини за поведението.

Хипотезата е най-доброто предположение за мотивите за поведението, която е основана на събраната информация. Един от начините да се достигне до това заключение е използването на графичен инструмент, който помага да се анализира цялата компилирана информация.

Стъпка 4: Разработване на план.

Предложенията в плана могат да включват: промени в средата; промени в начина, по който се преподава или представя информацията; промени в ежедневието или събития, които се случват преди неподходящото поведение; промени в последиците; предлагане на различни (заместителни) поведения.

Необходимо е да се проследява и ефективността на интервенцията. В този етап редовно се наблюдава и оценява поведението на детето. За целта се разработва система за наблюдение на ефективността на интервенцията, очертаваща кога (веднъж седмично, ежедневно, или друг вариант), къде (например по време на лека закуска, на детската площадка, в училище или др.), от кого (учител по специално образование, логопед, образователен учител или др.) и как (контролен списък, бележки и др.) се събират данните. Събраните данни, се фокусират върху: честотата на интерфериращото поведение: колко често се случва поведението; честотата на използване на заместващото поведение: колко често учащият използва поведението за замяна; колко дълго интерфериращото поведение продължава (7).

В. Инструменти за оценка на поведението

Инструментите за оценка на поведението подпомагат диагностиката на поведенчески разстройства или емоционални проблеми. Оценява се поведението на детето най-малко от два източника, което дава по-прецизна информация за наличието на деструктивно и друго неприемливо поведение и причините за него. Методиките изследват и тези умения и поведение при децата, които имат функционален характер в ежедневието. Това помага за ранната интервенция. Инструментите са помощник на специалистите при извършване на функционална оценка. Тя от своя страна помага чрез доказателства за ранна интервенция и проследяване на резултатите от

1. Система за оценка на поведението на децата (BASC) – BEHAVIOR ASSESSMENT SYSTEM FOR CHILDREN



- адаптивно поведение – адаптируемост, лидерство, социални умения, учебни умения;
- екстернализирано поведение – агресия, хиперактивност и поведенчески проблеми;
- интернализирано поведение – безпокойство, депресия и самоизолация.

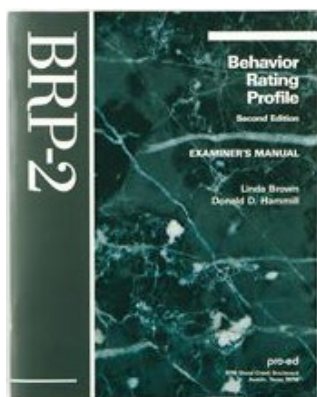
При третата ревизия на инструмента (BASC-3) се прилага метод на триангулация за събиране на информация. Анализирайки поведението на детето от три гледни точки – Изследовател, Учител и Родител се получава по-пълна и балансирана картина.

2. Скала за оценка на поведението (BES)



Скала за оценка на поведението (Behavior evaluation scale, BES) е разработка на S. McCarney, J. Leigh, T. Arthaud (1990). Има няколко ревизии и кратка форма. Предназначена е за оценка на деца на възраст 4 – 19 г. с проблемно поведение (хиперактивни, хиперемоционални). Има училищна и домашна версии. Включва 54 айтема. Скали: Учебни проблеми, Междоличностни затруднения, Неподходящо поведение, Нещастие/депресия, Физически симптоми/страхове.

3. Поведенческа рейтинг скала (BRP)



Поведенческа рейтинг скала (BRP – Behavior rating profile) е конструирана от L. Brown и D. Hammill (1990). Има 3 версии. Представява батерия от шест нормирани инструмента, измерващи детското (6 – 18 години) поведение въкщи, на училище и в междоличностните отношения от позициите на ученика, съучениците му, родителите и **Рейгингово описание на екзекутивните функции** учителите. Разкрива поведенчески, емоционални, личностни и социални проблеми.

4. Рейгингово описание на екзекутивните функции (BRIEF)

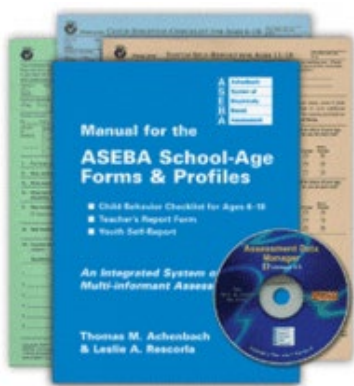


Рейгингово описание на екзекутивните функции (Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF). Предназначен е за деца от предучилищна възраст (2 – 6). Измерва начина, по който се реализират екзекутивните функции на детето в ежедневно то му поведение.

Съдържа 86 айтема, свързани с 8 скали: Забрана, Изменение, Емоционален контрол, Работна памет, Планиране, Забраняващ самоконтрол, Гъвкавост, Пораждащо се метапознание. Обединени са в два по-широки индекса:

Регулация на поведението (3 скали) и Метапозание (5 скали). Съдържа и две скали за валидност: Несъгласуваност и Негативизъм.

5. Контролен лист на поведението на детето (CBCL-P)



Разработка е на Т. М. Achenbach и С. Edelbrock [8, 9]. Представява стандартизиран инструмент за описание на 113 проблемни поведения на децата на възраст от 2 – 3, 4 – 5, 6 – 11, 12 – 18 г. Отразява съвременната тенденция в медицинските класификации да интегрира възрастов и социален подход към превенцията, диагностиката и терапията на психичните нарушения, както и да оценява коморбидност на психични нарушения в детско-юношеска възраст.

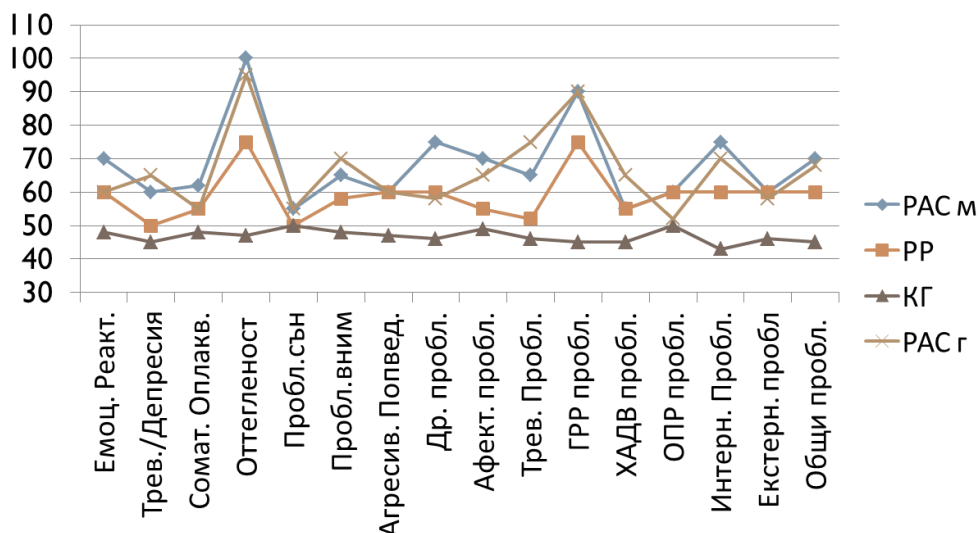
Българската стандартизация е дългогодишен процес, който се провежда под ръководството на доц. М. Станкова от Нов български университет (11). Това е нов за българските условия метод за оценка, който дава възможност за извеждане на симптоми на емоционални и поведенчески проблеми в детско-юношеска възраст, тяхното групиране в по-големи единици екстернализирани, интернализирани общи проблеми, а също и в по-висок ранг – синдроми на емоционално-поведенчески разстройства, включени в DSM-IV и DSM-5

Поведенческият въпросник за деца на възраст 1.5 – 5 години (Child Behavior Checklist for Ages 1.5–5, **CBCL1½–5**) се състои от 99 твърдения, оценявани по скала от 0 до 2 в зависимост от степента. Най-общо въпросникът включва **два вида скали:**

Синдромни скали: Емоционална реактивност, тревожност, депресивност, соматични оплаквания, оттегленост (включващи се в обобщена скала интернализирани проблеми), проблеми с вниманието и агресивно поведение (включващи се в обобщена скала екстернализирани проблеми) и проблеми със съня. Интернализираните поведения най-често се описват, като насочени към себе си прояви на дистрес. Екстернализираните поведенчески проблеми също се провокират от стресогенни събития, но по правило вътрешното напрежение се насочва към околните, към предмети или общо към средата (12).

Клинично-ориентираните скали са: Проблеми, свързани с афективно разстройство, проблеми, свързани с тревожно разстройство, проблеми,

свързани с генерализирано разстройство на развитието, проблеми, свързани със синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието, и проблеми, свързани с опозиционно и поведенческо разстройство.



Фиг. 6. Пример за приложение на Поведенчески въпросник за деца на възраст 1 1/2 – 5 г. при групи пациенти: с Разстройство от аутистичния спектър (РАС), Разстройство на речта (РР), Група на деца с РАС в предучилищна възраст (РАС м), Група на деца с РАС в училищна възраст (РАС г), и контролна група (КГ) (10).

В проучване на Я. Пачолова (2018) е установено, че децата с аутистично разстройство демонстрират характерен поведенчески профил, изразяващ се в пикове по скали „Оттегленост“ и „Проблеми, свързани с генерализирано разстройство на развитието (ГРР)“, леко до умерено повишение по скали „Проблеми, свързани с афективно разстройство“, „Тревожност/Депресивност“ и „Проблеми, свързани с тревожно разстройство“, и умерено повишение по скала „Интернализирани проблеми“. Изброените скали диференцират случаите на разстройства от аутистичен спектър от случаите на разстройства на рецептивната реч. Водещото нарушение в профила е на психосоциалното развитие.

При децата с речево разстройство най-високи стойности се отчитат по скали „Оттегленост“ и „Проблеми, свързани с ГРР“, но пиковите не са така ясно изразени, както при разстройства от аутистичен спектър. Отчетена е близка до пиковата стойност по скала „Емоционална реактивност“ и не е наблюдавана разлика между обобщените скали за интернализирани и екстернализирани проблеми. За да се отграничи РАС от езиковите нарушения е важно да се изследват първо скалите „Оттегленост“ и „Проблеми, свързани с

ГРР“, след което да се проследят скалите с леко до умерено повишение и да се анализира съотношението на интернализирани и екстернализирани проблеми. Установена е висока дискриминативна точност на двете скали с най-голямо повишение при РАС – „Оттегленост“ и „ГРР – проблеми“ (10).

III. Заключение

Уменията и поведението, които имат функционални приложения в ежедневието, трябва да бъдат в центъра на ранната намеса и терапия. Функционалната оценка е съществен елемент от практиката за ранна интервенция, основана на доказателства.

Функционалната оценка позволява на семействата и на доставчиците на услуги (педагози, психолози и други специалисти в структурите на Министерството на труда и социалната политика) да работят заедно, за да разпознават и документират постиженията и да идентифицират области, които се нуждаят от по-нататъшно развитие.

Ако можем да използваме данните от оценката, за да подобрим първичната среда на детето – семейството, тогава ще сме направили нещо смислено, нещо което ще отвори вратите на ученето през целия живот.

МКФУЗ може да служи и за измерване на ефективността на здравното обслужване и да се използва при сравнителни изследвания. МКФУЗ не е пряк инструмент на политиката, но може да даде подпомогне при определяне на здравната политика, насърчаването на равните възможности за всички хора и борбата срещу дискриминацията въз основа на увреждания.

Литература

1. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>
2. <https://www.who.int/classifications/icf/icfbeginnersguide.pdf>
3. Haley SM, Hallenborg SC, Gans BM. Functional assessment in young children with neurological impairments, Topics In Early Childhood Special Education. 1989; 9(1), 106-126.
4. СЗО. Международна класификация на функционирането, уврежданията и здравето: МКФУЗ (ICF). Световна здравна организация, 2018.
5. Philippi H. 5. ICF-CY Anwenderkonferenz vom 17.-18. November 2017= https://www.spz-frankfurt.de/fileadmin/user_upload/ICF_Flyer_5_Anwenderkonferenz_2017_in_F.pdf
6. Pretis M. ICF School. <https://www.icf-school.eu/index.php/en/outputs-en>
7. New Mexico Public Education Department. Technical Assistance Manual: Addressing Student Behavior. <https://webnew.ped.state.nm.us/wp-content/uploads/2018/03/Addressing-Student-Behavior-7.30.19.pdf>
8. Achenbach, T. M., Edelbrock, C. Manual for the Child Behavior Checklist and Revised Child Behavior Profile. Burlington: University of Vermont. 1983.
9. Achenbach TM, Rescorla LA. Achenbach system of empirically based assessment. In: Volkmar F, editor. Encyclopedia of autism spectrum disorders. New York, NY: Springer; 2013.

10. Пачолова Я, Ранна диагностика на нарушения от аутистичния спектър, Варна, 2018г.
11. Todorov, E., Stankova, M., Pacholova, Y., Initial data for the standardization of Child Behavior Checklist for Ages 1.5–5 years and Caregiver-Teacher Report Form for Ages 1.–5 (Achenbach & Rescorla) Bulgarian Journal of psychology, 2010.
12. Станкова М. Клинични и социални аспекти на поведенческите проблеми в предучилищна възраст. София, НБУ, 2012.

