ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Прието на заседание на НСЦРЛП, проведено на 26.04.2018 г.,

Протокол № 275/26.04.2018 г.

Изработено е въз основа на приетите национални консенсуси за диагностика и лечение на редица неврологични заболявания: мозъчно-съдови заболявания (2013 г., 2018 г.), имуномедиирани полиневрити и полиневропатии (2013 г.), неврологично обусловени болки (2010 г.), множествена склероза (2015 г., 2017 г., 2018 г.), епилепсия (2014 г., 2017 г.), дистонии (2017 г., 2018 г.), паркинсонова болест (2013 г.), деменции (2015 г.), детска церебрална парализа (2014 г.), първични типове главоболие (2009 г.); алгоритмите за диагностика и лечение на неврологични заболявания (2012 г.) и актуалните основни ръководства по неврология (Неврология, 2012). Гореизброените национални консенсуси за диагностика и лечение са изработени от групи експерти невролози, представяни са на Национални конгреси и конференции на Българското научно дружество по неврология, като диагностиката на болестите е съобразена с международните правила, а терапията им - с регистрацията на лекарствените средства според проведените клинични проучвания, доказващи ефективност и безопасност, както и според международни консенсуси и правила. Утвърдените български консенсуси за диагностика и лечение на неврологичните заболявания са основа на алгоритми за диагностиката и лечението им в неврологичните клинични пътеки на НЗОК (Неврологичните заболявания и лекарствените продукти са включени в приложение № 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) по чл. 262, ал. 6, т. 1 ЗЛПХМ, за които са подадени заявления по реда на Наредба № 10 от 2009 г на МЗ.

Прилагат се 14 фармакотерапевтични ръководства, съдържащи информация относно характеристика на заболяванията, общи и епидемиологични данни, критерии за поставяне на диагноза, диференциална диагноза, терапия, вкл. лекарствена терапия и контролиране и лечение на нежеланите лекарствени реакции, критерии за оценка на ефективността на прилаганата терапия:

1. Мозъчни инсулти
2. Заболявания на периферната нервна система: неврити и невропатии
3. Болки в шията, гърба и кръста
4. Невроинфекции- менингити и енцефалити (бактериални и вирусни)
5. Левкодистрофии, невролипидози и церебеларни дегенеративни заболявания
6. Дегенеративни заболявания на ЦНС
7. Деменции
8. Заболявания на невромускулното предаване
9. Невромускулни заболявания

10. Множествена склероза
11. Епилепсия
12. Детска церебрална парализа
13. Главоболие
14. Туберозна склероза комплекс

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.

1. Мозъчен инсулт

Мозъчносъдовите заболявания (МСБ) са хетерогенна група, включваща исхемични и хеморагични нарушения в артериалната и венозна част на мозъчното кръвообращение:

1. Исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение:

- Транзиторни исхемични атаки на мозъчното кръвообращение (ТИА)
- Мозъчни инфаркти (исхемични мозъчни инсулти) (МИ)

2. Хеморагични мозъчни инсулти (ХМИ)

- Паренхимни мозъчни кръвоизливи
- Субарахноидни кръвоизливи

3. Остра хипертонична енцефалопатия

4. Тромбози на мозъчни вени и дурални синуси

5. Съдова деменция

Мозъчносъдовите заболявания заемат основно място сред социално значимите болести, поради високата заболяемост, смъртност и тежката инвалидизация на преживелите мозъчния инсулт болни. България е на едно от първите места в света по заболяемост и смъртност от МСБ. Атеротромбозата е глобално заболяване. Наличието на атеротромбоза намалява с 8 до 12 години продължителността на живота. Съществува обща патологична връзка между инфаркта на миокарда, исхемичния инсулт и периферните артериални заболявания. Пациентите с клинични прояви на атеротромбоза в един съдов басейн са рискови да развият исхемични инциденти и в други съдови райони.

Болестността от МСБ е около 3.0% (от 1.9 до 9.4%). Заболяемостта от мозъчни инсулти в Европа за мъжете е от 101.1 до 239.3 на 100 000 население и за жените от 63.0 до 158.7 на 100 000 население и за децата от 2-3 до 13 на 100 000 население. Около 20-25% от инсултите са хеморагични, около 60-85%- исхемични, тромбозите на мозъчните венозни синуси и вени са редки.От 0 до 18 г. исхемичните инсулти са 7,8 /100 000, хеморагичните- 2,9 / 100 000, тромбозите на венозни синуси и тромбози са 0,3- 0,6/100 000. Смъртността от МСБ е 270,1 за мъжете и 265,1 за жените на 100 000 души население.

България е на едно от първите места в света по заболяемост и смъртност от МСБ. В България се регистрират годишно около 82 398 случая с МСБ от които около 40 000 са с мозъчен инсулт.От тях 8 000 болни завършват с летален изход, а 28 600 преживяват

мозъчния инсулт с различна степен на инвалидност. При 10% от тях тя е тежко изразена и изисква грижи и помощ от семейството, близките и обществото. От преживелите мозъчни инсулти 25-50% са с афазия и/или други речево-говорни нарушения и около 50% са с когнитивни нарушения достигащи до съдова деменция. При половината от тях тези инвалидизиращи нарушения остават трайни и нарушават качеството на живот.

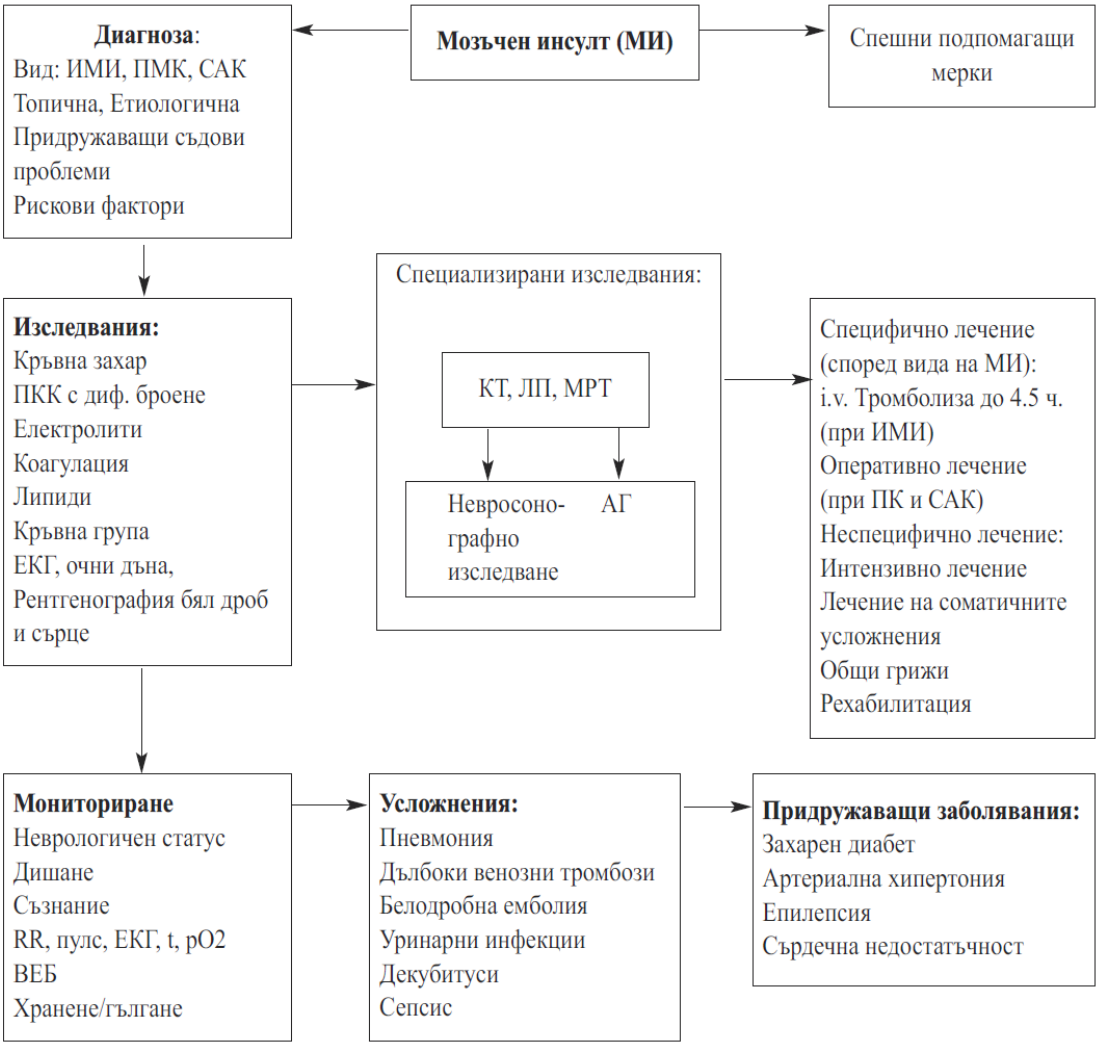
Инсултите са втората по честота причина за развитие на деменция, най-честата причина за епилепсия в напреднала възраст и много честа причина за депресия.

Мозъчният инсулт е спешно състояние в медицината. Той е резултат от остро нарушение на мозъчното кръвообръщение, което може да доведе до смърт или до тежки и необратими морфологични и функционални увреждания на централната нервна система. Затова е необходима спешна хоспитализация и незабавно адекватно лечение целящо постигане на своевременна реканализация, функционална стабилност, пълно възстановяване на неврологичния дефицит или предпазване за неговото развитие.

Диагностика и лечение на мозъчните инсулти (исхемични и хеморагични), транзиторни исхемични атаки, тромбози на мозъчни вени и дурални синуси, остра хипертонична енцефалопатия и съдова деменция

Общите правила за диагностика и лечение на мозъчните инсулти са представени в „Алгоритми за диагноза и лечение на мозъчно-съдови заболявания”, 2012 и Национален консенсус за профилактика, диагностика и лечение на мозъчно-съдовите заболявания, 2013 и Национален консенсус за профилактика, диагностика и лечение на мозъчно-съдовите заболявания, 26.1.2018; Медицински стандарт „Нервни болести“ от 2014 г.; „Проект за развитие на интервенционална неврология в Р. България, 2012 г; „Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология“, 2011 г., както и на Европейските и Американски консенсуси в тази насока. Основават се на препоръки, базирани на мултицентрови рандомизирани клинични проучвания или мета-анализи (ниво на доказателства А), едноцентрови или нерандомизирани проучвания (ниво на доказателства В), и експертни препоръки или терапевтични стандарти (ниво на доказателства С). Терапевтичните и диагностични процедури са градирани като задължителни (клас I), препоръчителни (клас II) и без ефект (клас III). (Фиг.1.1.):

Принципни насоки за диагностично терапевтично поведение при пациенти с мозъчни инсулти



Фиг.1.1. Принципни насоки за диагностика и лечение на пациенти с мозъчен инсулт.

1. 1.Диагностика

1.1. 1. В доболнични условия

Ранната диагноза на МСБ е необходима предпоставка за нейното успешно лечение. Важно е да бъдат разпознати още началните леки симптоми, за да може своевременно да се изгради адекватен диагностичен и терапевтичен план. Мозъчният инсулт е спешно състояние, което изисква бърза хоспитализация. От спешното диагностично изясняване и своевременното, и адекватно терапевтично поведение зависи до голяма степен изхода на заболяването (клас I, ниво А).

Концепцията „Time Is Brain" (времето е мозък) се въведе от World Stroke Organisation (WSO), за да се обърне внимание върху спешността на диагностиката и лечението на МСБ. **Необходимо е:**

• Огрaмотяване на населението за бързо разпознаване на ранните симптоми на мозъчен инсулт чрез теста FAST (Face-Arm-Speech-Test) – тест лице-ръка-говор (клас IV, ниво В). Незабавен контакт със службите за бърза и неотложна медицинска помощ (ЦСМП) и бърз транспорт до специализиран център за лечение на инсулти.

• Диспечерите на ЦСМП и персонала на линейките да бъдат обучени да разпознават симптомите на МИ с помощта на теста FAST (клас IV, ДКП).

• При анамнестични или клинични данни за мозъчен инсулт или ТИА, ОПЛ, неврологът от доболничната помощ или лекарят от СМП осъществяват незабавен контакт със ЦСМП и насочват приоритетно болния за спешна хоспитализация (клас I, ниво А). Ранната промяна в нивото на съзнанието, повръщане и високо кръвно налягане предполагат ХМИ.

• Спешен транспорт с висок приоритет до най-близкия специализиран център за лечение на инсулти, след предизвестяване (клас I, ниво В). Болният не бива да се транспортира до болници, които нямат капацитет за лечение на инсулти, дори да са локализирани по-близо (клас I, ниво В). Болни, чиито симптоми са настъпили преди не повече от 3 часа, следва да бъдат транспортирани с предимство. Близки на болния, които са в състояние да дадат информация за началото на симптомите и миналите заболявания, трябва да придружат болния.

• В отдалечени райони е уместно да се използва въздушен транспорт с оглед да се осигури достъпа до специализирано лечение (клас III, ниво С).

• Използването на телемедицина в отдалечени райони може да подобри достъпа до специализирано лечение (клас I, ниво В).

• Болни с **възможна ТИА** следва да бъдат незабавно транспортирани до медицински център, където може да им бъде предложено специализирано изследване и незабавно лечение (клас III, ниво В).

• Оценка на състоянието чрез скалата ABCD. Представлява точкова система, базирана на клиничната симптоматика, която дава възможност да бъдат идентифицирани високо-рискови пациенти (**Табл. 1. 1., Фиг. 1.2.**).

• Провеждане на необходимите изследвания и диференциране на пациентите на такива с нисък или висок предполагаем риск от последващ мозъчен инфаркт.

• Изследванията на болни с ТИА получават същия приоритет както този на болни с

МИ, тъй като 10% от тях ще претърпят МИ през следващите 48 часа.

• В зависимост от резултатите пациентът се определя с нисък или висок риск от развитие на мозъчен инсулт и насочва към клиника или отделение с легла за лечение на остри инсулти незабавно или в рамките на следващите дни .

• За насочване на пациентите към специализирани клиники и отделения се използват фишове за пренасочване и протоколи за оценка и поведение. Задължително е предварителното информиране на приемащото звено.

• При отказ на болния или неговите близки за спешна хоспитализация, лечението се провежда от ОПЛ в домашни условия след консултация и изследвания, проведени от специалист невролог.

1.1.2. В болнични условия

• Препоръчва се всички болни да бъдат диагностицирани и лекувани в отделение за лечение на остри инсулти, интензивно отделение или стаи за лечение на остри инсулти в неврологични клиники и отделения (клас I, ниво A).

• Необходимо е да се използват стандартизирани диагностични протоколи, които да позволяват диагностициране и вземане на решение за лечение в рамките на 60 минути от приема на пациента (клас I, ниво B).

• Незабавна сортировка в звеното за лечение на инсулти, бързо и приоритетно извършване на клинични, лабораторни и образни изследвания, акуратна диагноза и прилагане на терапия (клас III, ниво B).

Диагностичният процес включва (**Фиг. 1.1.**):

• Прецизна анамнеза за началото на мозъчносъдовия инцидент (остро, подостро) с развитие на огнищна неврологична симптоматика или без такава, със или без общомозъчни симптоми.

• Соматичен статус - включително двустранно измерване на артериалното налягане.

• Неврологичен статус - наличие или отсъствие на менингеален синдром, на общомозъчни симптоми (главоболие, гадене, повръщане), дихателни и гълтателни нарушения, количествени нарушения на съзнанието; на огнищни неврологични симптоми в различна степен на изразеност (хемипареза, хемихипестезия, хемианопсия, централна или периферна лезия на краниалните нерви), епилептични гърчове и др.

• Дефиниране на главните синдроми (клас I, ниво A) въз основа на:

- Оценка на тежестта на неврологичните симптоми от невролог с помощта на National Institutes of Health Stroke скалата (NIHSS) (клас I, ниво B)

- Оценка на съзнанието по скалата на Glasgow-Liege coma скалата (GLCS).

- Barthel индекс.

- Модифицираната скала на Rankin

- Оценка по скалата на Hunt и Hess при САК.

Установяване на:

• Точното време на настъпване на симптомите.

• Вида на мозъчния инсулт - исхемичен мозъчен инсулт, паренхимен мозъчен кръвоизлив и субарахноиден кръвоизлив, транзиторна исхемична атака, тромбоза на мозъчни вени и дурални синуси или остра хипертонична енцефалопатия.

• Локализацията - топична диагноза.

• Етиологията - етиологична диагноза.

• Наличието на рискови фактори.

Изследвания

• Препоръчва се незабавното провеждане на КТ (клас I, ниво A) или МРТ (клас II, ниво A) на главен мозък. Те дават възможност да се изключи интрацеребрален кръвоизлив и да се установи наличието на КТ хиподензна зона или МРТ хиперинтензна исхемична зона. КТ е достатъчна, за да се вземе терапевтично решение за тромболиза.

• Препоръчва се провеждане на фибринолитична терапия при установяване на ранни исхемични промени в КТ (освен явна хиподензна зона), независимо от техния размер (клас I, ниво A).

• Ако се провежда МРТ, последната задължително трябва да включва diffusion weighted imaging (DWI) и T2-weighted gradient echo sequences.

• Болните следва да получават висок приоритет на достъп до образни изследвания, тъй като времето е от първостепенна важност. Те следва да бъдат извършени до 45 минути след пристигането на пациента в спешния център и да бъдат разчетени от специалист с достатъчно опит (клас I, ниво C).

• КТ и МРТ перфузионните и дифузионни техники, включващи измерване на инфарктното ядро и пенумбрата могат да се прилагат за подбор на пациенти за реперфузионна терапия след времевия прозорец за интравенозна тромболиза. Те дават допълнителна информация за тежестта на инсулта и подпомагат вземането на решение (клас I, ниво B).

• Мозъчна панангиография е необходима при всички млади, нормотензивни пациенти без ясна причина за мозъчния кръвоизлив, при които се обсъжда оперативна интервенция, за доказване на мозъчна аневризма, малформация или друга съдова патология (клас V, ниво C).

• Ангиография не е необходима при възрастни хипертоници с кръвоизлив в базалните ганглии, таламуса, малкия мозък и ствола, при които КТ не установява мозъчни лезии (клас V, ниво C).

• Рентгенография на белите дробове и сърцето се провежда при пациенти с данни за остро сърдечно или белодробно заболяване ако няма да забави осъществяването на интравенозната тромболиза (клас IIb, ниво B).

• Неинвазивни изследвания на интракраниалните съдове в острата фаза на инсулта се извършват при пациенти, които са подходящи за интраартериална тромболиза или механична тромбектомия, ако няма да забавят осъществяването на интравенозната тромболиза (клас I, ниво A).

• Уместно е провеждане на изследвания на мозъчните съдове с оглед идентифициране на високостепенни симптоматични стенози, които подлежат на каротидна ендартеректомия или ангиопластика (клас I, ниво A). Неинвазивните изследвания в тази насока с цветно-кодиран дуплекс ултразвук на екстра- и интракраниалните съдове, КТ-ангиография, магнитно-резонансна ангиография придобиват все по-голямо значение. Тези методи са сравнително безопасни, докато интраартериалната ангиография крие риск от усложнения при 1-3% от болните със симптоматични каротидни стенози. Дигиталната субтракционна ангиография (ДСА) може да бъде използвана когато други изследвания не са възможни.

• Лумбална пункция (ЛП) и изследване на ликвор - при невъзможност за извършване на КТ или негативен резултат и съмнение за САК или за диференциална диагноза с други заболявания.

• Всички болни преминават поредица от ограничени кръвни изследвания по спешност (клас I, ниво B): ПКК, диференциално броене, биохимия с кръвна захар и електролити, коагулационен статус, липиден профил. При необходимост кръвна група, изследвания за тромбофилни състояния, хомоцистеинемия и за антифосфолипиден синдром при инсулти в детска и млада възраст. Допълнителните тестове зависят от вида на инсулта и предполагаемата етиология .

• Първоначалните лабораторни изследвания са ограничени, поради необходимостта от пестене на време (клас I, ниво B).

• Препоръчва се изследване на тропонин, ако няма да забави осъществяването на интравенозната тромболиза (клас I, ниво C).

• При всички се препоръчва провеждането на 12-канална ЕКГ и консултация с кардиолог ако няма да забави осъществяването на интравенозната тромболиза (клас I, ниво B).

• Допълнително се препоръчва провеждането на продължителна 24-часова Холтер ЕКГ след преминаване на острата фаза (клас I, ниво B). Кардиологични и ЕКГ отклонения са чести при пациенти с остър МИ. В частност, удължен QTc - интервал, ST депресия и инверсия на T- вълната са честа находка при острия МИ, особено този локализиран в кората на insula.

• Ехокардиография се препоръчва за определени болни с данни за сърдечно заболяване (клас III, ниво B). Трансторакалната ехокардиография е достатъчна за диагнозата на пристенни тромби, особено на такива, които са разположени в областта на върха на лявата камера.

Исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение

Възникват при преходно или трайно снижение на мозъчния кръвен ток по различни причини.

1.2. Транзиторни исхемични атаки (ТИА)

Определение. Транзиторната исхемична атака (ТИА) представлява краткотраен епизод на неврологична дисфункция (от минути до няколко часа, под 24 часа, най-често от минути до 1-2 часа), предизвикана от фокална мозъчна, гръбначно–мозъчна или ретинна исхемия, без данни за оформен мозъчен инфаркт на невроизобразяващите изследвания. Болни с ТИА имат повишен риск от повторни мозъчносъдови исхемични нарушения (до 10% в първите 48 часа). Те се нуждаят от спешни диагностични мероприятия, с цел лечение на съпътстващи нарушения, модифициране на рискови фактори и идентифициране на специфични лечими причини за ТИА, най-вече артериална стеноза или източници на емболизъм. Незабавното превантивно лечение води до намаляване на честотата на МИ, инвалидността и смъртността. Болни с леки исхемични инсулти или такива с МИ с бързо спонтанно подобрение имат повишен риск от повторен МИ.

Епидемиология. Относителният дял на ТИА е около 15% от всички мозъчносъдови инциденти, около 40% се усложняват с мозъчен инфаркт, с най- висок

риск през първата година от заболяването сред нелекуваните болни. В България болестността нараства с възрастта и варира от 40.4/1000 във възрастова група 40-59 г. до 63/1000 за населението между 65-74 г.и е по-висока за мъжете (1,6 на 1000) спрямо жените (0,9 на 1000).

Етиология. ТИА са полиетиологични. Най-честите причини са *атеросклероза* на аортата, магистралните и мозъчните артерии, *сърдечните заболявания* (пороци, ритъмни и проводникови нарушения, исхемична болест на сърцето и др.), *артериална хипертония, захарен диабет*, *васкулити* (гигантоклетъчния артериит, periarteritis nodosa, грануломатозният ангиит, сифилисът, СПИН) и васкулопатии с генетична причина или имунна патогенеза, вродени аномалии в магистралните и мозъчни артерии, аневризми, *артерио-венозни малформации, фибромускулна дисплазия* и к*ръвни заболявания, неправилна употреба и злоупотреба с някои лекарствени продукти или субстанции* (антидиабетни, антидепресанти, хормонални антиконцептивни, наркотици и др.), компресии на магистрални и мозъчни артерии.

Клиника. ТИА протичат с внезапно начало, с краткотрайни огнищни неврологични синдроми според съдовия басейн и имат склонност да рецидивират. Продължават от минути до часове, но до 24 часа функциите се възстановяват напълно.

ТИА в каротидната система започват остро, с главоболие и огнищни симптоми, които са най-често от басейна на офталмичната и/или средната мозъчна артерия. Зрителните нарушения са хомолатерално, а сетивните и двигателните нарушения – контралатерално на преходната исхемия. Нарушенията във висшите корови функции зависят от съдовия басейн. ***ТИА във вертебробазиларната система*** са с по-голяма продължителност, по-малка стереотипност и по-голям риск от преминаване в мозъчен инфаркт от тези в каротидния басейн. Клиничните прояви са от мозъчния ствол, малкия мозък и/или окципиталния дял: алтернират синдроми, двустранната или алтернираща ляво- или десностранна моторна или сетивна дисфункция, хомонимна анопсия или комбинация от симптоми, съчетани с диплопията, дизартрията или световъртеж.

Диагностицирането се основава на: 1. Наличие на съдови рискови фактори; 2. Остро възникване и пълно възстановяване на огнищен неврологичен дефицит до 24 часа; 3. Липса на общомозъчни симптоми; 4. Склонност към рецидиви и стереотипност на клиничните симптоми; 5. Данни за наличие на атеросклеротични промени в екстракраниалните и/или мозъчните артерии при невросонографското или ангиографско изследване;

Изследвания. Соматично изследване, изследването на кръвните показатели (хематологични, биохимични, хемореологични и липиден профил), ЕКГ, ехокардиография и консултации с кардиолог; 24 часово мониториране на сърдечния ритъм с Холтер-ЕКГ; офталмоскопия и невроофталмологично изследване; Рентгенографията на шийни прешлени, белите дробове и сърцето; Невросонографското изследване; При необходимост се провежда контрастно ангиографско изследване (КТА, МРА, аортография и дигитална субтракционна ангиография) за доказване на значима съдова патология; Невроизобразяващите методи имат различна информативност. КТ на мозъка се използва за диференциална диагноза с мозъчни инфаркти и кръвоизливи, тумори или метастази и невроинфекции. В 20–40% от болните се установяват лакунарни мозъчни инфаркти, атрофии и мозъчен оток. МРТ е информативен образен метод при стволова и малкомозъчна локализация на симптомите и в детска възраст. SPECT визуализира критичните зони на регионална хипоперфузия; Ликворно изследване се провежда при невъзможност за КТ или негативен резултат, съмнение за мозъчен кръвоизлив, невроинфекции, обемни процеси и диференциална диагноза с други заболявания;

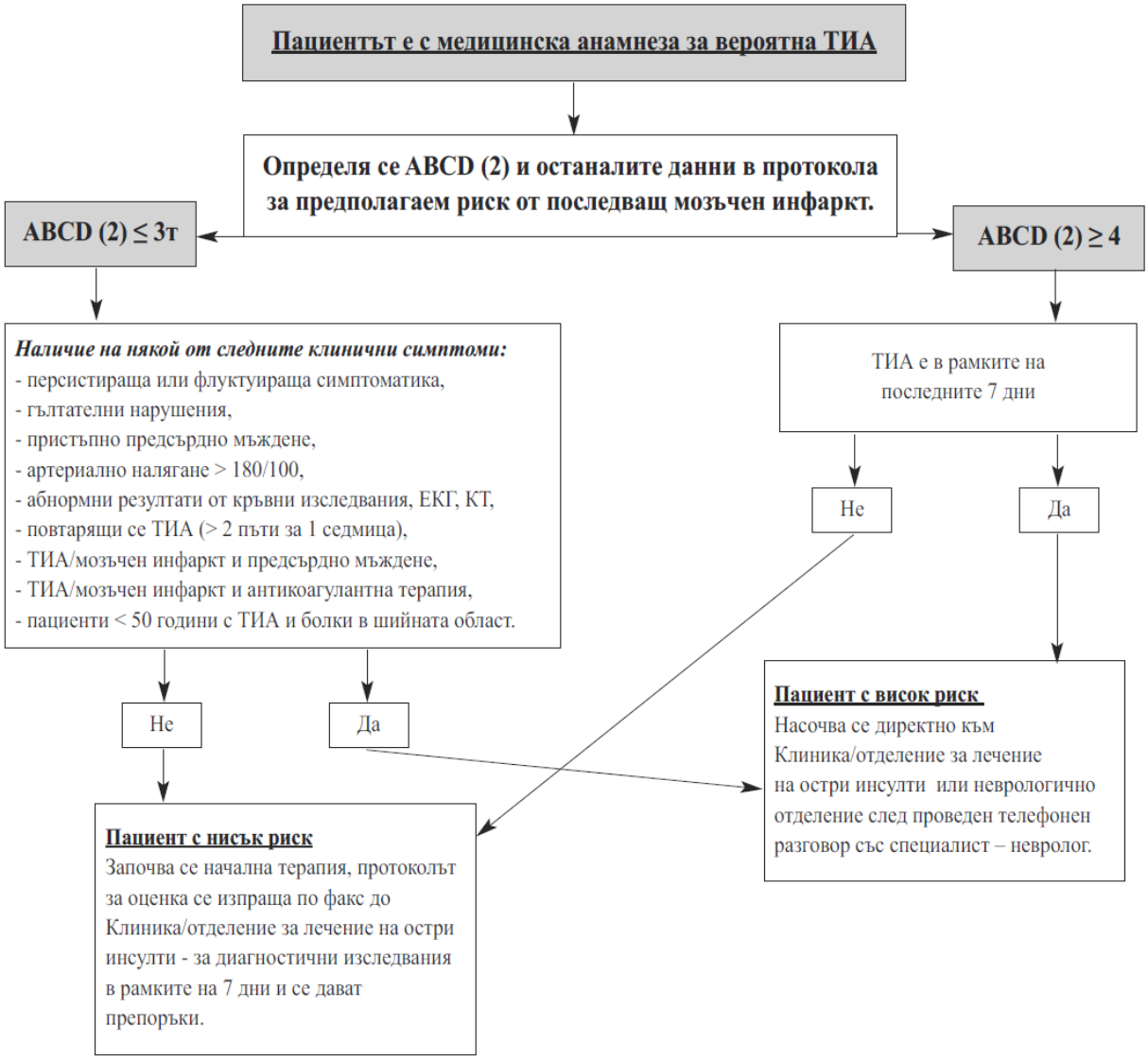
Рисковите фактори при ТИА за развитие на мозъчен инсулт се оценяват по ABCD скалата (Табл. 1.1).

Табл.1. 1. ABCD скала за оценка на рисковите фактори при ТИА

ABCD (2) скала при ТИА

Възраст:	≥ 60 години < 60 години	1 0	
Артериално налягане при първоначално измерване	Систола >/= 140 или диастола >/= 90 Други	1 0	
Клинични характеристики	Едностранна слабост на крайниците Говорни нарушения без двигателен дефицит Други	2 1 0	
Продължителност на клиничната симптоматика	≥ 60 минути между 10-59 минути < 10 минути	2 1 0	
Захарен диабет	Наличие Липса	1 0	Общ резултат = ☐ т.

Алгоритъмът на поведение при вероятна ТИА за диагностика и лечение при оценка на риска за последващ мозъчен инфаркт е представен на Фиг.1.2.



Фиг. 1.2. Поведение при пациент с вероятна ТИА за диагностика и лечение при оценка на риска за последващ мозъчен инсулт

Диференциалната диагноза включва: 1. Разграничаването от мозъчен инфаркт и други заболявания, протичащи с преходни синдроми: *мигренас аура*; епилепсия с фокални сетивни и моторни пристъпи; *остра хипертонична енцефалопатия* се предизвиква от внезапно и по-продължително повишаване на *СрАН над 150-200 mmHg*, заемащите пространство процеси (мозъчни тумори, субдурален хематом); Множествената склероза, синкопи; остри вестибуларни синдроми; интоксикации.

Лечението *при ТИА* е специфично (етиологично и патогенетично) и неспецифично (симптоматично).

В острия стадий лечението следва поведението при мозъчните инфаркти (виж "Мозъчни инфаркти").

Неспецифичното (симптоматично) лечение е насочено към:

а) *възстановяване на мозъчния кръвен ток и спиране на патологичните процеси – корекция на артериалното налягане.*

- Внимателна редукция с не повече от 25% през първия час при диастолно кръвно налягане над 120 mm Hg, систолно - над 220 mm Hg и средно артериално налягане над 130 mm Hg, последвано от нормализиране на кръвното налягане в следващите дни.

- *Противооточно лечение* (Mannitol 1-2 g/kg/24 h на 4-6 часа болусни инфузии и/или furosemid 20-40 mg венозно)

- Поддържане на виталните функции, мониториране и корекция на водно-електролитния баланс, плазмения осмоларитет, кислородната сатурация и др.;

б) *общи грижи* - профилактика на аспирации, дихателни нарушения, венозни тромбози, белодробна емболия, коронарни синдроми, декубитуси и тяхното своевременно лечение;

в) *физикална терапия и рехабилитация*; **г**) *вторична профилактика* чрез мерки за предотвратяване на рецидиви и прогресията на съдовото заболяване и контрол върху еволюцията на придружаващите заболявания.

Специфичното лечение включва лекарствени продукти, подобряващи микроциркулацията и мозъчния метаболизъм, антиагреганти, антикоагуланти и реваскуларизационни процедури.

- **Антиагреганти**
  - Основен *антиагрегант* е *ацетилсалициловата киселина* (*ASA)* 300 mg
- Употребата на *други антиагреганти* (самостоятелно или в комбинация) *не се препоръчва в началото на остър исхемичен инсулт* (клас III, ниво C).
  - няма сигурна полза от прилагането в острата фаза на инсулта на:
  - clopidogrel (клас IIb, ниво C).
  - спешна антикоагулация при пациенти с тежка стеноза на вътрешната каротидна артерия ипсилатерално на исхемичния инсулт (клас IIb, ниво B).
- *Не се препоръчва прилагането на спешна антикоагулация*:
  - за превенция на ранен рецидив на мозъчен инсулт, влошаване на неврологичните симптоми или подобряване на изхода от инсулта (клас III, ниво A).

Не се препоръчва ранно приложение на антикоагуланти – нефракциониран, нискомолекулен

Поведението е спешно насочване към клиника за остър инсулт или диагностично уточняване в следващите 7 дни зависи от наличието на висок или нисък риск за инсулт:

Пациенти с *висок риск* за мозъчен инфаркт са с един или повече клинични белези от изброените:

- С оценка по скалата ABCD (2) ≥4 т.
- Наличие на 2 или повече ТИА през последния месец
- Антикоагулантна терапия
- Предсърдно мъждене, вкл. пароксизмална форма.

Пациентът с висок риск се третира по протокола с ASA 300 mg и се насочват за лечение в клиника за остри инсулт.

При пациентите *с нисък риск*- с оценка по скалата ABCD (2) ≤ 3 т. се прилага *ASA* 300 mg, впоследствие 75 mg-150 mg/дневно и се насочват за диагностично уточняване в рамките на 7 дни, като се дават препоръки.

Перорални антикоагуланти се прилагат при болни с хронично неревматично предсърдно мъждене и механични сърдечни клапи след консултация с кардиолог с поддържане на INR между 2,0 – 3,0. Противопоказанията за назначаването им – сърдечна, бъбречна и чернодробна недостатъчност, стомашна язва, склонност към кръвоизливи, напреднала възраст и др. Продължителността на антикоагулантната профилактика е различна – до поява на противопоказания. Контролът се осъществява от мултидисциплинарен екип с проследяване от ОПЛ, невролог и кардиолог.

Контрол върху липидната обмяна се осъществява чрез *статини.*

Профилактиката (виж вторична профилактика на исхемичните нарушения).

1.3. Исхемичен мозъчен инсулт

Исхемичният мозъчен инсулт (ИМИ) или мозъчният инфаркт (МИ) е остро разстройство на мозъчното кръвообращение, в резултат на недостатъчен приток на кръв, кислород и глюкоза към мозъка, с последващо разстройство на метаболитните процеси в засегната територия. Настъпват обратими и необратими увреждания на невроните, глията и мезенхимната тъкан. Необратимите увреждания, протичащи с характера на „исхемична аноксия", се проявяват с трайни неврологични и/или психични нарушения. Нарушението на мозъчните функции има общ и огнищен

характер.ИМИ са най-честите остри нарушения на мозъчното кръвообръщение – 88% от всички инсулти. Смъртността при тях е 12%.

Епидемиология. ИМИ представляват до 88% от всички инсулти от всички мозъчни инсулти. По данни на СЗО заболяемостта варира между 1,8 и 2,8/1000, като нараства с възрастта, но се наблюдава тенденция за увеличаване на мозъчни инсулти в по-млада възраст. В детската възраст заболяемостта от исхемични инсулти е от 1.2 до 7.8/100 000. Смъртността от ИМИ е 12%. *В България годишно се диагностицират 35 311 души с мозъчни инсулти*.

В зависимост от етиологията и патогенезата ИМИ се разделят на четириподвида: атеротромботични, кардиоемболични, лакунарни и криптогенни.

Етиология. Трите основни причини за мозъчен инфаркт са стенозите на големите артерии, заболяване на малките съдове и кардиоемболизъм, които се обуславят от: атеросклероза на сънните, вертебрални и мозъчни артерии; сърдечни заболявания протичащи с тромбоемболизъм и хемодинамични промени; вродени аномалии на екстракраниалните и мозъчните артерии; инфекциозни васкулити, автоимунни и други неинфекциозни васкулити и васкулопатии; хематологични заболявания и тромбофилии, хомоцистеинемия; дисекации, генетични васкулопатии на малките съдове; дисекации при травми или спонтанно на каротидните и вертебрални артерии или при компресията им от тумори; метаболитни разстройства като хипогликемия, болест на Fabry. При 15-20% от болните етиологията на мозъчните инфаркти остава неизвестна. ***Рисковите фактори*** *за исхемичните инсулти* се разделят на ***немодифицируеми*** (възраст, раса, пол и наследственост) и ***модифицируеми*** (артериална хипертония, диабет, дислипидемии, сърдечни заболявания, асимптомни каротисни стенози, затлъстяване, тютюнопушене, намалена двигателна активност, стрес, злоупотреба с алкохол, хиперхомоцистеинемия и др.).

Патогенетично *мозъчните инфаркти се разделят на обтурационни и необтурационни.*

Обтурационните инфаркти са тромботични, емболични или смесени.

Тромботичните инфаркти възникват при деструктивните изменения на артериалната стена на мозъчните съдове (атеросклероза, васкулити, хомоцистеинемия), забавянето на мозъчния кръвоток, вследствие нарушена сърдечна дейност, снижаването на кръвното налягане и повишените свойства на кръвосъсирване на кръвта (тромбофилии и др.).

Емболичните мозъчни инфаркти ***се*** причиняват от емболи с основно от кардиален произход (25% общо от мозъчните инфаркти) или от артериален произход Емболичните мозъчни инфаркти в 50 до 80% са с характер на „червен инфаркт" или *„хеморагична трансформация"* поради възстановяването на кръвния ток дистално от ембола вследствие фибринолиза и реканализация. *Артериалния спазъм* при вътрелуменно раздразване на съда в резултат най-често на емболизиране довежда до пълна обтурация на голям артериален съд, дори и при малък размер на ембола. *Повишаването на общия кръвен вискозитет* забавя регионалния мозъчен кръвоток в басейна на хемодинамично значимо стенозирана мозъчна артерия и се създават условия за тромбообразуване. Образувалите се тромби могат да станат впоследствие източници на емболи.

Необтурационните (хемодинамични) мозъчни инфаркти възникват при високостепенни стенози на екстракраниалните и/или на мозъчните артерии в зоните на локалната хипоперфузия, които са най-отдалечените зони на съдовия басейн (т.нар. *„гранични зони")* при спадане на артериалното налягане, сърдечни дисритмии или със сърдечна недостатъчност. При *синдром на открадване* („*steal" синдром*) кръвният ток се пренасочва от един към друг съдов басейн. *Тежката анемия или хипогликемията* могат да участват в патогенезата на аноксично-хипоксичните инфаркти при изразена стеноза на екстракраниална и/или мозъчна артерия.

Намаление на мозъчния кръвоток в зоната на нарушено кръвоснабдяване от 55 ml/100 g мозъчна тъкан до под 23 ml/100 g причинява мозъчен инфаркт при съчетаване на няколко патогенетични фактора, а при снижен кръвоток под 10 ml/100 g се развива мозъчен инфаркт, без зависимост от продължителността на исхемията. Редукцията на кръвотока за повече от 4-5 минути причинява необратими последици и загиване на част от мозъчната тъкан. В граничните на инфаркта зони не всички неврони загиват. В началото на ИМИ, исхемичната penumbra е обратимо възстановима, няколко часа след началото на оклузията. При своевременното нормализиране на рМКТ е възможно мозъчните функции да се възстановят напълно. Удълженото въздействие на патогенетичните фактори, причинили инфаркта, води до задълбочаването на исхемията, при което пенумбрата бързо намалява.

Клиниката на мозъчните инфаркти зависи от множество фактори - вид, локализация и големина на инфаркта, скорост на развитието му, ефективност на колатералното кръвообращение и соматично състояние на болния. Според развитието

на неврологичната симптоматика инфарктите биват *остри, подостри, хронични и рецидивиращи*.

С *остро начало* се проявяват емболичните и вазодистоничните инфаркти. Те настъпват най-често в будно състояние, при физическо и/или психическо напрежение. *Емболизирането* на голям артериален съд (ствола на средна мозъчна артерия) води до тежко нарушение на съзнанието. Болните са бледи, често със силно главоболие на страната на емболизирането, възможни са епилептични припадъци. Установява се сърдечна аритмия. Емболизирането на *малки съдове* обуславя лакунарни инфаркти - „чисти моторни" или „чисти сензорни" инфаркти. Болните с *вазодистонични инфаркти* са зачервени, със силно главоболие и повръщане около 10-15 min след началото на инцидента.

Подостро (прогресиращо) протичат *тромботичните и хемодинамичните мозъчни инфаркти, които* обичайно настъпват по време на сън или почивка, често след предшестващи ТИА или инфаркти с пълно възстановяване.

Хроничните инфаркти (с псевдотуморно протичане) са най-често тромботични и при тях неврологичните и психичните нарушения се развиват постепенно в продължение на седмици и месеци Обикновено имат атеросклеротичен произход.

Огнищните неврологични симптоми при мозъчните инфаркти зависят от артериалния басейн, в който възникват и от ефикасността на колатералното кръвообращение.

Клинични синдроми при исхемични инсулти в басейна на a. carotis interna

Синдром на a. communicans posterior, Синдром на a. chorioidea anterior, Синдроми на a. cerebri anterior, Синдроми на a. cerebri media.

Инфарктите в басейн на ***a. cerebri anterior*** биват повърхностни, дълбоки и смесени. При инфаркт в басейните на *повърхностните и дълбоките клонове* на предна мозъчна артерия и се проявява с контралатерална долна монопареза или парализа (по-тежка в дисталните мускулни групи), съчетана с корови сетивни нарушения, хватателен рефлекс, орални феномени, челна атаксия, тазоворезервоарни нарушения и психични разстройства. При наличие на *предна трифуркация* и запушване на общия ствол на двете предни мозъчни артерии, инфарктът е двустранен и обхваща медиалните повърхности на челните дялове и зоните, кръвоснабдяваните от a. striata anterior. Появяват се долна парапареза или параплегия, атаксия и акинетичен мутизъм. Запушването на *дълбоките клонове* на *a. cerebri anterior* причинява челна атаксия и интелектуални нарушения.

Инфарктите в басейна на ***a. cerebri media*** са най-чести и са тотални, повърхностни и дълбоки. *Тотален* инфаркт възниква при запушване на главния ствол на артерията. Установяват се спрегнато отклонение на очните ябълки *(„болният гледа огнището на увреждане")*, контралатерална хемиплегия, хемианестезия, хемианопсия и лезия на VII и XII КН по централен тип. При инфаркт в доминантната хемисфера настъпва и тотална афазия, а при локализация в недоминантната хемисфера – игнориране на сетивните дразнения, аутотопагнозия и анозогнозия. Бързо се развива на мозъчен оток и кома с тенториално вклиняване и вторични кръвоизливи в мозъчния ствол. Появяват се повръщане и нарушения в дишането (Chain-Stox или централна неврогенна хипервентилация), миоза и нарушение в сърдечния ритъм. С летален изход са около 50%, а преживялите остават с тежка инвалидност. *Инфарктите в дълбоките или централни клонове на средна мозъчна артерия*, се изявяват с централна хемиплегия или пареза, лезия на VII и XII КН по централен тип, в някои случаи съчетани с хемихипестезия и хемианопсия, възможен е и стриопалидарен синдром. При *инфаркти в повърхностните клонове* се наблюдават лезия на VII и XII КН по централен тип, централни хемипарези по-изразени в ръката, сетивни нарушения в лицето и/или ръката. Възможна е контралатерална долна квадрантанопсия или пълна хомонимна хемианопсия. При лезия в доминантната хемисфера се появяват моторна, сензорна или тотална афазия, синдром на Gerstmann, а в недоминантната хемисфера - аутотопагнозия, анозогнозия, игнориране на сетивните дразнения в срещуположната половина на тялото и др.

Синдроми на a. carotis interna. Най-честите обтурации (90%) са в областта на бифуркацията и рядко (8%) – в интракавернозната част на сифона. Обтурацията на вътрешната сънна артерия проксимално от отделянето на офталмичната артерия може да остане асимптомна. Инфарктите при стеноза и обтурация на вътрешната сънна артерия са локализирани най-често в басейна на средната мозъчна артерия или в басейните на средна и предна мозъчни артерии. При задна трифуркация се засяга и територията на задна мозъчна артерия.

Най-често симптоматиката се развива постепенно, след предшестващи ТИА, по-рядко развитието е остро, а в 15-20% - псевдотуморно. Типични са окуло-пирамидният (в 80% от болните) и оптико-пирамидният (в 15-20%) синдроми.

Клинични синдроми от вертебро-базиларната система.

Синдроми на a. vertebralis. Инфарктите в тази област се предшестват от ТИА при около 70% от болните. Развиват се: хемианопсия, корова слепота, диплопия,

нарушена сетивност на лицето, световъртеж, дизфагия и дизартрия, хемиплегия, хемианестезия, координационни нарушения, алтернираща синдроми от medulla oblongata и pons, миоклонии на очните мускули, езика, мекото небце, ларинкса и диафрагмата, drop attacks, епизоди на амнезия и объркаост. При малкомозъчните инфаркти бързо се нарушават виталните функции на болния, поради повишаването на интракраниалното налягане и вклиняването на малкомозъчните тонзили в големия тилен отвор.

Синдроми на a. basilaris:квадриплегия, с диплопия или парализа на съдружните очни движения. Могат да се прибавят симптоми от територията на задните мозъчни артерии (хемианопсия или корова слепота). Понякога се развива locked-in синдром (вентрален понтинен синдром) с квадриплегия, лезия на каудалните краниални нерви и невъзможност за извършване на хоризонталните движения на очните ябълки.

Внезапната емболия на базиларната артерия преди отделянето на задните мозъчни артерии е причина за бърза кома, ступор или делир и зрителни халюцинации с квадриплегия. Възникват очедвигателни нарушения. Запушването на *парамедианните перфорираци артерии* води до контралатерални пирамидни и сетивни нарушения, хомолатерална атаксия и лезия на VI и III КН. На границата на парамедианната територия може да се засегне и VII ЧМН. Двустранните инфаркти в парамедианите артерии протичат с квадрипареза или плегия, тежък псевдобулбарен синдром и малкомозъчни нарушения. По-ограничените лезии водят до долна спастична парапареза или параплегия, които се отличават от спиналните по наличието на псевдобулбарен и други понтинни симптоми. Инфарктите в *продълговатия мозък* се проявяват с хомолатерална лезия на XII ЧМН и контралатерална хемипареза или плегия, нарушения в ставно-мускулния и вибрационния усет. Исхемията в *късите циркумферентни артерии* предизвиква хомолатерално атаксия и лезия на VII и VIII КН, синдром на Claude Bernard-Horner, а контралатерално – хемипареза или плегия и нарушения в усета за болка и температура.

Синдроми на a. cerebelli inferior posterior. Инфарктите се проявяват се с различни варианти на *синдрома на Wallenberg*.

Синдроми на a. cerebelli inferior anterior. Инфарктите са редки и протичат със: световъртеж, повръщане, глухота, хомолатерална загуба на сетивността за допир, болка и температура за лицето, ядрена лезия на VII ЧМН, атаксия, синдром на Claude Bernard-Horner, контралатерално нарушение в болковия и температурния усет.

Синдроми на a. cerebelli superior. Инфарктите предизвикват хомолатерална малкомозъчна атаксия, постурален тремор на ръката, хореични и атетозни хиперкинези в крайниците, синдром на Claude Bernard-Horner, а контралатерално – нарушение на усета за болка и температура. По-късно може да се появи миоклонус на мекото небце.

Синдроми на a. cerebri posterior. Лезията в проксималната част (преди съединението с a. communicans post.) се проявява с различни нарушения в движенията на очите. Исхемията в заднолатералния thalamus протича с контралатерални симптоми от „чист сензорен" инфаркт, рядко с хореоатетозни движения, атаксия или тремор. Таламичният инфаркт предизвиква по-късно контралатерална силна, пареща болка (синдром на Dejerine-Roussy). По-често инфарктът е в хемисферната територия на артерията и се проявява с контралатерална хомонимна хемианопсия, в долната част - с контралатерална горна хомонимна квадрантанопсия. При инфаркт в лявата калкаринна област и splenium е налице алексия без аграфия. Инфарктите в доминантната хемисфера обикновено предизвикват аномия. При включване на gyrus lingualis и gyrus fusiformis се нарушават дискриминацията и наименованието на цветовете и може да възникне алексия в контралатералното зрително поле при лезия в доминантната хемисфера. Увреждането на хипокампа в доминантната страна предизвиква амнезия.

Двустранната окципитална исхемия води до корова слепота, тежка амнезия и допълнителни симптоми, свързани с афазията и агнозията. Изчезват съновиденията на болните. При парамедианни мезенцефални инфаркти, се появяват алтернириращи и неалтернириращи синдроми на средния мозък (на Weber, Benedikt, Claude, преден синдром на Foix и др.)

Съчетани каротисно-вертебробазиларни синдроми. Едновременната или последователно се появяват симптоми и синдроми от двата съдови басейна. При лошо колатерално кръвообращение и рецидивиращи инфаркти бързо се развиват тежки неврологични и психични нарушения. При добро колатерално кръвообращение обтурациите на две или три магистрални артерии на главата могат да протекат асимптомно или само с ТИА.

Диагнозата се поставя въз основа на прецизна анамнеза, неврологичен, соматичен и психичен статус. Задължително е двустранното измерване на брахиалното артериално налягане и изследването на сърдечната дейност. В подкрепа на диагнозата задължително се използват данните от невроизобразяващите методи и лабораторните изследвания.

Диференциалната диагноза е на първо място с други нарушения на мозъчното кръвообращение (ТИА, мозъчен кръвоизлив, субдурален хематом) и други заболявания (мозъчен абсцес, мозъчен тумор, херпес симплекс енцефалит, коматозни състояния с различна причина) въз основа на клиничното протичане и резултатите от невроизобразяващите изследвания, ликворните и биохимични изследвания. След това трябва да се уточни вида на мозъчния инфаркт, който има изключително значение за провеждането на адекватно лечение.

Изследвания.

Невроизобразяващи изследвания: основно КТ, МРТ, доплерова сонография, рядко SPECT и PET.

1.3.1. Етапи на диагностиката и лечението на исхемичните мозъчни инсулти

1.3.1.1. Диагностика

1.3.1.1.1. В доболнични условия

Ранната диагноза на МСБ е необходима предпоставка за нейното успешно лечение. Важно е да бъдат разпознати още началните леки симптоми, за своевременно изграждане на адекватен диагностичен и терапевтичен план. Мозъчният инсулт е спешно състояние, което изисква бърза хоспитализация. От спешното диагностично изясняване и своевременното, и адекватно терапевтично поведение зависи до голяма степен изхода на заболяването (клас I, ниво А).

Концепцията „Time Is Brain" (времето е мозък) се въведе от World Stroke Organisation (WSO), за да се обърне внимание върху спешността на диагностиката и лечението на МСБ (табл. 1.1., Фиг.1.1., 1.2). **Необходимо е:**

-Ограмотяване на населението за бързо разпознаване на ранните симптоми на мозъчен инсулт чрез ***теста FAST (Face-Arm-Speech-Test) – тест лице-ръка-говор*** (клас IV, ниво В). Незабавен контакт със службите за бърза и неотложна медицинска помощ (ЦСМП) и бърз транспорт до специализиран център за лечение на инсулти.
- Диспечерите на ЦСМП и персонала на линейките да бъдат обучени да разпознават симптомите на МИ с помощта на теста FAST (клас IV, ДКП).
- При анамнестични или клинични данни за мозъчен инсулт или ТИА, ОПЛ, неврологът от доболничната помощ или лекарят от СМП осъществяват незабавен контакт със ЦСМП и насочват приоритетно болния за спешна хоспитализация (клас I, ниво А). Ранната промяна в нивото на съзнанието, повръщане и високо кръвно налягане предполагат **ХМИ**.

• Спешен транспорт с висок приоритет до най-близкия специализиран център за лечение на инсулти, след предизвестяване (клас I, ниво B). Болният не бива да се транспортира до болници, които нямат капацитет за лечение на инсулти, дори да са локализирани по-близо (клас I, ниво B). Болни, чиито симптоми са настъпили преди не повече от 3 часа, следва да бъдат транспортирани с предимство. Близки на болния, които са в състояние да дадат информация за началото на симптомите и миналите заболявания, трябва да придружат болния.

• В отдалечени райони е уместно да се използва въздушен транспорт с оглед да се осигури достъпа до специализирано лечение (клас III, ниво C).

• Използването на телемедицина в отдалечени райони може да подобри достъпа до специализирано лечение (клас I, ниво B).

• Болни с **възможна ТИА** следва да бъдат незабавно транспортирани до медицински център, където може да им бъде предложено специализирано изследване и незабавно лечение (клас III, ниво B).

• Оценка на състоянието чрез ***скалата ABCD*** (2).Представлява точкова система, базирана на клиничната симптоматика, която дава възможност да бъдат идентифицирани високо-рискови пациенти (Табл. 1).

• Провеждане на необходимите изследвания и диференциране на пациентите на такива с нисък или висок предполагаем риск от последващ мозъчен инфаркт.

• ***Изследванията на болни с ТИА получават същия приоритет както този на болни с МИ, тъй като 10% от тях ще претърпят МИ през следващите 48 часа.***

• В зависимост от резултатите пациентът се определя с нисък или висок риск от развитие на мозъчен инсулт и насочва към клиника или отделение с легла за лечение на остри инсулти незабавно или в рамките на следващите дни.

• За насочване на пациентите към специализирани клиники и отделения се използват фишове за пренасочване и протоколи за оценка и поведение. Задължително е предварителното информиране на приемащото звено.

• При отказ на болния или неговите близки за спешна хоспитализация, лечението се провежда от ОПЛ в домашни условия след консултация и изследвания, проведени от специалист невролог.

1.3.1.1.2. В болнични условия

• Препоръчва се всички болни да бъдат диагностицирани и лекувани в отделение за лечение на остри инсулти, интензивно отделение или стаи за

лечение на остри инсулти в неврологични клиники и отделения (клас I, ниво A).

• Необходимо е да се използват стандартизирани диагностични протоколи, които да позволяват диагностициране и вземане на решение за лечение в рамките на 60 минути от приема на пациента (клас I, ниво B).

• Незабавна сортировка в звеното за лечение на инсулти, бързо и приоритетно извършване на клинични, лабораторни и образни изследвания, акуратна диагноза и прилагане на терапия (клас III, ниво B).

Диагностичният процес включва:

• ***Прецизна анамнеза*** за началото на мозъчносъдовия инцидент (остро, подостро) с развитие на огнищна неврологична симптоматика или без такава, със или без общомозъчни симптоми.

• ***Соматичен статус*** - включително двустранно измерване на артериалното налягане.

• ***Неврологичен статус*** - наличие или отсъствие на менингеален синдром, на общомозъчни симптоми (главоболие, гадене, повръщане), дихателни и гълтателни нарушения, количествени нарушения на съзнанието; на огнищни неврологични симптоми в различна степен на изразеност (хемипареза, хемихипестезия, хемианопсия, централна или периферна лезия на краниалните нерви), епилептични гърчове и др.

• Дефиниране на главните синдроми (клас I, ниво A) въз основа на:

- Оценка на тежестта на неврологичните симптоми от невролог с помощта на National Institutes of Health Stroke скалата (NIHSS) (клас I, ниво B)
- Оценка на съзнанието по скалата на Glasgow-Liege coma скалата (GLCS).
- Barthel индекс
- Модифицираната скала на Rankin
- Оценка по скалата на Hunt и Hess при САК

Установяване на:

• Точното време на настъпване на симптомите.

• Вида на мозъчния инсулт - исхемичен мозъчен инсулт, паренхимен мозъчен кръвоизлив и субарахноиден кръвоизлив, транзиторна исхемична атака, тромбоза на мозъчни вени и дурални синуси или остра хипертонична енцефалопатия.

• Локализацията - топична диагноза.

• Етиологията - етиологична диагноза.

• Наличието на рискови фактори.

Изследвания

• ***Незабавно провеждане на КТ*** (клас I, ниво A) ***или МРТ*** (клас II, ниво A) на главен мозък. Те дават възможност да се изключи интрацеребрален кръвоизлив и да се установи наличието на КТ хиподензна зона или МРТ хиперинтензна исхемична зона. КТ е достатъчна, за да се вземе терапевтично решение за тромболиза.

• Препоръчва се провеждане на ***фибринолитична терапия*** при установяване на ранни исхемични промени в КТ (освен явна хиподензна зона), независимо от техния размер (клас I, ниво A).

• Ако се провежда ***МРТ***, последната задължително трябва да включва *diffusion weighted imaging (DWI) и T2-weighted gradient echo sequences*.

• Болните следва да получават *висок приоритет на достъп до образни изследвания, тъй като времето е от първостепенна важност*. Те следва да бъдат извършени ***до 45 минути*** след пристигането на пациента в спешния център и да бъдат разчетени от специалист с достатъчно опит (клас I, ниво C).

• *КТ и МРТ перфузионните и дифузионни техники*, включващи измерване на инфарктното ядро и пенумбрата могат да се прилагат за подбор на пациенти за реперфузионна терапия след времевия прозорец за интравенозна тромболиза. Те дават допълнителна информация за тежестта на инсулта и подпомагат вземането на решение (клас I, ниво B).

• *Мозъчна панангиография* е необходима при всички млади, нормотензивни пациенти без ясна причина за мозъчния кръвоизлив, при които се обсъжда оперативна интервенция, за доказване на мозъчна аневризма, малформация или друга съдова патология (клас V, ниво C).

• *Ангиография не е необходима при възрастни хипертоници с кръвоизлив в базалните ганглии, таламуса, малкия мозък и ствола*, при които КТ не установява мозъчни лезии (клас V, ниво C).

• *Рентгенография на белите дробове и сърцето* се провежда при пациенти с данни за остро сърдечно или белодробно заболяване ако няма да забави осъществяването на интравенозната тромболиза (клас IIb, ниво B).

• *Неинвазивни изследвания на интракраниалните съдове в острата фаза* на инсулта се извършват при пациенти, които са подходящи за интраартериална тромболиза или механична тромбектомия, ако няма да забавят осъществяването на интравенозната тромболиза (клас I, ниво A).

• Уместно е *провеждане на изследвания на мозъчните съдове с оглед идентифициране на високостепенни симптоматични стенози, които подлежат на каротидна ендартеректомия или ангиопластика* (клас I, ниво A). Неинвазивните изследвания в тази насока с цветно-кодиран дуплекс ултразвук на екстра- и интракраниалните съдове, КТ-ангиография, магнитно-резонансна ангиография придобиват все по-голямо значение. Тези методи са сравнително безопасни, докато интраартериалната ангиография крие риск от усложнения при 1-3% от болните със симптоматични каротидни стенози. Дигиталната субтракционна ангиография (ДСА) може да бъде използвана когато други изследвания не са възможни.

• *Лумбална пункция (ЛП)* и изследване на ликвор - при невъзможност за извършване на КТ или негативен резултат и *съмнение за САК или за диференциална диагноза с други заболявания.*

• Всички болни преминават поредица от ограничени кръвни изследвания по спешност (клас I, ниво B): ПКК, диференциално броене, биохимия с кръвна захар и електролити, коагулационен статус, липиден профил. При необходимост кръвна група, изследвания за тромбофилни състояния, хомоцистеинемия и за антифосфолипиден синдром при инсулти в детска и млада възраст. Допълнителните тестове зависят от вида на инсулта и предполагаемата етиология (фиг. 2).

• Първоначалните лабораторни изследвания са ограничени, поради необходимостта от пестене на време (клас I, ниво B).

• Препоръчва се изследване на *тропонин,* ако няма да забави осъществяването на интравенозната тромболиза (клас I, ниво C).

• При всички се препоръчва провеждането на 12-канална ЕКГ и консултация с кардиолог ако няма да забави осъществяването на интравенозната тромболиза (клас I, ниво B).

• Допълнително се препоръчва провеждането на продължителна *24-часова Холтер ЕКГ след преминаване на острата фаза* (клас I, ниво B). Кардиологични и ЕКГ отклонения са чести при пациенти с остър МИ. В частност, удължен QTc - интервал, ST депресия и инверсия на T- вълната са честа находка при острия МИ, особено този локализиран в кората на insula.

• *Ехокардиография* се препоръчва за определени болни с данни за сърдечно заболяване (клас III, ниво B). Трансторакалната ехокардиография е достатъчна за

диагнозата на пристенни тромби, особено на такива, които са разположени в областта на върха на лявата камера.

1.3.1.2.Лечение на исхемичните мозъчни инсулти

1.3.1.2.1. Специфично лечение

Провежда се чрез минимално инвазивни интраваскуларни техники. **Интервенционалната неврология** позволява съвременно лечение на съдовите неврологични заболявания.Включва прилагане на ***интравенозна (ИВТ) или интраартериална (ИАТ) тромболиза или механично премахване на тромб*** за лечение на исхемични мозъчни инсулти (ИМИ). ИВТ е само един от възможните начини за антеградна реперфузия, чрез премахване на оклузията. Тромболитичните лекарствени продукти стимулират фибринолизата като превръщат фибриногена във фибрин. Останалите начини разчитат на интраартериален достъп - чрез прилагане на фибринолитик на мястото на оклузията (интраартериална тромболиза) или нейното механично преодоляване с различни способи – ендоваскуларна тромбектомия, ендоваскуларна тромбаспирация или интраартериална ангиопластика.

Първоначалната еуфория от намирането на средство за лечение на исхемичен мозъчен инсулт, постепенно бе заменена от умерен скептицизъм. *Проучванията NINDS, ECASSI, ECASSII и ECASSIII показват, че пълно функционално възстановяване се очаква при 1 от всеки 5 лекувани с ИВТ, ако е приложена до третия час от началото на симптомите и на един от всеки 15 лекувани до 4,5 часа от началото* на симптомите. Опитът показва, че лечението не винаги е толкова успешно. При проксимална оклузия на вътрешна сънна артерия (ВСА), успешна реперфузия се получава при 10% от лекуваните, а при оклузия на средна мозъчна артерия (СМА) – при 30%. От друга страна повишеният специфичен афинитет към фибрин, както и активирането на хемостазата от отделения при фибринолизата тромбин, увеличават съществено риска от ранна реоклузия.

Основен проблем при приемането на стандарт за ***ендоваскуларна терапия*** е липсата на достатъчно клинични проучвания. Характерът на процедурата поставя сериозни етични пречки за плацебо контролиран дизайн. До сега нито една интервенционална индикация от гледна точка на медицината на доказателствата все още не е получила Клас I, ниво А на достоверност. (Табл.1.2.).

Табл.1.2.Препоръчани основни индикации за ендоваскуларни процедури

Заболяване	Процедура	Ниво на

		доказателства
Исхемичен мозъчен инсулт	Интраартериална тромболиза	Клас I, Ниво B
Исхемичен мозъчен инсулт	Механично премахване на тромба	Клас II b, Ниво B
Руптурирала мозъчна аневризма и субарахноиден кръвоизлив (САХ)		Клас I, Ниво B
Неруптурирала аневризма		Клас II a, Ниво B
Симптомна интракраниална стеноза		Клас II b, Ниво B
Артерио-венозна малформация (АВМ), пиална АВМ		Клас II b, Ниво C
Дурална артерио-венозна (АВ) фистула		Клас II b, Ниво C

Изисквания за информирано съгласие на пациента:

• интервенционално лечение и/или декомпресивна краниектомия при остър инсулт се осъществяват след получаване на информирано съгласие от пациента или от негов упълномощен представител;

• при невъзможност на пациента да разбере и подпише същото, както и при отсъствие на близки или упълномощен представител на пациента, процедурите следва да се извършат по витални индикации въз основа на преценка от мултидисциплинарния екип отразена стриктно в медицинската документация.

Интравенозна тромболиза

Единственият разрешен от регулаторните органи метод за лечение на исхемичен мозъчен инсулт е ***интравенозна тромболиза с rtPA (Alteplase) до 4,5 часа от началото на симптомите:***

<u>Първи избор- тромболитични лекарствени продукти:</u>

Тромболиза с Alteplase 0,9 mg/kg(максимално 90 mg) i.v. с перфузор, 10% в болус, останалата доза за 60 мин.

- Лечението започва до 4.5 часа от началото на инсулта.
- Преди лечението задължително КТ за изключване на паренхимен мозъчен кръвоизлив (ПМК), хеморагичен мозъчен инфаркт, обширен исхемичен мозъчен инфаркт.
- RR над 185/110 трябва да се понижи преди тромболизата.

- Може да се приложи и при гърчова симптоматика в началото на инсулта, ако тя е в резултат на остра мозъчна исхемия
- Артериална тромболиза може се препоръчва при остра базиларна оклузия

- **Интравенозна тромболиза се прилага:**
  - Колкото е възможно по-рано (клас I, ниво A).
  - Може да се приложи и в диапазона 3-4,5 часа след инсулта, но с по-малък ефект (клас I, ниво B).
  - При всички подходящи пациенти, независимо от възможността за последващо интраваскуларно лечение (клас I, ниво A).
  - При пациенти под 80 годишна възраст, без диабет, които не са имали предишен инсулт, с оценка по NIHSS под 25, които не приемат ОАС и без невроизобразяващи данни за исхемична увреда, засягаща над 1/3 от територията на средна мозъчна артерия (клас I, ниво B).
  - Несигурен е ефекта при пациенти с оценка по NIHSS над 25 (клас IIb, ниво C).
  - При пациенти с леки инсулти трябва да се вземе решение за лечение като се съпостави риска спрямо ползата (клас IIb, ниво B).
  - При пациенти със средно тежки и тежки инсулти с бързо възстановяване, но с умерена тежест на симптомите се препоръчва провеждане на интравенозна тромболиза (клас IIa, ниво A).
  - Не се препоръчва изчакване и наблюдение за евентуално подобрение на пациента и забавяне на лечението (клас III ниво C).
  - при базиларна оклузия е приемлива алтернатива, дори след 3 часов интервал (клас III, ниво B).
- Преди започване на лечението задължително се извършва КТ за изключване на ПМК, хеморагичен инфаркт или обширен исхемичен мозъчен инфаркт.
  - За количествена оценка на исхемичното мозъчно увреждане се използва метода ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score). Това е 10-точкова скала за количествена топографска КТ оценка на пациентите. Скалата е създадена за оптимизиране на подбора на пациентите за спешна интравенозна тромболиза и подобряване по този начин на клиничния изход от заболяването. С този метод се постига намаляване разходите по време на хоспитализацията, чрез съкращаване на болничния престой и подобряване на терапевтичния подход. КТ изследването се прави нативно със стандартната за изследване на главен мозък дебелина на среза от 5 mm. ASPECTS разделя територията, кръвоснабдявана от средна мозъчна артерия (СМА) на

10 зони. Седем от тях са на ниво базални ганглии (C – глава на nucleus caudatus, I – insula, IC – вътрешна капсула, L – nucleus lentiformis, M1, M2, M3 – корови зони), 3 от зоните са над нивото на базалните ганглии – корови зони M4, M5 и M6 (фиг. 4)

- За да се изчисли резултатът от ASPECTS-скалата се определя броя на зоните с видими признаци на ранно исхемично увреждане. Крайният резултат се получава като се изважда от 10 броя на засегнатите зони. Оценяват се (фиг. 5) всички репрезентативни срезове (на които се виждат базални ганглии и съответно всички срезове над нивото на базалните ганглии).
- Резултат 0 точки показва обширно дифузно исхемично увреждане, резултат 10 точки означава нормален КТ образ. По-ниският резултат може да означава по-проксимална артериална оклузия. Пациентите с резултат >7 точки от ASPECTS имат най-голяма полза от тромболитичното лечение. Пациентите с резултат <5 точки е малко вероятно да получат подобрение от тромболитичното лечение, а рискът от хеморагия след терапевтичната процедура при тях е висок.
- Употребата на мултимодални образни критерии може да е от полза при селекция на пациенти за тромболиза, но не се препоръчва за рутинната практика (клас III, ниво C).
- При пациенти които изпълняват критериите за лечение с интравенозна тромболиза в интервала до 4,5 часа след инсулта не се препоръчва забавяне на лечението за образно изследване на пенумбрата (клас III, ниво C).
- Интравенозната фибринолитична терапия се препоръчва за ранно лечение при исхемични промени в КТ (клас I, ниво A).
- Наличието на леки до умерени ранни исхемични промени при КТ изследване дефинирани като паренхимна хипоатенуация (намалена плътност на мозъчния паренхим или фокален оток) е показание за провеждане на интравенозна тромболиза (клас I, ниво A). Лечението е противопоказано ако промените обхващат голям регион или са тежко изразени (клас III, ниво A).

- Рекомбинантния тъканен плазминогенен активатор (recombinant tissue plasminogen activator – rtPA, Alteplase) се прилага венозно 0,9 mg/kg тегло, максимум до 90 mg. 10% от дозата се поставят болус, а останалото чрез инфузия за 60 минути.
- Артериалното налягане трябва да се понижи внимателно под 185/110 mmHg преди тромболизата и да бъде стабилно (клас I, ниво B). Лекарят трябва да бъде сигурен, че ще може да поддържа с лекарствени продукти артериалното налягане под 180/105 през първите 24 часа след тромболизата. Използва се лекарствения продукт с Urapidil i.v.
- Тромболитичната терапия може да се започне при липсващи анамнестични данни за

нарушения в кръвосъсирващата система или провеждана антикоагулантна терапия преди да са получени резултатите от лабораторните изследвания. При получаване на същите, ако са установени релативни отклонения от нормата в процеса на провежданата инфузия същата трябва да се преустанови.

- **Интравенозна тромболиза би могла да се приложи при някои пациенти:**
  - под 18 и над 80 години (клас I, ниво A).
  - с прекаран мозъчен инсулт и диабет (клас IIb, ниво B).
  - с много тежки инсулти, независимо от риска за хеморагична трансформация (клас I, ниво A).
  - при бременни жени със средно тежък и тежък инсулт, ако предполагаемата полза надвишава риска от маточно кървене (клас IIb, ниво C). Необходима е спешна консултация с гинеколог (клас IIb, ниво C).
  - в ранния постпартален период (до 14 дни след раждането), но няма достатъчно проучвания (клас IIb, ниво C).
  - претърпели хирургична операция през предшестващите 14 дни, ако предполагаемата полза надвишава риска от потенциално кървене в мястото на оперативната интервенция (клас IIb, ниво C).
  - претърпели тежка травма през предшестващите 14 дни, ако предполагаемата полза надвишава риска от потенциално кървене в мястото на травмата (клас IIb, ниво C).
  - получили едновременно остър инсулт и миокарден инфаркт, като след alteplase в стандартни дози се прилага перкутанна коронарна ангиопластика и стентиране, ако е показано (клас IIb, ниво C).
  - получили миокарден инфаркт през последните 3 месеца, ако инфаркта е не-STEMI (без ST елевация) или STEMI засягащ десния или долен миокард (клас IIa, ниво C) или левия преден миокард (клас IIb, ниво C).
  - с тежък исхемичен инсулт и вероятност от развитие на тежка инвалидност и остър перикардит (клас IIb, ниво C). Необходима е спешна консултация с кардиолог.
  - с тежък исхемичен инсулт и вероятност от развитие на тежка инвалидност и известна лява предсърдна или камерна тромбоза (клас IIb, ниво C). При пациенти с по-лек инсулт съотношението на ползата спрямо риска не е ясно (клас IIb, ниво C).
  - с мозъчен инсулт вероятно предизвикан от дисекация на екстракраниална цервикална артерия до 4,5 часа след инсулта (клас IIa, ниво C).

- с тежък исхемичен инсулт и вероятност от развитие на тежка инвалидност и сърдечна миксома или папиларна фиброеластома (клас IIb, ниво C).
- с анамнеза за гастроинтестинално или генитоуретрално кървене в миналото (клас IIb, ниво C).
- с данни за мозъчно микрокървене (клас IIa, ниво B).
- с неруптурирали интракраниални аневризми с размер под 10 mm (клас IIa, ниво C). При пациенти с по-големи аневризми няма достатъчно проучвания.
- с неруптурирали интракраниални съдови малформации и тежък мозъчен инсулт, при които ползата надвишава риска от интрацеребрален кръвоизлив (клас IIb, ниво C).
- с екстрааксиални интракраниални неоплазми (клас IIa, ниво C).
- в краен стадии на бъбречна недостатъчност при нормално aPTT (клас I, ниво C).
- с деменция (клас IIb, ниво B).
- с малигнено заболяване и очаквана преживяемост над 6 месеца, ако няма противопоказания, свързани с коагулационни нарушения, скорошна хирургична интервенция или системно кървене (клас IIb, ниво C).
- с ниво на глюкоза под 2,75 mmol/l (клас I, ниво A). Може да се приложи и при пациенти с ниво на глюкоза над 21,2 mmol/l, след като се нормализира (клас IIb, ниво C).
- с епилептични припадъци при получаването на инсулта, ако те настъпват вследствие на инсулта, а не са постиктален феномен (клас IIa, ниво C).
- с данни за хеморагична диабетна ретинопатия или други хеморагични офталмологични заболявания, като се прецени риска от загуба на зрението (клас IIa, ниво B).
- менструален цикъл, които нямат анамнеза за менорагия, независимо от факта, че менструалното течение може да се засили (клас IIa, ниво C).
- менорагия, без клинично значима анемия или хипотония (клас IIb, ниво C). При пациентки с клинично значима анемия, тромболизата може да се проведе след консултация с гинеколог (клас IIa, ниво C).
- менструален цикъл или активно вагинално кървене лекувани с интравенозна тромболиза, вагиналното кървене трябва да се наблюдава през следващите 24 часа (клас I, ниво C).
- на които е направена лумбална пункция през предходните 7 дни (клас IIb, ниво C).

- мозъчен инсулт настъпил като усложнение на сърдечни или мозъчни ангиографски процедури (клас IIa, ниво A).
- мозъчен инсулт настъпил като усложнение на прием на субстанции, като кокаин (клас IIa, ниво C).
- приемали антиагрегантна монотерапия преди инсулта (клас I, ниво A).
- приемали комбинирана антиагрегантна комбинирана терапия (ASA и clopidogrel) преди инсулта (клас I, ниво B).
- с диатеза за кървене и коагулопатия при преценка на риска (клас IIb, ниво C).
- лекувани с warfarin (sintrom) и INR <1,7 и PT<15 sec (клас IIb, ниво B).

- **Интравенозна тромболиза не се прилага при пациенти с**:
  - КТ данни за остър интракраниален кръвоизлив (клас III, ниво C).
  - симптоми предполагащи субарахноиден кръвоизлив (клас III, ниво C).
  - с неизвестен час на получаване на инсулта (събудили се с инсулт) или повече от 4,5 часа след началото на инсулта (клас III, ниво B).
  - тромбоцити под 100 000/mm^3, INR>1,7, aPTT>40 sec или PT>15 sec (клас III, ниво C). Изследването на тромбоцити и коагулационен профил се извършва само при подозрение за аномалии, защото риска от такива нарушения е малък и изчакването на резултатите забавя спешната тромболиза (клас IIa, ниво B).
  - лекувани с warfarin (sintrom) и INR >1,7 (клас IIb, ниво B).
  - които през предходните 24 часа са били на лечение с ниско молекулни хепарини (клас III, ниво B).
  - през предходните 48 часа са били на лечение с директни тромбинови инхибитори или директни инхибитори на фактор Xa (клас III, ниво C). Изключение може да се направи ако aPTT, INR, тромбоцитите, тромбиновото време и активността на директния фактор Xa са в границите на нормата и пациента не е получавал тези лекарствени продукти повече от 48 часа.
  - претърпели тежка травма на главата през предшестващите 3 месеца (клас III, ниво C).
  - посттравматичен инфаркт в острата фаза (клас III, ниво C).
  - мозъчна или гръбначномозъчна хирургична интервенция през последните 3 месеца (клас III, ниво C).
  - симптоми на инфекциозен ендокардит, поради повишен риск от интракраниален кръвоизлив (клас III, ниво C).

- прекарали исхемичен мозъчен инсулт през предходните 3 месеца (клас III, ниво B). Въпреки риска от мозъчен кръвоизлив може да се обсъжда ползата спрямо риска при определени пациенти (клас I, ниво C).
- гастроинтестинален малигнен процес или кървене през предходните 21 дни (клас III, ниво C).
- артериална пункция през предходните 7 дни на кръвоносен съд, който не може да се компресира (клас IIb, ниво C).
- анамнеза за интракраниален кръвоизлив (клас III, ниво C).
- интрааксиални интракраниални неоплазми (клас III, ниво C).
- мозъчен инсулт, който вероятно е свързан с дисекация на аортната дъга (клас III, ниво C).
- инсулт свързан с дисекация на интракраниална артерия (клас IIb, ниво C).
- инсулт свързан със сърповидноклетъчна анемия (клас IIb, ниво C).

- **след интравенозна тромболиза не се прилагат:**
  - антикоагуланти през първите 24 часа (клас III, ниво B).
  - ASA или други антиагреганти през първите 24 часа (клас III, ниво C).
  - интравенозни антиагреганти които потискат glycoprotein IIb/IIIa рецепторите (клас III, ниво B).
  -

Ендоваскуларно лечение

Включва комбинирано или поотделно прилагане на интраартериална тромболиза и механична тромбектомия.

Интраартериална тромболиза

Тя е логически по-приемлива – работи се на мястото на запушването, избягват се системни усложнения, ефектът е в повечето случаи видимо бърз.

- При необходимост от интервенционално лечение болният бързо се превежда в специализирано отделение на болница с такива възможности (клас I, ниво A). При необходимост се използва въздушен транспорт.
- Осъществява се само в специализиран център за лечение на остри нарушения на мозъчното кръвообръщение (ОНМК) с възможност за незабавна мозъчна ангиография, осъществена от квалифициран и лицензиран невроинтервенционалист (лекар с една от следните специалности: нервни болести, неврохирургия и интервенционална рентгенология). Изискване към здравното заведение в което се намира специализираният център е да има определени критерии за апаратурата и

специалисти, на които е разрешено да извършват ИАТ (клас I, ниво Е).

- **Интраартериалната тромболиза:**
- се прилага само при подбрани пациенти с големи исхемични инсулти с давност под 6 часа, предизвикани от оклузия на средната мозъчна артерия (клас I, ниво B-R).
- алтернатива е при пациенти, които имат противопоказания за прилагане на интравенозна тромболиза, като скорошна оперативна интервенция (клас IIb, ниво С).
- препоръчва се при пациенти с остра базиларна оклузия до 6-ия час от нейното възникване (клас III, ниво В).
- rtPA няма одобрени дози за интраартериално приложение и се препоръчва само при болни включени в международни мултицентрови проучвания или национални програми. Поради тази причина ендоваскуларното лечение със стент ретривъри се препоръчва пред интраартериалната фибринолиза (клас I, ниво Е).

Механична тромбектомия

- Исхемичните мозъчни инсулти при оклузия на съдове с широк диаметър (дистална ВСА, М1, базиларна артерия) водят до висока смъртност ако се оставят нелекувани.
- Механичната тромбектомия постига по-висок процент на реканализация в сравнение с конвенционалното лечение, с или без ИВТ.
- Шансовете за благоприятен изход са значимо по-високи при ранна реканализация на съда.
- При някои пациенти с индикация за ИВТ, но и с известни контраиндикации, следва да се предвидят ендоваскуларни методи, като част от институционален протокол.
- Ако интравенозната тромболиза е противопоказана (лечение с Warfarin в терапевтичния INR) се препоръчва механична тромбектомия като лечение на първа линия при оклузия на големи кръвоносни съдове (клас IA, ниво А).
- Пациентите с остра оклузия на базиларната артерия трябва да се изследват в центрове с мултимодални невроизобразяващи методи и да се лекуват с механична тромбектомия като допълнение към интравенозната тромболиза, когато има индикации за това (клас IIa, ниво В) след КТ ангиография. Алтернативно те могат да се лекуват в рамките на рандомизирани и контролирани клинични проучвания за тромбектомия, одобрени от локалната етична комисия.
- Решението за механична тромбектомия се взема от мултидисциплинарен екип, включващ поне специалист по инсулти и невроинтервенционалист и се извършват в медицински центрове с опит осигуряващи всестранно лечение на инсултите и опитни невроанестезиолози (клас V, ниво С).

- Оклузията на интракраниалните кръвоносни съдове трябва да се диагностицира когато е възможно с неинвазивни невроизобразяващи методи (КТ ангиография) за оценка на интракраниалните кръвоносни съдове, преди да се обсъжда лечение с интраартериална фибринолиза или механична тромбектомия (клас I, ниво A). КТ дава достатъчно данни за провеждане на спешно лечение с интравенозна тромболиза, но след нейното провеждане трябва възможно най-бързо да се приложат неинвазивни невроизобразяващи съдови методи (клас I, ниво A).
- Ползата от прилагане на допълнителни невроизобразяващи методи освен КТ, МРТ, КТ ангиография и МРТ ангиография, като КТ перфузионно или дифузионно изобразяване за пациенти при които ще се прилага ендоваскуларна терапия не е ясна (клас IIb, ниво C).
- Ако не е възможно извършването на невроизобразяване на кръвоносните съдове трябва да се има предвид че NIHSS $\geq$ 9 до 3 часа и $\geq$ 7 точки до 6 часа показва наличие на оклузия на големи кръвоносни съдове (клас IIa, ниво B)
- Пациенти с невроизобразяващи данни за обширни инфаркти (чрез ASPECTS скалата) не са подходящи за тромбектомия (клас IIa, ниво B)
- Невроизобразяващи методи за определяне на размера на инфаркта и пенумбрата могат да се използват за подбор на пациенти и да се търси корелация с функционалното възстановяване след механичната тромбектомия (клас B, ниво 1b)
- Напредналата възраст сама за себе си не е причина за да не се извърши механична тромбектомия като съпътстващо лечение (клас A, ниво 1a)
- **Механичната тромбектомия:**
    - ако се приложи извън рандомизирано клинично изпитване, данните трябва да се впишат в регистър, с проследяване до 1 година след процедурата.
    - се препоръчва като допълнение към интравенозната тромболиза за лечение на пациенти с остър инсулт поради оклузия на големи артерии в предното кръвообръщение след КТ ангиография. Извършва се до 6 часа след началото на симптомите (клас I, ниво A).
    - не трябва да възпрепятства започването на интравенозна тромболиза, когато е показана. Интравенозната тромболиза не трябва да възпрепятства механичната тромбектомия (клас I, ниво A).
    - не се препоръчва изчакването на клиничния ефект от интравенозната тромболиза за започване на ендоваскуларна терапия (клас III, ниво B-R) след КТ ангиография.

- се извършва колкото е възможно по-скоро след появата на индикации (клас I, ниво A).
- трябва да се извършва от обучени и опитни невроинтервенционалисти, които отговарят на националните и международни изисквания (клас II, ниво B).
- се извършва със стент ретривъри одобрени от съответните институции в страната (клас I, ниво A).

• Стент ретривърите се предпочитат пред MERCI устройствата (клас I, ниво A).

• Други устройства за тромбектомия и аспирация освен стент ретривъри могат да се използват в някои случаи (клас IIb, ниво B-NR), ако са одобрени от съответните институции в страната и по преценка на невроинтервенционалистите, ако с тях може да се постигне бърза, пълна и безопасна реваскуларизация на кръвоносните съдове (клас IIa, ниво C).

• Подходящи за механична тромбектомия със стент ретривъри до 6 часа от началото на инсулта са пациенти отговарящи на следните критерии (клас I, ниво A):
- с остър инсулт получили интравенозна тромболиза до 4,5 часа след инсулта
- с оклузия в предната циркулация и с контраиндикации за интравенозна тромболиза (клас IIa, ниво C).
- с оценка по модифицираната скала на Rankin преди инсулта над 1, ASPECTS < 6, NIHSS <6 и оклузия на вътрешната сънна артерия или проксималната част (M1) на средната мозъчна артерия (клас IIb, ниво B-R).
- с оклузия на M2 или M3 част на средната мозъчна артерия, предните мозъчни, вертебралните, задните мозъчни артерии и базиларната артерия (клас IIb, ниво C).
- възраст над 18 години или под 18 години с оклузия на големи кръвоносни съдове (клас IIb, ниво C).

• Целта на тромбектомията е постигане на степен 2b/3 ангиографски резултат по скалата TICI (Thrombolysis in cerebral infarction) с оглед постигане на добър клиничен резултат (клас I, ниво A). За постигане на този резултат могат да се използват допълнителни техники до 6 часа след инсулта, като интраартериална фибринолиза (клас I, ниво A).

• Прилагането на ангиопластика и стентиране на проксимална цервикална атеросклеротична стеноза или пълна оклузия по време на тромбектомията не е противопоказано, но е с неясен резултат (клас IIb, ниво C).

• Прилаганата анестезия зависи от рисковите фактори при пациента, но се предпочита седацията пред общата анестезия (клас IIb, ниво C). Независимо от избрания метод

не бива да се допуска забавяне на тромбектомията (клас С, ниво 2b).

1.3.1.2.2. Общо (неспецифично) лечение

- Препоръчва се лечението да се провежда в отделение или стаи за лечение на инсулти, което има и възможност за неврорехабилитация (клас I, ниво А).
- ***Започва се лечение с ASA (първоначално 325 mg) 24 до 48 часа след инсулта*** (клас I, ниво А) в продължение на 1 месец, след което дозата се понижава до 75-100 mg/дневно.
  - Ако се планира тромболитична терапия, не се препоръчва ASA или други антитромботични лекарствени продукти в рамките на 24 часа, т.е. ASA не се препоръчва като заместител на специфичното лечение на острия инсулт, включително и с интравенозна тромболиза (клас III, ниво В).
- **Употребата на *други антиагреганти* (самостоятелно или в комбинация) *не се препоръчва в началото на остър исхемичен инсулт*** (клас III, ниво С).
- няма сигурна полза от прилагането в острата фаза на инсулта на:
  - *clopidogrel* (клас IIb, ниво С).
  - спешна антикоагулация при пациенти с тежка стеноза на вътрешната каротидна артерия ипсилатерално на исхемичния инсулт (клас IIb, ниво В).
- ***Не се препоръчва прилагането на спешна антикоагулация***:
  - за превенция на ранен рецидив на мозъчен инсулт, влошаване на неврологичните симптоми или подобряване на изхода от инсулта (клас III, ниво А).
  - за лечение на не мозъчносъдови нарушения при пациенти с умерено тежки и тежки инсулти поради повишен риск от сериозен интракраниален кръвоизлив (клас III, ниво А).
- Не се препоръчва ранно приложение на антикоагуланти – нефракциониран, нискомолекулен хепарин или хепариноиди за лечение на пациенти с остър инсулт. (клас I, ниво А). Антикоагулантите имат ограничено приложение поради риск от кръвоизлив в хода на лечението или хеморагично пропиване в инфарктната зона. Необходимо е да се следи хемостазния профил и да се проведе повторно КТ на главен мозък. При вземане на решение за прилагане на антикоагуланти е необходимо да се отчита ефекта полза/риск.
- При пациенти с инсулт на фона на антиагрегантно лечение се препоръчва преоценка на патофизиологията и рисковите фактори (клас IV, ДКП).

<u>Общо (неспецифично) лечение при исхемичния инсулт</u>

- Приложение на ***кислород*** при сатурация под 90%

- *Инсулин* при кръвна захар >12 mmol/l
- *Декстроза* при хипогликемия под 2,8 mmol/l
- хидратация с ***левулозни и водно-солеви разтвори***
- Mannitol– 1-2 g/kg/24 ч., на 4-6 часа в бързи болусни инфузии
- Furosemid 20 - 40 mg i.v.
    - Аналгетици (metamizol sodium, paracetamol)
    - Diazepam при възбуда
    - Антипиретици (при фебрилитет)
    - Антибиотици при инфекция
    - Корекция на артериалното налягане
    - Корекция на сърдечните аритмии и сърдечната недостатъчност
    - Антиепилептично лечение според вида на епилептичните припадъци и данните от ЕЕГ.
    - Metoclopramide 1 до 3 amp. i.v.

• Приложение на апаратна вентилация при пациенти с потиснато съзнание или булбарни нарушения (клас I, ниво C). Целта е да се предотврати хипоксията и влошаването на мозъчната лезия. Поддържането на адекватна тъканна оксигенация е важно в условията на остра мозъчна исхемия.

• Рутинно понижаване на кръвното налягане не се препоръчва след остър инсулт (клас IV, ДКП). При пациенти които няма да се лекуват с фибринолиза се предприема внимателно понижаване на артериалното налягане при екстремно високи стойности (>220/120 mmHg) при последователни измервания, тежка сърдечна недостатъчност, дисекация на аортата или хипертензивна енцефалопатия (клас I, ниво C).

• Антихипертензивна терапия може да се започне отново до 24 часа след остър исхемичен инсулт при пациенти, които са били с хипертония и са неврологично стабилни, освен при наличие на противопоказания (клас IIa, ниво B). Лечението трябва да става внимателно, защото голяма част от пациентите имат спонтанно спадане на кръвното налягане през първите 24 часа след инсулта (клас IIb, ниво C)

• Рязкото смъкване на артериалното налягане следва да се избягва. Не трябва да се снижава систолното артериално налягане с повече от 15% в първите 24 часа от съдовия инцидент (клас I, ниво C).

• Приложение на физиологичен разтвор (0,9%NaCl) за коригиране на хиповолемията и ниското артериално налягане и повлияване на сърдечната аритмия, която намалява

сърдечния дебит (клас I, ниво C).

- Лечение с инсулин (клас IIa, ниво C) при нива на серумната глюкоза >10 mmol/l.
- Тежката хипогликемия 2,8 mmol/l да бъде лекувана с вливания на декстроза и 10-20% глюкоза (клас I, ниво C).
- При наличие на пирексия (температура >38,0°C) вниманието да бъде насочено към търсене и лечение на съпътстваща инфекция и при необходимост прилагане на антипиретици (клас I, ниво C).
- Лечението на високата температура (>37,5°C) следва да се провежда с paracetamol и вентилация (клас III, ниво C).
- Рутинното профилактично приложение на антибиотици не се препоръчва (клас III, ниво B).
- При *имунокомпрометирани пациенти не се препоръчва профилактика с антибиотици* (клас II, ниво B).
- При пациенти с предполагаема *пневмония и инфекции на уринарния тракт се прилага лечение с подходящи антибиотици* (клас I, ниво A).
- При *имобилизирани пациенти се прилагат антикоагуланти подкожно за профилактика на дълбоките венозни тромбози* (клас I, ниво A).
- лечение с ниско фракционирани хепарини или ниски дози нефракциониран хепарин подкожно (клас I, ниво A).
- При пациенти които не могат да получават антикоагуланти за профилактика на дълбоките венозни тромбози се прилага ASA (клас IIa, ниво A).
- При пациенти които не могат да получават антикоагуланти се прилагат устройства за интермитентна външна компресия (клас IIa, ниво B).
- ранна рехидратация и приложение на компресиращ чорап за профилактика (клас IV, ДКП)
- При пациенти с белодробен тромбоемболизъм (БТЕ):
    - ниско молекулни хепарини за профилактика и лечение
- Преди пациента да започне да се храни, да пие течности и да приема перорално лекарствени продукти трябва да оценят гълтателните функции (клас I, ниво B).
- При пациенти с гълтателни нарушения се поставя назогастрална или назодуоденална сонда или перкутанна ендоскопска гастростома за поддържане на храненето и хидратацията до възстановяване на гълтането (клас I, ниво B).
- При пациенти с гълтателни нарушения през първите 2-3 седмици след инсулта се предпочита хранене с назогастрална сонда (клас IIa, ниво B).
- Препоръчва се ранно раздвижване на по-леко увредените пациенти и мерки за профилактика на усложненията на инсулта (клас I, ниво C).

- Необходимо е да се лекуват придружаващите заболявания (клас I, ниво C).
- Необходимо е да се започне рано превенция на рецидив на инсулта (клас I, ниво C).
- Рутинното приложение на хранителни добавки не се препоръчва (клас III, ниво B).
- Орални хранителни добавки са подходящи само за пациенти с инсулт, които нямат гълтателни нарушения и са с недохранване (клас II, ниво B).
- При пациенти, които са с риск от падане, е показано приемане на хранителни добавки - калций/витамин D (клас II, ниво B).
- Бифосфонати (Alendronate, Etidronate и Risedronate) са показани при жени с предшестващи фрактури (клас II, ниво B).
- Пациенти с инконтиненция на урина следва да бъдат консултирани с подходящ специалист (клас III, ниво C).
- Рутинното поставяне на постоянни катетри не се препоръчва поради опасност от инфекции на уринарния тракт (клас III, ниво C).
- Пациентите с големи мозъчни инсулти са с висок риск от усложнения с мозъчен оток и повишено интракраниално налягане. Необходимо е наблюдение през първите дни след инсулта за влошаване на неврологичните симптоми и вземане на мерки за намаляване на риска от мозъчен оток (клас I, ниво A). При пациенти с малигнен мозъчен оток се предприема неврохирургична интервенция.
- *Осмотична диуретична терапия за лечение на повишеното интракраниално налягане преди хирургичната интервенция*, ако се планира такава (клас III, ниво C). Прилагат се *Mannitol -1-2 g/kg/24 ч.,* на 4-6 часа в бързи болусни инфузии и/или furosemid 20-40 mg венозно.
- *Не се препоръчва приложението на кортикостероиди в стандартни или високи дози при пациенти с мозъчен оток и повишено интракраниално налягане поради риска от инфекциозни усложнения и липсата на ефективност* (клас III, ниво A).
- За лечение и превенция на мозъчното херниране и стволовата компресия при пациенти с малкомозъчен инсулт се прилага *декомпресивна хирургия* (клас I, ниво B).
- ***Декомпресивната хирургична интервенция*** е ефективна и животоспасяваща при пациенти с малигнен оток на мозъчните хемисфери (клас I, ниво B).
- ***Хирургична декомпресивна хемикраниектомия*** в рамките на 48 часа след началото на симптоматиката при пациенти до 60 годишна възраст със злокачествен еволюиращ инфаркт в басейна на СМА (клас I, ниво A).
    - осъществява се при клинични и невроизобразяващи данни за нарастваща интракраниална хипертенсия, водеща до кома, прогресия на огнищната

неврологична симптоматика и прояви на стволова дисфункция. Интервенцията се предхожда от осмотична диуретична терапия за намаляване на повишеното интракраниално налягане.

- ***Вентрикулостомия или хирургична декомпресия*** следва да се имат предвид при пациенти с обширни малкомозъчни инфаркти, които притискат мозъчния ствол (клас III, ниво C) .
- **Критерии за декомпресивна хемикраниектомия**
  - Възраст ≤ 60 г.
  - Начало на симптомите < 23 ч. (по изключение <48 ч.)
  - Наличие на инфарктна зона на проведената КТ и МРТ с големина над ½ от хемисферата
  - Липса на контраиндикации за оперативно лечение
  - Неуспешна реканализация, в т.ч. неуспешна тромболиза, тромбектомия и др.
  - Съгласие на близките за извършване на процедурата.
- **Контраиндикации за декомпресивна хемикраниектомия**
  - Кома с двустранна немедикаментозна мидриаза и зенична арефлексия
  - Наличие на повече от три неблагоприятни прогностични фактори:
  - възраст повече от 60 г.;
  - инфаркти с дислокации на средната линия, едностранна мидриаза, GLCS<5;
  - клинични или невроизобразяващи прояви на вклиняване;
  - тежък коморбидитет;
  - тежко предшестващо увреждане;
  - отказ на близките за извършване на процедурата.
- Поставянето на дрениращ катетър във вентрикулите се препоръчва при пациенти с остра хидроцефалия при мозъчен инсулт (клас I, ниво C).
- *Рецидивиращите епилептични припадъци* след мозъчен инсулт се лекуват стандартно с *антиепилептични лекарствени продукти* (клас I, ниво A).
- Приложение на антиконвулсанти се препоръчва за превенция на повторни гърчове (клас I, ниво A).
- Профилактично приложение на антиконвулсанти на пациенти със скорошен инсулт, които нямат история за гърчове, не се препоръчва (клас III, ниво A).
- **Реанимационни мерки при усложнения:**
  - Седация
  - Оротрахеална интубация

- Извършване на трахеостомия
- Поставяне на централен венозен път и следене на ЦВН
- Кръвопреливане

- При **коматозни състояния** се провеждат спешни подпомагащи мероприятия:
  - осигуряване проходимостта на дихателните пътища.
  - осигуряване на венозен път и инфузия на водно-солеви разтвори.
  - антиепилептична терапия при епилептични гърчове.
- **Общи грижи за болния:**
  - Тоалет на устата, очите, гениталиите и тялото, разтриване и талкиране.
  - Промяна положението на тялото на 2 часа.
  - Поставяне в дренажни положения (не при САК).
  - Почукващ и вибрационен масаж на гръдния кош (не при САК).
  - Дихателна гимнастика.
  - Орална и/или оротрахеална аспирация.
  - Грижи за дефекация и уриниране (събиране и отчитане на диуреза).
  - Промивка на уретрален катетър.
  - Обработка на рани, декубитуси и др.
  - Поставяне на омекотяващи превръзки на петите на краката като профилактика на декубитуси.
  - Двигателна рехабилитация и кинезитерапия (не при САК).
  - Лечебен масаж (не при САК).
  - Грижа за болен с количествени нарушения на съзнанието.
  - Грижа за болен с назогастрална сонда.
  - Грижа за интубиран болен.
  - Грижа за трахеотомиран болен.
- **Необходимо е редовно мониториране на (фиг. 2):**
  - Неврологичен статус
  - Телесна температура
  - Кислородна сатурация (pO2) на артериалната кръв чрез пулсов оксиметър за 72 часа при пациенти със значителен персистиращ неврологичен дефицит (клас IV, ДКП). При САК - скалата на Hunt и Hess.
  - Дишане - честота, дълбочина, ритъм, тип
  - Съзнание - скалата на Glasgow-Liege coma scale (GLCS)
  - Артериално налягане, пулс, сърдечен ритъм

- ЕКГ
- Водно-електролитния баланс на организма при пациенти с тежък инсулт или трудности в преглъщането. (клас IV, ДКП)
- Диурезата
- Нивото на кръвната захар (клас IV, ДКП)
- Храненето и гълтането

- **Контрол върху придружаващите соматични заболявания:**
  - Захарен диабет
  - Артериална хипертония
  - Сърдечна недостатъчност и ритъмни нарушения
  - Бъбречни заболявания и бъбречна недостатъчност
  - Чернодробни заболявания
  - Кръвни заболявания
  - Епилепсия
  - Малигнени заболявания
- **Наблюдение за развитие на усложнения и лечение:**
  - Белодробни инфекции, пневмония, аспирация, ателектаза
  - Уринарни инфекции
  - Сепсис
  - Декубитуси - хирургична обработка
  - Усложнения, свързани с инвазивни изследвания.
  - Оценка на риска от падане се препоръчва за всички пациенти с инсулт (клас IV, ДКП).

1.3.1.2.3. Симптоматично лечение на последиците от инсулта

➢ **Мултидисциплинарни грижи, двигателна и речево-говорна рехабилитация за пациентите с мозъчен инсулт**

- При приемане в отделение за лечение на инсулти се препоръчва на пациентите с остър инсулт да бъде приложена координирана мултидисциплинарна рехабилитация (клас I, ниво A).
- Препоръчва се ранно започване на рехабилитация при всички пациенти с инсулт (клас III, ниво C). Данните относно конкретното лечение на тежко увредени пациенти са недостатъчни (клас II, ниво B).
- Ранно изписване от отделение за лечение на инсулти е възможно при стабилизирани

пациенти с леко до умерено увреждане при условие, че се осигурят условия за продължаване на рехабилитацията извън болницата от специалисти в областта на мозъчния инсулт (клас I, ниво A).

- Препоръчва се рехабилитацията да се продължи след изписване, през първата година от инсулта (клас II, ниво A). Препоръчва се увеличаване на продължителността и интензитета на рехабилитацията (клас II, ниво B).
- Препоръчва се физиотерапия, но оптималният метод е все още спорен (клас I, ниво A).
- Препоръчва се трудова терапия, но оптималният метод е спорен (клас I, ниво A).
- Провеждане на ранна когнитивна и езикова рехабилитация в зависимост от състоянието на пациента от клиничен невропсихолог (или психолог и логопед с допълнителна специализация по афазиология/невропсихология) .
- Препоръчва се информираност на пациенти, обгрижващ персонал и близки - гледачи, но данните не подкрепят необходимостта от специализирана служба обхващаща всички пациенти (клас II, ниво B).
- При ***спастично повишен мускулен тонус:***
  - *Ботулинов токсин локално в засегнатите мускули (клас III, ниво B).*
  - *Tizanidine 12 – 24 mg дн.*
  - *Baclofen 50 – 75 mg дн*.
- Лечение на съдовите когнитивни нарушения и смесена деменция(Виж „Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Alzheimer и други форми на деменция”).
- Лечение на депресията
  - Пациентите следва да бъдат изследвани за депресия по време на хоспитализацията и по-късно проследявани (клас IV, ниво B).
  - За лечение на постинсултна депресия се препоръчва лекарствена терапия (клас II, ниво B). Лекарствена терапия и нелекарствени методи се препоръчват за подобряване на настроението (клас I, ниво A).
  - Препоръчва се лечение на постинсултна невропатна болка (клас III, ниво B).
- Лечение на психотичните и поведенчески разстройства
  - Атипични невролептици.
  - Конвенционални невролептици.
  - Лечение на сънните разстройства.
- Профилактика и лечение на дълбоки венозни тромбози

- Ниско молекулни хепарини подкожно.

Подобрение в лечението на мозъчните инсулти може да се очаква само, чрез един интегриран и координиран подход на няколко нива.

1.4. Профилактика на мозъчните инсулти

1.4.1. Първична профилактика на мозъчните инсулти

Целта е да се намали рискът от инсулт при асимптомни индивиди. Всеки шест секунди по света умира човек от мозъчен инсулт, затова мотото на кампанията на WSO (Световната организация за инсулти) „Един от шест" изисква спазването на 6 прости правила:

1. Оценка на изменяемите рискови фактори: високо артериално налягане (клас I, ниво A), захарен диабет (клас I, ниво A) и висок холестерол (клас I, ниво A). При установени отклонения – вземане на конкретни мерки за тяхното медикаментозно, интервенционално или хирургично лечение.

2. Редовни физически упражнения (клас III, ниво B).

3. Избягване на наднормено тегло чрез спазване на здравословна диета (клас III, ниво B).

4. Намаляване консумацията на алкохол (клас III, ниво B).

5. Избягване на тютюнопушенето (клас III, ниво B).

6. Обучение на населението за първите симптоми на мозъчен инсулт и необходимите мерки (клас IV, ниво B).

Действия на общо практикуващия лекар

1. Идентифициране на лицата с рискови фактори чрез скриниране

- Редовно измерване на артериалното налягане. При високо артериално налягане се препоръчва промяна в начина на живот и индивидуализиране на фармакологичната терапия (клас I, ниво A) с прицелна стойност <140/90 mmHg (клас IV, ниво ДКП – добрата клинична практика).
- При хипертоници (>140/90 mmHg) със застойна сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, диабет или хронична бъбречна недостатъчност е индицирана антихипертензивна терапия (клас I, ниво A).
- Редовно изследване на кръвната захар. При болни със захарен диабет се препоръчва промяна в начина на живот и индивидуализирана фармакологична терапия (клас IV, ниво C). Високото артериално налягане следва да бъде

лекувано по-агресивно (клас I, ниво A) с прицелни стойности под 120/80 mmHg. Където е възможно, в лечението да се включи инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим или антагонист на ангиотензиновия рецептор (клас I, ниво A).

- Редовно изследване на серумния холестерол. При висок серумен холестерол се препоръчва промяна в начина на живот (клас IV, ниво C), преустановяване на тютюнопушенето (клас III, ниво B) и лечение със статин (клас I, ниво A).

2. Изготвяне на препоръки за комплексно повлияване на съдовите рискови фактори, насочени към промени в начина на живот и лекарствена терапия.

- преустановяване на прекомерната консумация на алкохол (клас III, ниво B).
- преустановяване на тютюнопушенето (клас III, ниво B).
- редовна физическа активност (клас III, ниво B).
- диета, бедна на сол и наситени масти, богата на плодове, зеленчуци и фибри (клас III, ниво B).
- Индивиди с повишен BMI (body mass index) да предприемат редуцираща телесното тегло диета (клас III, ниво B).

3. Антитромботична терапия

Препоръчват се:

- ***При пациенти <u>без неклапно предсърдно мъждене</u>***
  - Лечение с ниски дози (100 mg/дн.) *ацетил салицилова киселина (ASA)* при жени над 45 години (въпреки слабият ефект), които нямат повишен риск за интрацеребрален кръвоизлив и са с добър гастро-интестинален толеранс (клас I, ниво A).
  - *Ниско-дозираната ASA (100 mg/дн.)* за първична превенция на миокарден инфаркт при мъже, не намалява риска от исхемичен инсулт (клас I, ниво A).
  - Ниско-дозирана ASA (100 mg/дн.) за превенция на съдови инциденти, при пациенти с безсимптомни каротидни стенози >50% (клас II, ниво B).
  - *Тромбоцитни антиагреганти*, различни от ASA, не се препоръчват за първична превенция на инсулт (клас IV, ДКП).
- ***При пациенти <u>с неклапно предсърдно мъждене</u>***
  - *ASA (100 mg/дн.)* при пациенти под 65 години, без съдови рискови фактори (клас I, ниво A).
  - *ASA (100 mg/дн.)* или *перорален антикоагулант* - (international normalized ratio – INR 2,0-3,0) при пациенти на възраст между 65-75 години, без съдови

рискови фактори, ако няма контраиндикации (клас I, ниво A).

- *Перорален антикоагулант* за пациенти на възраст над 75 години или по-млади, които имат рискови фактори като високо артериално налягане, левокамерна дисфункция или захарен диабет, ако няма контраиндикации (клас I, ниво A).
    - *Acenocoumarol* - индиректен перорален антикоагулант. (INR 2,0-3,0)
    - *Dabigatran etexilate 2 x 110 mg дн. или 2 x 150 mg дн.* – директен тромбинов инхибитор.
    - *Apixaban 2 x 5 mg дн.* – директен, селективен инхибитор на активното място на фактор Xa. *Apixaban 2 x* 2,5 mg дн. при пациенти с поне две от следните характеристики: възраст ≥80 години, телесно тегло ≤60 kg, или серумен креатинин ≥1,5 mg/dl (133 μmol/l).
    - *Rivaroxaban 10 или 20 mg дн.*– директен, селективен инхибитор на активното място на фактор Xa.
- *ASA (100 mg/дн.)* при пациентите, които са противопоказани за орален антикоагулант (клас I, ниво A).
- Пациентите, които са **протезирани с механични сърдечни клапи**, следва да бъдат продължително лекувани с ***индиректни антикоагуланти***, като прицелната стойност на INR е според типа на дадената клапа, но не по-малко от INR 2,0-3,0 (клас II, ниво B).

4. Каротидна хирургия и ангиопластика (виж „Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология” 11.03.2011 г.)

- Каротидната ендартеректомия не се препоръчва при асимптоматични индивиди с хемодинамично-значими стенози (NASCET 60-99%), с изключение на случаите, когато има висок риск за инсулт (клас I, ниво C).
- Каротидна ангиопластика, с или без стентиране, не се препоръчва при пациенти с асимптомни каротидни стенози (клас IV, ДКП).
- Препоръчва се пациентите да приемат ASA преди и след хирургичната интервенция (клас I, ниво A).

Средствата, подобряващи микроциркулацията и мозъчния метаболизъм са с недоказан терапевтичен ефект:

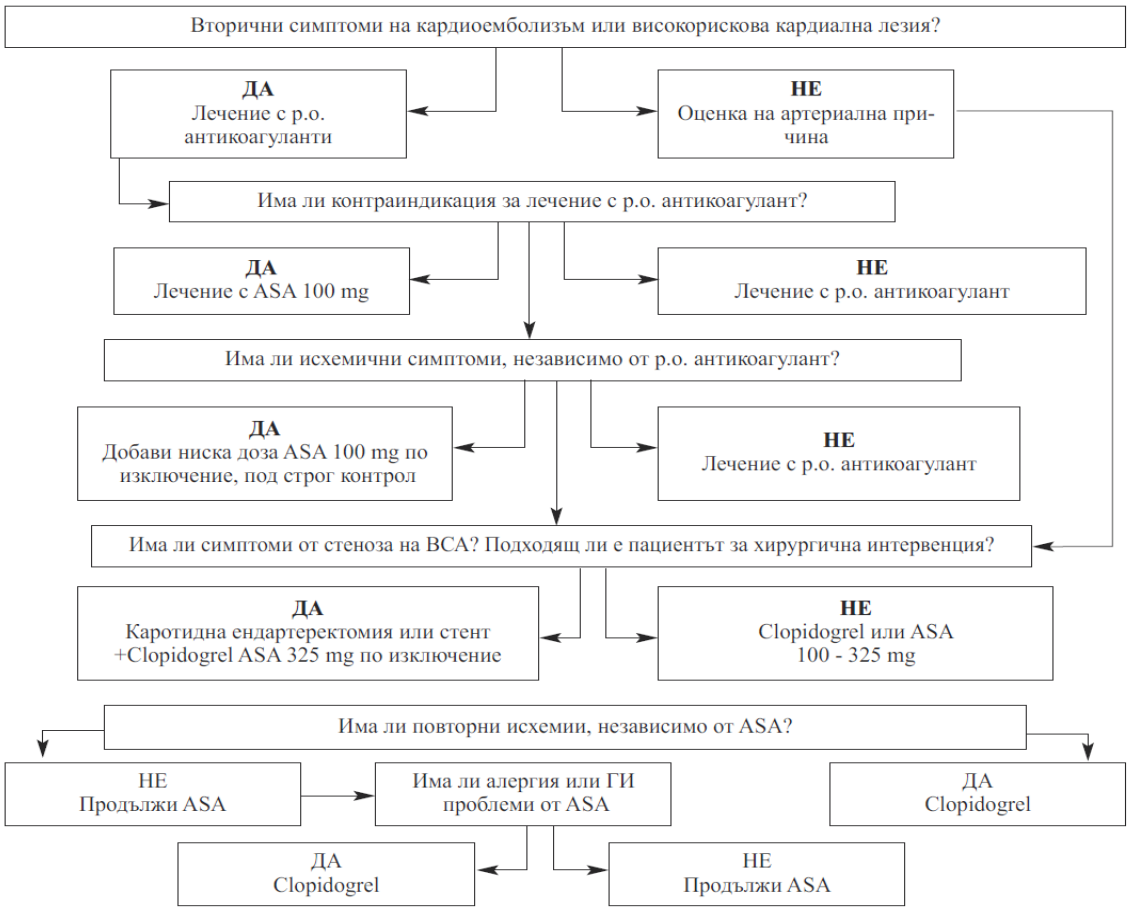
- антиоксиданти, витамини и хранителни добавки (клас I, ниво A).
- хормон-заместителна терапия за първична превенция на исхемичен мозъчен

инсулт (клас I, ниво A).

1.4.2. Вторична профилактика на мозъчните инсулти

Провежда се при пациенти с потвърдена диагноза МСБ, преживели мозъчен инсулт. Своевременната **първична профилактика** на рисковите фактори за мозъчните инсулти е свързана с идентифицирането на лицата с рискови фактори чрез скриниране, изготвяне на препоръки за комплексно повлияване на рисковите фактори чрез промени на начина на живот и лечение с лекарствени продукти при индикации - *антиагрегантна терапия с ниски дози ацетилсалицилова киселина (ASA), перорални антикоагуланти при неклапно предсърдно мъждене, каротидна хирургия и ангиопластика при индикации*. Алгоритъмът за първична и вторична профилактика на исхемичните мозъчни инсулти е представен на **Фиг.1.3.**

Алгоритъм за първична и вторична профилактика на исхемичен мозъчен инсулт



Действия на общо практикуващия лекар

1. Преглежда пациентите един път месечно и при всяко влошаване на състоянието, след края на първата година.

- **Контрол на хипертонията.** Редовно измерва артериалното налягане. Назначава ***фармакологично лечение при стойности на кръвното налягане над 140/90 mmHg*** (клас I, ниво B). Контролира фармакологичното лечение с прицелни стойности < 140/90 mmHg (клас IIa, ниво B). При пациенти с наскоро прекаран лакунарен инфаркт прицелните стойности за систолното налягане трябва да бъдат < 130 mmHg (клас IIb, ниво B).
- Оптимално лечение на хипертонията се постига с диуретици или комбинацията им с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (клас I, ниво A). Избора на антихипертензивни средства е индивидуален, според характеристиките на хипертонията при пациента и наличието на други заболявания (клас IIa, ниво B).
- **Контрол на дислипидемията.** Назначава фармакологично лечение със статини и контролира неговата ефективност при пациенти с LDL-C (ниско-плътностен липопротеин холестерол > 100 mg/dl (клас I, ниво B).
- **Контрол на глюкозния метаболизъм.** След прекаран инсулт или ТИА е необходимо изследване на HbA1c (клас IIa, ниво C). Редовно проследява нивото на кръвната захар и провежда необходимото лечение.
- лечение с pioglitazone при пациенти с диабет 2 тип, които нямат нужда от инсулиново лечение (клас III, ниво B).
- **Контрол на наднорменото тегло.** Необходимо е измерване на body mass index (клас I, ниво C). Препоръчва диета за отслабване при пациенти с наднормено тегло, въпреки несигурния ефект от отслабването върху рисковите фактори (клас IIb, ниво C).
- **Изследване за сънна апнея** и при необходимост прилагане на лечение с продължително, позитивно налягане в дихателните пътища (клас IIb, ниво B).
- **Наблюдение за предсърдно мъждене** през първите 6 месеца след прекаран инсулт или ТИА (клас IIa, ниво C).
- Извършва домашни посещения при влошаване на състоянието на пациентите и лекува всички соматични усложнения.
- Спешно консултира болните със специалист невролог при поява на нови симптоми.

2. Препоръчва на пациентите:

- С оглед лечение на хипертонията промяна в начина на живот (клас IIa, ниво C) със Средиземноморски тип диета, бедна на сол (под 2,4 g дн.) и наситени мастни киселини, богата на плодове, зеленчуци, риба, ядки и нискомаслени млечни

продукти и ограничаване на прекомерната консумация на месо и въглехидрати.

- Ограничаване на приема на алкохол (клас I, ниво C)
- Повишена физическа активност поне 3-4 дни в седмицата по 40 минути дневно (клас IIa, ниво C).
- Прекратяване на тютюнопушенето (клас I, ниво C).
- Не се препоръчва прием на витамини (клас III, ниво A).

3. Лекува основните заболявания довели до развитие на мозъчен инсулт.

- Провежда профилактика на МСБ след консултация с невролог.
- Изписва ежемесечно терапия на болните, назначена от специалиста невролог.
- Не променя специфичната терапията без консултация със специалиста невролог.
- Лично ръководи лечението на оставените по собствено желание на домашно лечение болни с МИ след консултация с невролог.
- Персистиращият foramen ovale следва да бъде затворен при пациенти с криптогенен инсулт (клас IV, ДКП).

Действия на специалиста невролог в доболничната помощ

Специалистът невролог е основната фигура в интердисциплинарния тим при диагностично-лечебния процес.

1. Диспансерното наблюдение на пациентите се извършва в продължение на една година.

- Преглежда болния с МСБ един път месечно през първите три месеца и един път на 3 месеца до края на първата година.
- Извършва консултация винаги когато болният е насочен от ОПЛ.
- Извършва домашни посещения при необходимост, по искане на ОПЛ.
- Насочва болните към ОПЛ с подробно медицинско заключение и индивидуален план за лечение.
- Насочва за необходими изследвания вкл. и за повторно невросонографско изследване, КТ, АГ, МРТ, ЕЕГ, ЕКГ, ехокардиография, отоневрологично и др., когато това е необходимо.
- Желателно е изследване за когнитивен дефицит, но няма достатъчно данни за препоръчване на специфично лечение (клас I, ниво A).
- Препоръчва се изследване за дефицит на комуникацията макар, че няма достатъчно данни за специфично лечение (клас III, ДКП).
- При показания насочва болните за стационарно лечение и двигателна

рехабилитация в болници за долекуване или хосписи.

2. Вторична профилактика с антитромботични лекарствени продукти (клас I, ниво А).

- Терапия с ***антиагреганти*** се прилага при пациенти, при които не се налага или имат контраиндикации за лечение с антикоагуланти (клас I, ниво А).
- При пациенти с 50-99% стеноза на големи интракраниални артерии се прилага *ASA 325 mg* дневно (клас I, ниво А).
- При пациенти с тежки стенози на големи интракраниални артерии (70-99%) през първите 30 дни след инсулта към ASA се добавя Clopidogrel 75 mg дн. за период от 90 дни (клас IIb, ниво В).
- *Антиагрегантното лечение с ASA (325 mg дн.)* се започва *24 до 48 часа след исхемичен инсулт в продължение на 1 месец, след което дозата се понижава до 75-100 mg/дневно (клас I, ниво А).*
- Прилага се *комбинация от ниско-дозирана ASA*(100 mg/дн., 25 mg) с *Dipyridamole 200 mg* 2 пъти дневно (клас I, ниво В).
- *Clopidogrel (75 mg дн.)* самостоятелно се препоръчва при непоносимост, странични ефекти или неповлияване от ASA при по-младите пациенти прекарали ТИА или ИМИ със захарен диабет, аортокоронарен байпас, патология на екстракраниалните магистрални съдове, тежка атероматоза и др. (клас IIа, ниво В)
- При пациенти които не могат да приемат орални антикоагуланти се прилага *ASA (50-325 mg дн.)* самостоятелно (клас I, ниво А) или в комбинация с clopidogrel (клас IIb, ниво В).
- *Комбинацията от ASA с Clopidogrel* се препоръчва при пациенти с пресен исхемичен инсулт и нестабилна стенокардия, не-Q миокарден инфаркт или скорошно стентиране. Лечението следва да бъде провеждано до 9 месеца след събитието (клас I, ниво А).
- Комбинацията от ASA с Clopidogrel може да се започне до 24 часа след малък исхемичен инсулт или ТИА и да се продължи 21 дни (клас IIb, ниво В).
- *Triflusal в доза 300 mg дн.* е с ефективност, както ASA, но с по-малко странични реакции и намалява честотата на големи екстракраниални кръвоизливи. (клас I, ниво А). Прилага се и като алтернатива при астматични пациенти или с непоносимост към ASA.
- *Орално антикоагулантно лечение* се започва до 14 дни (клас IIb, ниво В) след исхемичен инсулт, свързан *с неклапно мъждене* (клас I, ниво А). Началото на

лечението може да се отложи при риск от хеморагична трансформация на инсулта (клас IIb, ниво B). Прилагат се:

- *Acenocoumarol*- INR 2,5 (2,0-3,0)
- *Apixaban* 2 x 5 mg дн.
- *Apixaban 2 x* 2,5 mg дн. при пациенти с поне две от следните характеристики: възраст ≥80 години, телесно тегло ≤60 kg, или серумен креатинин ≥1,5 mg/dl (133 μmol/l).
- *Dabigatran etexilate* 2 x 110 mg дн. или 2 x 150 mg дн.
- *Rivaroxaban 10* или 20 mg дн.

- При пациенти с кардио-емболичен инсулт, несвързан с предсърдно мъждене, се препоръчва лечение с *орални антикоагуланти* (INR 2,0-3,0), ако рискът за рецидив е висок (клас III, ниво C).
- При необходимост от временно спиране на приема на орални антикоагуланти се прилага временно ниско-молекулен heparin (клас IIa, ниво C).
- Не се препоръчва лечение с орални антикоагуланти в комбинация с антиагреганти.
- Не се препоръчва лечение с антикоагуланти при пациенти с коморбидни състояния като: припадъци, лош къмплайънс, неконтролирана епилепсия или гастроинтестинално кървене (клас III, ниво C). Напредналата възраст, сама по себе си, не е контраиндикация за лечение с орален антикоагулант (клас I, ниво A).
- Не се препоръчва лечение с орален антикоагулант след некардиоемболичен исхемичен инсулт и при пациенти с аортна атероматоза (клас I, ниво A), освен при специфични състояния – фузиформена аневризма на базиларната артерия, дисекация на шийна артерия или персистиращ foramen ovale с наличие на доказана дълбока венозна тромбоза, както и при предсърдна септална аневризма (клас IIb, ниво B).
- При тромбози на мозъчни вени и дурални синуси се провежда лечение с директен антикоагулант.
- Средствата, подобряващи микроциркулацията и мозъчния метаболизъм са с недоказан терапевтичен ефект:
- Приложението на антиагреганти от класа glycoprotein (GP) IIb-IIIa инхибитори (клас I, ниво A). Тези селективни блокери на тромботичната агрегация предизвикват по-голяма интрацеребрална хеморагия при исхемичен мозъчен инсулт, поради което не се препоръчват за приложение в рутинната практика.

- Антиоксиданти, витамини и хранителни добавки (клас I, ниво A).
- Хормон-заместителна терапия (клас I, ниво A).
- Няма убедителни данни за лечение и вторична профилактика на пациенти с исхемичен инсулт с невропротективни субстанции (клас I, ниво A).

3. Хирургично лечение и ангиопластика (виж „Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология" 11.03.2011 г.)

➢ **Препоръчва се каротидна ендартеректомия**:

- за пациенти с 70-99% (NASCET критерии) стенози (клас I, ниво A). Тя следва да бъде извършвана само в центрове с периоперативна честота на усложненията (всички типове инсулт и смърт) не повече от 6% (клас I, ниво A).
- трябва да бъде осъществена възможно по-скоро след исхемичния инцидент, в рамките на две седмици, в зависимост от тежестта на инсулта (клас IIa, ниво B).
- може да бъде показана при определени пациенти със стенози от 50–69% (NASCET). Мъже със скорошни хемисферни симптоми е по-вероятно да имат полза (клас III, ниво C). Каротидна ендартеректомия за стенози от 50–69% (NASCET) следва да бъде проведена само в центрове с честота на периоперативните усложнения под 3% (клас I, ниво B).
- Пациентите остават на лечение с антиагрегант преди и след операцията (клас I, ниво A).
- Ендоваскуларно стентиране, отворени хирургични операции включващи вертебрална ендартериектомия и транспозиция на вертебрална артерия при пациенти с екстракраниална вертебрална стеноза се обсъжда когато пациентите имат симптоми независимо от оптималното фармакологично лечение (клас IIb, ниво C).

➢ **Не се препоръчва**

- каротидна ендартеректомия, каротидна ангиопластика и стентиране (клас III, ниво B) за пациенти със стенози на големи интракраниални артерии 50-99% (NASCET).
- стентиране с Wingspan стентовата система при пациенти с тежки (70-99%) стенози на големи интракраниални артерии (клас IIb, ниво C). Ползата от поставяне на други стентови системи и ангиопластика е дискутабилна, дори при прогресия на клиничните симптоми (клас IIb, ниво C).

➢ **Каротидната перкутанна** транслуминална ангиопластика и/или стентиране, се препоръчва само за определени групи пациенти (клас I, ниво A). Тази интервенция следва

да бъде ограничена за следните групи пациенти с високостепенни, симптоматични каротидни стенози: пациенти с контраиндикации за ендартеректомия, стеноза на недостъпно хирургически място, рестеноза след ендартеректомия и пострадиационна стеноза (клас IIa, ниво B). Следва да бъде проведена само в центрове с честота на периоперативните усложнения под 6% (клас I, ниво B).

- Пациентите да получават комбинация от ASA (100 mg) с Clopidogrel (75 mg) точно преди и поне един месец след стентирането (клас IV, ДКП).
- При пациенти над 70 годишна възраст каротидната ендартеректомия се предпочита пред стентирането поради по-малкото периоперативни усложнения (клас IIa, ниво B).
- Не се препоръчва интракраниална или екстракраниална байпасна хирургия (клас III, ниво A).
- Не се препоръчва рутинно, продължително проследяване на екстракаротидната циркулация с каротидна дуплексна сонография (клас III, ниво B)..
- **Ендоваскуларното лечение** би следвало да се има предвид при пациенти със симптоматични интракраниални стенози (клас IV, ДКП).

1.5. Мозъчни кръвоизливи (МК)

Хеморагичните мозъчни инсулти са от 8 до 12% от всички инсулти и смъртността при тях е 36-37%. Рисковите фактори са основно възрастта и артериалната хипертония. Други рискови фактори са мозъчната амилоидна ангиопатия, съдови малформации, руптура на аневризми, нарушения на коагулацията, прилагане на антикоагуланти и тромболитици, вторичен кръвоизлив при мозъчно инфарциране, кървене в мозъчни тумори и злоупотреба с лекарствени продукти. Рисковите фактори за нетравматичните **субарахноидни кръвоизливи** (САК) са основно артериалната хипертония, тютюнопушенето, злоупотребата с алкохол и използването на симпатикомиметични лекарствени продукти, като кокаин. Рискът от кръвоизлив е повишен при наличие на неруптурирали мозъчни аневризми (особено ако са симптоматични, с по-големи размери и локализирани в задната съединителна артерия или вертебробазиларната система), с анамнеза за предходен САК (с или без нелекувана аневризма) и фамилна анамнеза за аневризми или САК, артериовенозни малформации, кръвни заболявания и др.

1.5.1. Паренхимни мозъчни кръвоизливи (ПМК)

Епидемиология. Заболяемостта е от 10 до 15 на 100 000 души население. Представляват 10-20% от всички мозъчни инсулти. Важната медико-социална значимост се

определя от високия леталитет (над 50% в рамките на първия месец), тежката инвалидизация при преживелите и сравнително по-младите възрастови групи, при които настъпва заболяването.

Класификацията на ПМК е етиологична, патогенетична и топична.

Етиологична класификация. Нетравматичните ПМК възникват при артериална хипертония, мозъчни аневризми, мозъчни ангиоми и артериовенозни малформации, първични и метастатични мозъчни тумори, заболявания на кръвта с разстройство на хемокоагулацията, антикоагулантна терапия, възпалителни заболявания на мозъчните артерии, мозъчни инфаркти, мозъчни флеботромбози, амилоидна мозъчна ангиопатия.

Патогенетична класификация. Кръвоизливите в паренхима на мозъка възникват по два основни патогенетични механизма:

- Руптура на мозъчен съд с болестно променена стена или аневризма – "*тип хематом* ";
- Диапедеза на кръвта през стените на малките кръвоносни съдове в мозъка – *"тип хеморагично пропиване".*

Топична класификация. ПМК в *подкоровите ядра, в мозъчните дялове (лобарни), в малкия мозък и в моста.*

К*ръвоизливите в подкоровите ядра* се разделят в зависимост от локализацията им по отношение на capsula interna на *капсуло - латерални* (путаминални, стриарни), *капсуло - медиални* (таламични) и *смесени*. *Капсуло – латералните (стриарни) кръвоизливи* са около 50% от всички ПМК и са локализирани в corpus striatum, преди всичко в putamen и в части от бялото вещество на centrum semiovale. *Капсуло - медиалните кръвоизливи* (около 10%), засягат thalamus, а понякога и nucleus caudatus и capsula interna може да се увредят тежко. *Смесените кръвоизливи* едновременно засягат латералните и медиалните области на подкоровите ядра и които разрушават capsula interna.

Лобарните ПМК са около 10% от всички кръвоизливи. Засягат се отделните лобове на голямомозъчните хемисфери – челен, париетален, темпорален или тилен.

Кръвоизливите в областта на ствола на мозъка се подразделят на първични и вторични. Само *първичните стволови кръвоизливи*, които са около 10%, се разглеждат като ПМК и се локализират предимно в моста и значително по-рядко – в средния мозък.

Малкомозъчните кръвоизливи (10%) възникват в областта на nucleus dentatus и значително по-рядко – във vermis.

ПМК, причинени от артериална хипертония, се локализират предимно в базалните ганглии, мозъчния ствол и малкия мозък. При нехипертонична етиология възникват лобарни кръвоизливи най-често в бялото вещество на голямомозъчните хемисфери (окципитално,

темпорално или париетално). Според размера им ПМК се подразделят на малки (1-2 cm в диаметър, под 20 ml), масивни (60 ml и повече, над няколко cm в диаметър) и средни. Размерът и топиката на кръвоизлива имат прогностично значение за неговия изход.

Клиника. Налице е *огнищна* неврологична и *общомозъчна* симптоматика в различна степен на изразеност. Огнищната неврологична симптоматика е резултат от директна мозъчна лезия от развиващия се кръвоизлив. Общомозъчната симптоматика е резултат от индиректното увреждане на отдалечени от хеморагичното огнище мозъчни структури поради развиващия се мозъчен оток, вътречерепната хипертензия, дислокацията и компресията на мозъчния ствол, проникването на кръв в ликворното пространство и др. Настъпва разстройство на централната регулация на виталните функции, при което в клиничната картина на заболяването наред с неврологичните симптоми се включва и соматична симптоматика.

Общомозъчна симптоматика

Количествените нарушения на съзнанието са честа и важна клинична проява в острия стадий на мозъчния кръвоизлив, която създават непосредствена опасност за живота. При наличие на коматозно състояние в началото на заболяването с резултат под 8 точки по Glasgow скалата е установен летален изход при 90% от случаите. При локализация на кръвоизлива в ствола на мозъка ретикуларната активираща система може да се увреди директно, а при кръвоизливи в голямомозъчната хемисфера или в малкия мозък – индиректно, поради дислокация или компресия на мозъчния ствол.

Мозъчният оток и повишеното вътречерепноналягане могат да доведат до количествени промени на съзнанието по два механизма: 1. Чрез нарушаване на мозъчната микроциркулация в широки области на мозъка, включително и в коровите структури; 2. Чрез компресия на ствола на мозъка в зависимост от големината на кръвоизлива и скоростта на развитие на мозъчният оток.

Масивният пробив на кръвта към вентрикулната система и субарахноидното пространство задълбочава количествените нарушения на съзнанието. Тампонирането на ликворната система от проникналата кръв води до развитие на *остра хидроцефалия* с бързо повишение на вътречерепното налягане, а масивното проникване на кръв към субарахноидното пространство може да предизвика дифузен спазъм на повърхностните съдове с хипоксия на коровите структури. *Синдром на менинго-радикулерно дразнене* в различна степен на изразеност се установява често, но може да липсва при много болни с ПМК, а може да се наблюдава и при редица тежки исхемични инсулти. *Епилептичните пристъпи и епилептичен статус* са рядка клинична проява в острия стадий, но те рязко влошават клиничното протичане и прогнозата на заболяването.

Главоболието започва внезапно или съществуващото преди това главоболие се изостря. П*овръщането* се развива още в първите минути на фона на силно главоболие и се повтаря многократно.

Тежкото разстройство на виталните функции в острия стадий на заболяването поради непосредственото увреждане на тяхната централна неврогенна регулация и поради развиващите се многобройни *соматични усложнения* е причина за високия леталитет. Предшестващите соматични заболявания (хипертонична болест, атеросклероза, бъбречни усложнения и др.) имат водещо етиопатогенетично значение за възникване на ПМК, но повлияват в значителна степен и протичането на заболяването.

Огнищна неврологична симптоматика и протичане в зависимост от локализацията.

Капсуло - латералните кръвоизливи се локализират в стрио - палидарната система, латерално от вътрешната капсула, като обикновено ангажират и части от бялото вещество на хемисферата. Кръвта може да проникне към латералния вентрикул или по-рядко към субарахноидното пространство. Заболяването започва остро, но при част от болните с такава топика на хематома, инсултът може да се развие по-постепенно и по-благоприятно. Притискането и увреждането на capsula interna или centrum semiovale водят до *двигателни нарушения (хемипареза, хемиплегия),* съчетана с централна пареза на лицевата и на мускулатурата на езика и патологични рефлекси в засегнатите крайници. Наблюдават се спрегнато отклонение на главата и очите на противоположната на парезата страна (“болният гледа огнището на поражението“). *Сетивните нарушения* – понижение на повърхностната и дълбоката сетивност са в засегнатите крайници и половината на тялото.*Афатични разстройства* се наблюдават при засягането на доминантното полукълбо. При увреждане на недоминантното полукълбо хемиплегията се съчетава понякога с анозогнозия. Наблюдават се *парциални епилептични пристъпи* на лицето и крайниците на засегнатата страна. При по-предно разположение на хематома хемипарезата е по-лека и към симптоматиката може да се добави *абулия, хеминеглект, двигателно непостоянство или моторна афазия* при засягане на доминантната хемисфера. По-задното разположение на хематома също е свързано с по-лека хемипареза, хемианопсия, сетивна отпадна симптоматика, анозогнозия или сензорна афазия при засягане на доминантната хемисфера.

При кръвоизлив в nucleus caudatus със засягане на capsula interna клиничната картина съвпада с тази на латералните кръвоизливи. При пробив в латералния вентрикул се наблюдават количествени и качествени нарушения на съзнанието.

Капсуло - медиалните кръвоизливи разрушават напълно или частично thalamus и понякога части от средния мозък, capsula interna и опашката на nucleus caudatus. Кръвта може да проникне в страничния и по-рядко в III вентрикул. Развиват се остро с *общомозъчна и огнищна симптоматика и тежко общо състояние на болния*. Увреждането на capsula interna води до изразена *хемипареза или хемиплегия* с патологични рефлекси и начално понижен мускулен тонус в засегнатите крайници. *Сетивните нарушения* засягат цялата контралатерална половина на тялото, но поради тежкото състояние на болните с промяна в яснотата на съзнанието не могат добре да се открояят. *Очедвигателна симптоматика* се наблюдава при засягане на ядрата или коренчетата на III и IV КН и на супрануклеарните структури, имащи отношение към вертикалните погледни движения – дивергиращ страбизъм, анизокория с разширяване на зеницата на страната на увреждането и липса на зенична реакция на светлина, тесни зеници, вертикална погледна пареза, разнопосочна девиация и др. При таламични кръвоизливи в доминантното полукълбо се наблюдава *сензорна таламична афазия*. При засягане на хипоталамичните структури и проникването на кръвта в III вентрикул се установява повишение на температурата, лабилност на артериалното налягане със склонност към понижаване, тахикардия, вазомоторни нарушения, повишена кръвна захар и др.

Лобарни кръвоизливи. Локализират се в челната, теменната, слепоочната и тилната област на хемисферата без или с проникване на кръвта в субарахноидното пространство. Причиняват се от амилоидна ангиопатия, тумори, малформации и коагулопатии. Заболяването започва остро, с главоболие, гадене и повръщане, понякога и епилептични гърчове – парциални или генерализирани. Особености на лобарните кръвоизливи са по-леките количествените нарушения на съзнанието, по-слабо изразените двигателни нарушения поради отдалечеността на лобарните кръвоизливи от двигателните пътища и по-добрата прогноза.

Стволови кръвоизливи. Наблюдават се най-често в моста и по-рядко в средния мозък. Често се усложняват с пробив на кръвта към вентрикулната система и остра вътрешна хидроцефалия. Клинично се характеризират с остро начало, упорито повръщане бързо развитие на коматозно състояние и твърде често- с бърз смъртен изход. При неврологичното изследване се установяват централна тетраплегия или хемиплегия, понякога алтернириращи парализи, двустранно много тесни, но реагиращи на светлина зеници, дивергиращ страбизъм, погледна парализа с адверзивно отклонение на очните ябълки към страната на парализираните крайници и др. Понякога възникват тонични гърчове и децеребрационна спастичност. От най-ранните стадии се развиват тежки нарушения на виталните функции поради разстройства на централната им регулация.

Малкомозъчни кръвоизливи. Клиничната симптоматика се определя от големината и локализацията на хематома в паренхима на малкия мозък и от проникването на кръвта към IV вентрикул или към субарахноидното пространство. Развиват се дислокация и компресия на мозъчния ствол и повишено вътречерепно налягане от обема на хематома, обтурацията на ликворопроводящите пътища и развиващия се тежък мозъчен оток. Малкомозъчният кръвоизлив започва внезапно със силно главоболие, гадене, повръщане, виене на свят, нарушено равновесие и дизартрия. Сравнително бързо се развиват количествени нарушения на съзнанието. Развитието на коматозно състояние и дихателни нарушения са лош прогностичен признак и в тези случаи дори хирургичното лечение рядко е успешно.

Изследвания

Необходимо е първоначална оценка на тежестта на ПМК (клас I, ниво B), както и бързо изобразяващо изследване КТ или МРТ (клас I, ниво A).

- ***КТ на главния мозък*** е метод на избор за диагностициране на ПМК, който визуализира и проследява хематома от възникване до пълната му резорбция, както и мозъчни усложнения – проникването на кръвта в ликворните пространства, развитието на перифокален и дифузен мозъчен оток, изместването на срединните мозъчни структури, обтурацията на ликворните пътища и развитието на хидроцефалия. МРТ не може да визуализира ясно образа на хематома през първите дни след кръвоизлива, тъй като оксихемоглобинът е с диамагнитни свойства, а впоследствие той е "тъмен" при T_2 и "ярък" при T_1 изображение.

- С изследване на *очните дъна* може да се установи оток на папилите, дифузен спазъм на съдовете, хипертонична ангиопатия и пресни кръвоизливи в ретината, които са по-чести при субарахноидни или травматични кръвоизливи.

- Установяването на *кървавили ксантохромен ликвор* е честа находка при ПМК с различна локализация (при 90% от случаите).

- *ЕЕГ* при ПМК има стойност при внезапно настъпили количествени нарушения на съзнанието, гърчове или възможна мозъчна смърт.

- *Мозъчната ангиография* дава данни за дислокацията на мозъчните съдове в съчетание с безсъдова зона в определена област на мозъчния паренхим. Може да визуализира съдови малформации, етиологично свързани с ПМК.

Диференциалната диагноза

Кома при исхемичен мозъчен инсулт или *друго заболяване* – тумор или абсцес на мозъка, остър или хроничен субдурален, епидурален и интрацеребрален травматичен хематом, субарахноиден кръвоизлив, енцефалит, епилептичен статус или соматични заболявания (хипогликемия, хипергликемия, хиперосмоларен синдром). Характерно за комата при ПМК е

нейното внезапно настъпване- бързото развитие на тежката общомозъчна симптоматика и огнищни неврологични симптоми насочват към ПМК.

Консервативното лечение включва преди всичко лечение на основното заболяване, довело до развитие на мозъчен кръвоизлив (етиологично лечение) и интензивно лечение.

- При лечение с новите перорални антикоагуланти може да се предизвика ПМК.
- При хемодиализа се препоръчва dabigatran (клас IIb, ниво C).
- При болни получавали хепарин и развили ПМК се включва protamin sulfat (клас IIb, ниво C).
- Използването на тромбоцитна маса при болни с тромбоцитопения е с несигурна ефективност (клас IIb, ниво C).
- Ниски дози на нискомолекулен хепарин подкожно се препоръчва след спиране на кръвоизлива за профилактика на венозна тромбоза и тромбемболия (клас IIb, ниво B).
- За болни с ПМК със систолично артериално налягане между 150 и 220 mm Hg стълб и без контраиндикации за остро понижение на артериалното налягане до 140, което е безопасно (клас I, ниво A).
- При екстремно високо артериално налягане над 220 е уместно агресивно снижаване с постоянна интравенозна инфузия и често измерване на налягането (клас IIb, ниво C).
- Епилептичните гърчове при ПМК се лекуват с антиепилептични средства (клас I, ниво A). Не се препоръчва профилактика с антиепилептични лекарствени продукти (клас III, ниво B).

Лечение на мозъчния оток

Първи избор

- Mannitol 1-2 g/kg/24 часа, разделен на 4-6 бързи интравенозни болусни инфузии

Втори избор

- Furosemid 20-40 mg i.v.

Симптоматично лечение

- корекция на артериалното налягане
- хидратация с левулозни и водно-солеви разтвори
- корекция на сърдечните аритмии и сърдечната недостатъчност
- metamizol sodium
- Diazepam
- инсулин при кръвна захар >12mmol/l

- кръвоспиращи лекарствени продукти (витамин К и др.), се прилагат само при тежки чернодробни и кръвни заболявания и коагулопатии
- антипиретици (при фебрилитет)
- антибиотик при инфекция
- антиепилептично лечение според вида на гърчовете и данните от ЕЕГ
- Metoclopramide 1 до 3 amp. i.v.

Лечение на усложненията.

- Преди да се започне хранене през устата е необходимо да се извърши преценка за наличие на дисфагия (клас I, ниво B).
- Да се извършва системен скрининг за миокардна исхемия или миокарден инфаркт (клас IIa, ниво C).
- При необходимост се прилагат аналгетици, антипиретици и др.
- При хидроцефалия се използва вентрикулен дренаж (клас IIa, ниво B).
- Не се използват кортикостероиди (клас III, ниво B).
- При 43% от болните с ПМК се развива интравентрикулна хеморагия. Интравентрикулното приложение на rtPA не е сигурно (клас IIb, ниво B). Приложението на интравентрикулно ендоскопско лечение също е несигурно.

Хирургично лечение *(оперативно отстраняване на хематома).* Индикациите са в зависимост от локализацията и големината на мозъчния кръвоизлив, от общото състояние и соматичните усложнения на болния. Подходящи за оперативно лечение са малкомозъчните кръвоизливи, които нарастват и блокират вентрикулния дренаж (клас I, ниво B) и лобарните хематоми.

Пациенти с *малкомозъчни* подлежат на активно наблюдение за откриване на белези за повишено интракраниално налягане, влошаване на съзнание и развитие на хидроцефалия. При размер на хематома по-голям от 4 cm, особено когато е локализиран във vermis, се препоръчва оперативно лечение, независимо от нивото на съзнание на пациента. *ПМК с вторично развитие на хидроцефалия* са по-подходящи за извършване на ликвородрениращa операция.

Интензивното лечение е спешно поведение, с което се започва още на мястото на инцидента, продължава по време на транспорта и в болничното заведение. Извършването на оротрахеална или назотрахеална интубация и провеждането на контролирана хипервентилация ($PaCO_2$ между 25-30 mmHg) бързо води до редуциране на церебралния кръвен ток и до снижаване на интракраниалната хипертензия.

Общи грижи за болния: тоалет; промяна на положението; дихателна гимнастика; масажи; орална и/или оротрахеална интубация; грижи за дефекация и уриниране; промивка на

уретрален катетър; обработка на рани и декубитуси; двигателна рехабилитация; грижи за болен с назогастрална сонда; грижи за интубиран болен; грижи за трахеостомиран болен.

Рехабилитационните мероприятия - започват от най-ранния стадий на заболяването (първите дни) с дихателна гимнастика и пасивни движения. Активна рехабилитация в пълен обем се започва по-късно – след 7 -10 ден в зависимост от тежестта на заболяването.

Симптоматично лечение на последиците от инсулта.

При спастично повишен мускулен тонус:

- *Tizanidine 12 – 24 mg дн.*
- *Tetrazepam 50 – 100 mg дн.*
- *Tolperisone hydrochloride 450 mg дн.*
- *Baclofen 50 – 75 mg дн.*

Лечение на съдовите когнитивни нарушения и смесена деменция (Виж лечение на Съдовата деменция в Деменции)

Лечение на депресията-след оценка по скали за депресия.

- Трициклични антидепресанти, SNRI и антиконвулсанти се използват за лечение на невропатната болка

Лечение на психотичните и поведенчески разстройства

- Атипични невролептици
- Конвенционални невролептици

Профилактика и лечение на дълбоки венозни тромбози

Прогноза. Леталитетът достига до над 50%, в зависимост от топиката и тежестта на кръвоизлива, възрастта на болните и соматичните усложнения.

1.5.2. Субарахноиден кръвоизлив (САК)

Относителният дял на спонтанния, първичен субарахноиден кръвоизлив (САК) е 10-12% от всички мозъчни инсулти. Той е четвърти по честота след атеротромботичния, емболичния и първичния хеморагичен инсулт. Медико-социалното му значение се определя от значителната му честота и високия процент на смъртност и инвалидност.

Епидемиология. Честотата на болните от АСАК (аневризмален субарахноиден кръвоизлив) варира между 6 и 16 случаи на 100 000 население годишно. Честотата на руптурираните аневризми е 1,8%, а на неруптурираните около 2%. С възрастта честотата на АСАК **нараства като максимумът е между 35 и 65 години.**

Етиология. Основен етиологичен фактор е руптура на торбовидна аневризма – *аневризмален субарахноиден кръвоизлив (АСАК).* Аневризмите са разположени най-често

по артериалните съдове в основата на мозъка при около 60% от случаите. При 7% САК се дължи на *артерио-венозни малформации*, 34% е последица от други заболявания или причината е неизвестна..

Етиопатогенезата на мозъчните аневризми както и факторите, водещи до руптурата им, остават неизвестни и противоречиви. Отдава се значение на следните фактори:

- *Съдов* –вродени или придобити изменения един или в няколко от слоевете на артериалната стена (вътрешна еластична мембрана), които водят до възможност за развитие на аневризма;
- *Артериалната хипертония* е общоприет рисков фактор, който повишава механичния стрес върху съдовата стена.
- *Хемодинамичен* – хидродинамичните сили на кръвния ток, самостоятелно или в съчетание с други фактори, оказват въздействие върху съдовата стена.
- *Генетичен*. Роднините по първа линия на пациенти с торбовидна аневризма имат около 4% честота на безсимптомни аневризми.
- *Травматичен* – при по-малко от 1% от аневризмите се установява патогенетична връзка с предшестваща краниална травма.
- *Инфекциозен* – около 0,5 - 2% от аневризмите имат инфекциозна генеза (микотични) и са последица от засягане на съдовата стена от инфектиран ембол при различни септични състояния. Друг вид аневризми са "атеросклеротичните" или фузиформени аневризми, които обхващат цилиндрично цялата циркумференция на съда (каротидна, вертебрална, базиларна артерия).
- *Пушене и злоупотреба с алкохол* – сочат се като сигурен рисков фактор.

Клинична картина. Заболяването започва остро по време на физическа активност. Внезапно възниква силно главоболие („като удар върху главата"), често придружено с гадене и повръщане. Масивният излив на кръв в субарахноидното пространство с цялата последваща верига от ранни и късни реакции, клинично се изяснява с бързото развитие на тежки количествени нарушения на съзнанието. След първоначалното нарушение на съзнанието, болният отново идва в контакт след минути до часове, но остава сомнолентен, объркан и с амнестични прояви. При най-тежките случаи съзнанието е трайно помрачено, развива се децеребрация и може да настъпи летален изход за часове. При по-малък излив на кръв съзнанието остава ясно. Честа клинична проява е психомоторното неспокойствие. В началото на заболяването могат да се наблюдават епилептични припадъци – генерализирани или парциални (10-25% от болните). Развива се *менингеален синдром*. Огнищната неврологична симптоматика е лека или липсва. За оценка на тежестта на

субарахноидния кръвоизлив в зависимост от неврологичната симптоматика в клиничната практика се използва *скалата на Hunt* и *Hess в 5 степени:*

- I степен – асимптоматични или с леко главоболие и вратна стегнатост
- II степен – умерено до тежко главоболие и вратна стегнатост, но без огнищен неврологичен дефицит, с изключение на лезия на III КН
- III степен – сомнолентност, дезориентация, лек неврологичен дефицит
- IV степен – сопор, умерен или тежък неврологичен дефицит, ранна децеребрационна спастичност и автономни нарушения
- V степен – дълбока кома и децеребрационна спастичност

Влошаването на състоянието може да настъпи в резултат на *късна исхемична мозъчна дисфункция, рецидив или хидроцефалия.* Клиничната симптоматика при усложненията е сходна и изисква прецизно наблюдение на болните и използване на диагностични методи за тяхното диференциране, тъй като терапевтичното поведение е различно. При случаите с *късна исхемична мозъчна дисфункция (3-12 ден след САК)* в резултат на вазоспазъм се наблюдават дезориентираност, объркаост, понякога засилване на главоболието и последващ локален неврологичен дефицит (хемипареза или афазия). При тежко болните в IV и V степен по скалата на Hunt и Hess, които са с изразени количествени нарушения на съзнанието и много често са интубирани или са на апаратна вентилация, трудно могат да се отчитат клиничните симптоми от развитието на късен исхемичен мозъчен дефицит.

Рецидивите настъпват по всяко време след първоначалния кръвоизлив. Най-рискови са първите 24 часа и първите седмици след САК. През първите 24 часа рецидив получават 4%, а във всеки следващ ден от първите 4 седмици – 1,5-2%. Общо през първите 6 месеца след АСАК рецидив получават 40 до 60 болните, % от след което честотата намалява до 3% годишно. С по-малък шанс за повторно кървене са неаневризмалните САК.

Подостроото развитие на хидроцефалия (2-4 седмици след САК) е друга причина за влошаване и налага ликвородрениращa операция.

Изследвания.

- *Лумбалната пункция с изследване на ликвора* е основно средство за диагностициране на предполагаемия по клинични данни САК и се прилага задължително при негативна находка на *КТ* или *МРТ* (до 15% от всички САК) през следващите 7 дни. *Наличието на ликворна еритроциторахия и ксантохромия е сигурно доказателство за кървене в ликворните пространства.*

-*КТ изследване* - в 90% от всички случаи на САК се установява кръв в субарахноидните пространства, мозъка или ликворопроводящите пътища.

-При изследване на *очните дъна* се установяват кръвоизливи в ретината в около 20% ..

Мозъчна панангиография, възможно най-рано– още в първите 24-72 часа от началото на заболяването се извършва при болните в по-младите възрастови групи и с по-лека степен на заболяването (I-III степен по Hunt u Hess). При установяване на мозъчносъдова аневризма трябва да се извърши ранно оперативно лечение. Когато ангиографското изследване не е извършено през първите 3 дни след възникване на САК, то може да се проведе след 20 ден, когато условията са по-добри и рискът от развитие на съдов спазъм с последваща късна исхемична мозъчна дисфункция е по-малък. Ако при извършената панангиография не се установи аневризма, а анамнестичните и клиничните данни насочват към нея, ангиографското изследване трябва да се повтори.

-При *МРТ ангиографията* се демонстрират голяма част от наличните малформации. Тя обаче все още не може да замести конвенционалната ангиография при предстоящо хирургично лечение.

Диференциална диагноза. Изследването на ликвора има решаващо значение за потвърждаване наличието на субарахноиден кръвоизлив и отхвърляне на *други заболявания*, които могат да протекат със сходна клинична симптоматика – *менингити, енцефалити, тумори* и др. Чрез КТ и МРТ е възможно да се установи дали се отнася за САК или за интрацеребрален хематом. Може да се визуализира инфаркт в резултат на развитието на късен артериален спазъм или да се наблюдава хидроцефалия.

Лечението включва комбинирани оперативни и консервативни терапевтични подходи, които са насочени към преодоляване на основните причини за лошата прогноза: рецидив на САХ, развитие на вазоспазъм и хидроцефалия. При коматозно болните се провежда интензивно лечение.

Оперативното лечение се състои в:

- ранно клипсиране на аневризмата до 72 час в острият стадий на САК (клас I, ниво B). Ранното извършване на ангиография и оперативно лечение при болни в I и II степен от скалата на Hunt и Hess елиминира източника на кървене, а в комбинация с калциеви антагонисти (nimodipine), адекватна хемодилуция и артериална хипертензия се намалява и рискът от късен исхемичен дефицит.
- поставяне на вентрикулен или лумбален дренаж при остра хидроцефалия (клас I, ниво B).

- Ендоваскуларната оклузия на руптурирала мозъчна аневризма е подходяща при пациенти отговарящи на изискванията за неврохирургично лечение.
- При неруптурирали аневризми съществуват редица фактори, които трябва да се вземат под внимание за невроинтервенционално лечение.

Консервативното лечение включва съответен режим и лекарствени продукти за предпазване от рецидив и развитие на вазоспазъм, в случаите, когато има противопоказания за оперативно лечение или отказ от страна на болния.

Профилактиката на рецидив:

- пълен физичен и психичен покой чрез строг постелен режим в продължение на 3-4 седмици и аналгоседация.
- редовна дефекация, осигурявана с подходящ хранителен режим, слабителни средства и очистителни клизми.
- системен контрол на артериалното налягане. При неоперирани болни с дългогодишна хипертония систолното налягане да не надвишава 160 mg Hg (клас IIA, ниво C).
- при извършване на болезнени манипулации (ЛП, поставяне на ЦВП и др.) допълнително обезболяване за да се избегнат транзиторни покачвания на артериалното налягане.
- при наличие на епилептичните гърчове се използват подходящи антиконвулсанти (клас IIB, ниво B).
- Веднага след САК могат да се използват профилактично антиконвулсанти (клас II B, ниво B).
- Не се препоръчва дълготрайната употреба на антиконвулсанти (клас III, ниво B), освен при пациенти с предхождаща епилепсия, интрацеребрален хематом, неповлияваща се хипертония, инфаркт или аневризма на средна мозъчна артерия (клас II B, ниво B).

Профилактика и лечение на исхемично-хипоксичните изменения:

- Препоръчва се поддържане на нормоволемия и нормален обем на циркулиращата кръв (клас I, ниво B).
- Хиперволемична хемодилуция в съчетание с артериална хипертензия, се прилага при болни с клипсирана аневризма, за да се увеличат мозъчния кръвоток и мозъчното перфузионно налягане и да се подобри хемореологията (да се подържа хематокрит между 0,33 и 0,38).
- Не се препоръчва профилактична хиперволемия или балонна ангиопластика преди развитието на ангиографски доказан съдов спазъм (клас III, ниво B).

- Прилагане на *калциеви антагонисти (nimodipine) флакони от 50 ml (10 mg), в непрекъсната венозна инфузия чрез перфузор 1-2 mg/h, или перорален прием на таблетки от 30 mg (обща дневна доза 240-300 mg)*– при АН над 120/75 mmHg. При стойности на АН под тези, приложение на nimodipine е противопоказано (клас I, ниво А).
- За мониториране на артериалния вазоспазъм може да се използва транскраниална Доплерова сонография (клас IIA, ниво B).
- При болни с клипсирана аневризма и клинични данни за мозъчна исхемия, се препоръчва стойностите на систоличното налягане да са по-високи - до 200 mmHg или да се поддържат с кардиотоници (клас IIA, ниво B).
- Необходимо е да се мониторира централното венозно налягане и баланса на течности и да се прилагат при нужда кристалоиди или колоидни флуиди (клас IIA, ниво B).
- Централното венозно налягане да не надвишава 120 mm H_2O поради опасност от белодробен оток, сърдечна декомпенсация и мозъчен оток.
- В острата фаза на САК е необходимо агресивно поддържане на нормотермия (клас IIA, ниво B).
- Поддържане в норма на кръвната захар и предпазване от хипогликемия (клас IIB, ниво B).
- За профилактика и корекция на хипонатриемията се прилага *fludrocortison acetate* (клас IIA, ниво B).
- Необходим е контрол на електролитите и поддържане на кислородна сатурация над 95%.
- За лечение на анемията при пациенти със САК и риск от мозъчна исхемия може да се приложи трансфузия на еритроцити. Оптималното ниво на хемоглобина не е установено (клас IIB, ниво B).

Прогноза. Докато САК с неизвестна етиология (липса на съдова малформация) показва относително бенигнено протичане с нисък процент на усложнения, то при АСАК изходът остава с висока смъртност, която надвишава 60% и инвалидност в различна степен на изразеност при приблизително 50% от преживелите.

1.6. Съдови заболявания на мозъчните вени и дурални синуси

Тромбози на мозъчните вени и синуси **(**ТМВВС) представляват около 1% от мозъчните исхемии. Честотата на заболяването е около 3-4/1 000 000 души, като при децата достига до 7/1 000 000 души. Пикът на заболяването е във възрастта до 1 г.(до43% са новородени, основно при дехидратация, 55% са до 6 месечна възраст) и в третата декада, като по-често (75%) се среща при жените. Най-често засегнати са sinus sagittalis superior и lateralis (transversus), по-рядко – sinus rectus и cavernosus и кортикалните вени.

Класификацията е по различни критерии:

1) Етиология:

а) първични (идиопатични)

б) вторични (симптоматични)

2. Наличие на инфекция:

а) инфекциозни

б) неинфекциозни

3. Засегнат синус:

а) sinus sagittalis superior

б) sinus transversus

в) sinus cavernosus

г) sinus petrosus superior и inferior

г) повърхностни (корови) вени

д) дълбоки мозъчни вени

Етиология. Най-значимите фактори, предразполагащи към възникване на ТМВВС (Табл.1. 3) са: коагулопатии с хиперкоагулабилитет и тромбофилни състояния; системна или локална инфекция с последващо разпространение; бременност и прием на контрацептиви; болест на Behcet; съединителнотъканна патология; неоплазии и постоперативни състояния. Тромбофилните състояния са налице при около 86% от пациентите с ТМВВС. Често се среща при болни с генетична предиспозиция, при които има краниална травма или бременност с индуцирано родоразрешение. Приемът на орални контрацептиви (по-специално трета генерация) има повишен риск от развитие на венозна тромбоза. Механично травматизиране на дуралните синуси може да се получи при югуларна катетризация или неврохирургична интервенция. При отит и/или мастоидит инфекцията може да се разпространи към прилежащите sinus transversus и sigmoideus.

Табл.1.3. Причини и рискови фактори, съчетани с тромбоза на мозъчни вени и венозни синуси

Генетични протромботични състояния

- дефицит на антитромбин
- дефицит на протеин С и протеин S
- мутация на фактор V на Leiden
- мутация на протромбин
- хомоцистеинемия, причинена от генна мутация в гена за метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR)

Придобити протромботични състояния

- нефротичен синдром
- антифосфолипиден синдром
- хомоцистеинемия
- бременност
- пуерперален период

Инфекции

- отит, мастоидит, синуит
- менингит
- системна инфекция

Възпалителни заболявания

- системен lupus erythematosus

- грануломатоза на Wegener
- саркоидоза
- чревно възпалително заболяване
- болест на Behcet

Хематологични заболявания

- първична и вторична полицитемия
- тромбоцитопения
- левкемия
- анемия, включително и пароксизмална нощна хемоглобинурия

Лекарствени подукти

- орални контрацептиви
- аспергилоза

Механични причини, травми

- краниална травма
- травма на дуралните синуси или v. jugularis; югуларнакатетризация
- неврохирургични причини
- лумбална пункция

Други

- дехидратация - особено при деца
- туморно новообразувание

Клиника: Основните клинични прояви при мозъчните венозни тромбози са синдром на нарастваща интракраниална хипертенсия с количествени нарушения на съзнанието, гърчове до епилептичен статус, огнищна неврологична симптоматика при развитието на венозен (хеморагичен) мозъчен инфаркт. Симптомите настъпват по-бавно отколкото при артериалните тромбози. Гърчовете и комата са неблагоприятни прогностични фактори. Смъртността е висока (10-20%) особено в неонаталния период, 41% се нормализират, 46% са с остатъчен неврологичен дефицит. Най-често тромбозите се локализират в трансверзалните синуси (73%) и сагиталните синуси (35%).

Изследвания. Метод на избор за диагностициране на ТМВВС са МРТ на глава с магнитно-резонансна венография - T_1 и T_2 МРТ изображенията показват хиперинтензен сигнал в тромбозиралите синуси; Конвенционалната *мозъчна панангиография (венозна*

фаза), **КТ.** Провеждат се хематологични и биохимични изследвания, ликворни изследвания, микробиологични изследвания от серум и ликвор.

Дейности на общо практикуващия лекар

- Прецизна анамнеза за употреба на хормонални антиконцептивни средства, бременност, състояние след раждане, открити или закрити травми на главата, зъбни грануломи, кръвни заболявания.
- Соматичен статус
- Неврологичен статус - възможни епилептични гърчове, лезия на краниални нерви, двигателни и сетивни нарушения, афазия, дизартрия, общомозъчна симптоматика с количествени нарушения на съзнанието до кома.
- При анамнестични данни и симптоми от неврологичния статус за заболявания на мозъчните вени и дурални синуси, болният веднага се насочва чрез ЦСМП за спешна хоспитализация.
- Препоръки за оптимално използване на орални антикоагуланти след острата фаза и консултация с хематолог. Антикоагулантното лечение се препоръчва при наличие на тромбофилни заболявания и повтарящи се мозъчни венозни тромбози. Отсъстват доказателства за използването на реканализационна тромболиза. Уместно е да се започне лечение с ниско молекулни хепарини субкутанно или интравенозно с възможност за последващо включване на индиректни антикоагуланти след изключване на интрацеребрална хеморагия. При болни с тежък мозъчен оток и данни за вклиняване се провежда животоспасяваща краниектомия. При болни с клинична картина на идиопатична интракраниална хипертенсия се извършват образни изследвания на мозъчната венозна система за да се изключи тромбоза на венозните мозъчни съдове.

Лекарствена терапия:

Антикоагуланти или антиагреганти:

- *Heparin,* с първоначална натоварваща доза 5000-10000 Е, последвана от 1000 Е/час за 24 ч., с максимална дневна доза 40000 Е или с нискомолекулен хепарин – *enoxaparin* 2 x 40 mg/дн.; *nadroparin* 2 x 0,6 ml/дн.; *dalteparin* 2 x 10000 Е/дн.
- Преминава се към ***перорална антикоагулантна терапия*** *с acenocoumarol* **,** като дозата е според стойностите на INR (International

normalized ratio), в границите между 2,0 и 3,0. Продължителността на лечението със sintrom варира от 6-12 месеца.

- ***в редки случаи тромболиза***

Лечение на мозъчния оток и интракраниалната хипертензия:

- *Mannitol u furantril*
- при индикации неврохирургично лечение- декомпресия
- При хроничната интракраниална хипертензия - acetazolamide (500-1000 mg дн.), а ако то не даде ефект се поставя вентрикулен шънт.

Антибиотици i.v. самостоятелно или в комбинации

- Ceftriaxone 3,0 g дневно
- Vancomycin 2,0 g дневно (при стафилококова инфекция)
- Ceftazidime 3,0 – 6,0 g дневно
- Metronidazole 1,0 – 2,0 g дневно
- Levofloxacin – 500 – 100 mg дневно
- Cefpirome – 2,0 – 4,0 g дневно
- Teicoplanin – 400-800 mg дневно

Антиконвулсанти (виж 11. Лечение на епилепсията)

1.7. Мозъчни аневризми и съдови малформации

Други индикации за невроинтервенционално лечение

Съществено различие за всички останали индикации е липсата на изискване за спешност тъй като спасяването на мозъчната ‘пенумбра’ до шестия час не е главна цел.

Мозъчните аневризми засягат не голяма част от населението (заболяемост 6 до 16 на 100000, болестност от 0,5% до 6% от населението на САЩ). Независимо от това, тяхното лечение е от изключителна важност поради тежките последствия и висока смъртност при рецидиви, предимно в млада възраст.

Поради разнообразието от големина, форма и локализация на аневризмите (или АВМ), точни правила за начина на провеждане на процедурата не са определени.

• Ендоваскуларната оклузия на руптурирала мозъчна аневризма е подходяща при пациенти отговарящи на изискванията за неврохирургично лечение.

• При неруптурирали аневризми съществуват редица фактори, които трябва да се вземат под внимание като възраст, големина на аневризмата, анамнеза за САХ в

миналото, фамилна анамнеза за аневризми, множествени аневризми, и друга патология като АВМ, фибромускулна дисплазия, дисекация, церебрален артериит и др. индикатори за повишен риск от кръвоизлив.

- Пациентите с неруптурирала мозъчна аневризма трябва да бъдат отлично информирани за рисковете от процедурата, като алтернатива на неврохирургично лечение.

Задължително изискване е наличието на неврохирургична клиника/отделение за спешно лечение на възможните усложнения от процедурата.

2. Заболявания на периферната нервна система

2.1. Мононевропатии

2.1.1.Невралгии

Невралгиите представляват заболяване, протичащо само с невропатна болка. Класифицират се като идиопатични (с неизвестна етиология) или симптоматични – настъпващи вследствие на друго основно заболяване. Засягат различни периферни смесени или сетивни нерви.

Тригеминална невралгия

Проявява се с пристъпи от силна пробождаща болка в областта на мандибуларния и/или максиларния (по-рядко офталмичния) клон на V краниален нерв.

Епидемиология. Заболяемостта е средно 6 на 100 000 население годишно, а болестността – 70 на 100 000 население**.** Засягат се 3 пъти по-често на жените над 50 годишна възраст.

Етиологията на симптоматичната невралгия е свързана с множествена склероза (плака разположена до входната зона на коренчетата на нерва), аневризма на базиларната артерия или тумор в понтоцеребеларния ъгъл (невринoм на слуховия или тригеминалния нерв, менингеом) и сирингомиелия.

Клиника. Заболяването започва най-често между 52-58 годишна възраст, докато симптоматичната форма започва между 30 и 35 годишна възраст. Представя се с едностранна, краткотрайна болка (като електрически ток) по-често в областта на II и III клон на нерва, продължаваща от секунди до 1-2 минути, води до „tic douloureux” (болезнен тик). Пристъпите се появяват често, през деня и нощта и се провокират от докосване на определени области (тригерни зони) от лицето, устните или венците. Храненето, говоренето или дори вятърът могат да тригерират пристъп. При палпация е

повишена чувствителността в изходните области на засегнатите клонове на нерва. Не се намират сетивни и двигателни нарушения в зоните инервирани от нерва. Пристъпите настъпват през определени периоди, последвани от периоди на ремисия, които могат да продължат с години.

Диференциална диагноза включва отдиференциране на болката от заболявания на синусите, челюстите или зъбите.

Пост-травматична (постхирургична) тригеминална невралгия

Дължи на структурна лезия на нерва, поради увреда, възпаление, исхемия или системно заболяване. След травма на периферен нерв винаги има невропатна болка, която изчезва след заздравяване на нараняването. Ако остане хронична, невралгията персистира с десетилетия. Прогресира в продължение на 6 месеца, след което се стабилизира. Лечението е успешно, ако се започне рано.

Глософарингеална невралгия

Представя се от интензивна пароксизмална болка в гърлото (fossa tonsillaris), която може да ирадиира към ухото (аурикуларен клон на n. vagus) или първично да се локализира там.

Епидемиология. Среща се 70 до 100 пъти по-рядко от тригеминалната невралгия. Заболяемостта е 0,8 на 100 000 души население.

Етиологията на *симптоматичната форма* е свързана с перитонзиларен абсцес, карцином или епителиом в орофарингеалната област, тумор в понтоцеребеларния ъгъл, инфекции, травма, множествена склероза и синдром на Eagle. *Идиопатичната форма* в някои случаи е свързана със съдова компресия от вертебралната артерия или a. cerebellaris posterior inferior във входната зона на коренчетата на IX и X краниален нерв.

Клинична картина. Краткотрайната пароксизмална, едностранна, интензивна и пробождаща болка в областта на IX и X краниален нерв се разпространява към гърлото (fossa tonsillaris) и към ухото (аурикуларен клон на n. vagus) или първично се локализира там. Може да се разпространява и към основата на езика и ъгъла на долната челюст. Провокира се от преглъщане, говорене, дъвчене, прозяване, вкусови дразнения и докосване по шията или външния слухов канал. Може да се придружава от кашляне, брадикардия или синкопи. Продължителността на пристъпите е от секунди до минути а броят до 12 и повече ежедневно, включително и по време на сън.

Диференциалната диагноза освен симптоматичната форма, включва и

идиопатичната оталгия, невралгията на Hunt (на n. intermedius) и кластърно главоболие (Sluder) в долната половина на главата, назофарингеален тумор или аневризма на вертебралната артерия.

Окципитална невралгия

N. occipitalis major произхожда от задните първични клончета на C_2 и C_3 шийни коренчета и инервира кожата на тила и скалпа. Болката от C_1 до C_4 шийни коренчета може да се разпространи към главата. Съществуването на идиопатичната и симптоматична окципиталната невралгия и нейните взаимоотношения с цервикогенното главоболие са неясни.

Клиника.Започва между 30 и 50 годишна възраст с пароксизмална пареща болка в областта на големия или малките При палпация се намира повишена чувствителност в окципиталната област.

Диференциалната диагноза: Изключват се: синдром „шия-език", протичащ с остра окципитална болка и изтръпване на ипсилатералната половина на езика; цервикогенното главоболие, тензионният тип главоболие и някои форми на мигрената.

Невралгия на n. laryngeus superior

Нервът е клон на X краниален нерв, разположен в близост до каротидната бифуркация и инервира m. cricothyroideus на ларинкса. Възниква при локални заболявания или увреждане на каротидната артерия при ендартериектомия.

Клиника. Протича с пароксизмална болка, която се локализира в sinus pyriformis, ирадиира от гърлото към ъгъла на долната челюст, ухото или окото, както при глософарингеалната невралгия.

Диагнозата се поставя чрез локална блокада на нерва. *Диференциалната диагноза* включва глософарингеалната, геникулатната невралгия и каротидинията.

Сфенопалатинна невралгия

Заболяването е известно още като синдром на Sluder или главоболие в долната лицева половина. Наподобява много кластърното главоболие и не е сигурно дали представлява отделна нозологична единица.

Каротидиния

Болката е в лицево-цервикалната област – шията, долната челюст, лицето,

периорбиталната област и областта на синусите и е предизвикана от притискане в общата каротидна артерия в областта на бифуркацията от краниалния (гигантоклетъчен) артериит, тумор или дисекираща аневризма и пристъпи от мигрена или кластърно главоболие. Възниква спонтанно при болни с атипична лицева невралгия или главоболие на Sluder в долната половина на лицето. Описани са остра и хронична форма.

Острата форма на Roseman се среща при млади хора. Рецидивиращите пристъпи от едностранна (по-рядко двустранна), остра или тъпа болка със същата локализация се засилват от движение на главата, дъвчене и преглъщане. *Хроничната форма* се проявява в зряла възраст, по-често при жени, като пристъпи от главоболие, неразличимо от мигренното, продължаващи от минути до часове. Болката се локализира се в долната челюст, бузата или периорбитално..

Диференциалната диагноза включва основно артериална дисекация на каротидната артерия без ясна причина, след травма или вследствие на съдово заболяване (фибромускулна дисплазия, синдром на Marfan или кистична медиална некроза). Честа причина е за инсулти при млади хора, особено страдащи от мигрена. Протича с едностранна (рядко двустранна) тъпа или остра болка в шията, ирадииращa към бузите или периорбитално. Могат да се появят локални исхемични симптоми (транзиторни исхемични атаки) или ипсилатерална окулосимпатикова пареза (птоза и миоза), поради засягане на плексуса на вътрешната каротидна артерия.

Остра болка при herpes zoster

Епидемиология. Това е едно от най-честите инфекциозни неврологични заболявания, засягащо до 20% от населението. Годишната заболяемост достига до 4,8 на 1000 души население. Мъжете боледуват по-често, децата – рядко. Зачестява с напредването на възрастта, както и при имунокомпрометирани или лекувани с имуносупресивна терапия пациенти.

Етиология. Дължи се на реактивиране на персистиращата латентна varicella zoster вирусната (VZV) инфекция. Засяга един, най-много два съседни спинални ганглия. Реактивацията настъпва в по-късна възраст, при отслабнал Т-клетъчният имунитет към VZV или при имуносупресия поради стрес, депресия, травма, хронично заболяване, инфекция, злокачествено новообразувание, СПИН, химио- или рентгенова терапия. Реактивацията води до размножаване на вируса, ганглионит, разпространяване по сетивния нерв до нервните окончания и инфектиране на кожата..

Клиника. Болката се дължи на дразненето на аферентните пътища от вируса. В острия стадии на инфекцията възниква радикулопатия, която протича с кожен обрив в засегнатия дерматом. Възпалителната реакция активира ноцицепторите в nervi nervorum и предизвиква болка преди и по време на кожния обрив. Проявява се с остра, пареща или стрелкаща радикулерна болка и сърбеж, в засегнатия дерматом. Могат да се добавят сетивни (парестезии и хиперестезия) и двигателни нарушения, свързани с увреда на задното и предно коренче, плексуса или периферния нерв.

Невралгията може да засегне краниалните и гръбначно-мозъчните нерви и плексуси. От краниалните нерви, най-чести са herpes zoster auricularis и ophthalmicus. При засягане на спиналните ганглии болката се локализира по хода на съответното гръбначно-мозъчно коренче. Най-често се засягат шийната и гръдната област.

Синдромът на Ramsay Hunt при засягане на ganglion geniculatum, се характеризира с херпетичен обрив във външния слухов проход, понякога и на небцето и в окципиталната област, с или без шум в ушите, виене на свят и глухота, но с периферна пареза на мускулите инервирани от лицевия нерв.

Засягането на *ganglion Gasseri* обикновено се ограничава само в горния (офталмичен) клон на тригеминалния нерв. Пациентите имат 50% риск от очни усложнения (конюнктивити, склерити, иридоциклити, пареза на външните очни мускули, птоза и мидриаза), но при прилагане на перорална антивирусна терапия рискът спада до 20%.

Прогнозата в повечето случаи е добра. Болката е много силна през острия стадии на инфекцията, но обикновено след това преминава спонтанно. При възрастни хора тя има тенденция към хронифициране.

Постхерпетична невралгия

Развива се при 20 до 35% от пациентите с herpes zoster инфекция. Парещата болка и механичната хипералгезия персистират повече от 2 месеца след заздравяването на кожния обрив. Най-важните рискови фактори са напреднала възраст, женски пол, продромална болка, силна болка и изразен обрив през острия стадии, засягане на офталмичния нерв, захарен диабет, имунокомпрометирани пациенти, добавени психологични фактори и други. Причината за невралгията е персистиращата сензитизация на ноцицепторите след преминаването на инфекцията и промяна в централните механизми на контрол на болката.

Клиника. Болката е постоянна и пареща, с пристъпи от по-силна и пробождаща.

Постоянната болка е придружена от хиперпатия и дизестезия, която се засилва през нощта. Установяват се сетивни промени: хип- или анестезия, алодиния, хипералгезия, сърбеж, дизестезия или хиперестезия към докосване в засегнатия дерматом.

Прогнозата е благоприятна: при 50% от пациентите се наблюдава спонтанна ремисия след 3 месеца, при 80% от тях – до 5 години и при 2% - болката може да продължи над 5 години.

След-травматични болкови синдроми

Комплексен регионален болков синдром

Представлява рядко срещана невралгия на периферните нерви след травма с непълно прекъсване на n.n. medianus или ulnaris и по рядко на ischiadicus или peroneus.

Класифицира се като комплексен регионален болков синдром I тип (рефлексна симпатикова дистрофия) без увреждане на периферния нерв и комплексен регионален болков синдром II тип (каузалгия), възникващ след травматична лезия на периферен нерв.

Епидемиология. Заболяемостта е 5 на 100 000 пациенти. Среща се 4 пъти по-често при жени.

Етиологията *на каузалгията* е свързана с травматична лезия, с непълно прекъсване на периферен нерв. Най-често се увреждат големи, проксимални нервни стволове. *Рефлексната симпатикова дистрофия* възниква без увреждане на периферните нерви, след минимални травми на крайника, които водят до дълготраен оток на крайника с компресия на периферните нерви, поради което настъпва реорганизация на централния автономен контрол. **Патогенезата** на *каузалгията* е свързана с неправилно настъпило при регенерацията свързване между еферентните симпатикови и сетивните соматични влакна и сензитизация на централните сетивни структури.

Клиника. Характеризира се с четири основни симптома: болка, оток, промяна в цвета на кожата и стегнатост. Те възникват в дисталните части на крайниците и не корелират със степента на увреда. Спонтанната болка в крайника е непрекъсната, силна и пареща, по-силно изразена в пръстите, дланта или стъпалото. Често ирадиира в области извън засегнатия нерв. Засилва се от допир, топлина студ, шум и емоции, поради което пациентът държи крайника неподвижен и го пази от всякакъв контакт. Възможни са парестезии, хипестезия, хипералгезия или алодиния.

Автономните нарушения в острата фаза се проявяват с дистална едема, влажна,

топла, лъскава и зачервена кожа в засегнатите крайници, или кожата на засегнатия крайник е студена, люспеста и обезцветена, със судо- и вазомоторни, а по-късно и трофични нарушения. *Мускулна слабост* в увредения крайник се наблюдава при голяма част от пациентите.

Диференциалната диагноза включва атрофията на Sudeck и синдрома рамо-ръка.

„Атипична" лицева болка

С терминът атипични лицеви болки (атипична лицева невралгия, нелечима лицева болка и орофациална дизестезия) се описва персистираща лицева болка, при която не се установяват органични лезии и неврологични симптоми. След изключване на споменатите причини за лицева болка и на всички възможности за интракраниална или локална болка от гърлото, устата, синусите, орбитите и каротидните съдове, остава една малка група болни с лицева болка, за която не може да се намери обяснение.

Болестността е около 0,7 на 100 000 души население. Проявява се по-често при жени в средна и напреднала възраст.

Етиологията и патогенезата на болката не са ясни, предполага, се че е невропатна.

Клинично началото на заболяването е с болката - постоянна и много силна, дълбоко в лицето или в ъгъла между бузата и носа и тя не се повлиява от никакви аналгетици.

Възможен е ефект от антидепресанти и анксиолитици.

Синдром на парещата уста

Използват се и термини като глосодиния, глосопироза, стоматодиния, стоматопироза, възпалена уста и орална дизестезия. Характеризира се с продължително парене или болка в областта на нормално изглеждащата устна мукоза. Не се установяват медицински или стоматологични заболявания, поради което се приема за психогенно индуцирана. Според някои автори може да се говори за синдром и симптом или за първичен (идиопатичен) и вторичен синдром.

Епидемиология. Болестността е около 3,7% от възрастното население. Жените боледуват по-често (5,5%) от мъжете (1,6%). Болестността нараства и при двата пола с възрастта и достига до 12% при жените във възрастовата група 60-70 години. Рисковите фактори не са известни, с изключение на нарастването на риска при жени след

менопаузата.

Етиологията и патофизиологията не са известни. Предполагат се промени в периферната и централната нервна система, с минимални увреждания на централната и периферна част на тригеминалната система, които водят до невропатна болка.

Клиника. Протича с неприятна пареща, умерена до силна болка. Болката е двустранно симетрична, в устните, предната част на езика и на твърдото небце или в няколко области, сухотата в устата е придружаващ симптом при повече от половината пациенти, въпреки че не се установява намалена слюнчена секреция, нарушения на вкуса и персистираща дисгеузия (горчив или метален вкус). Пациентите имат хронични болкови синдроми, депресия, тревожност, соматизация, личностови нарушения и нарушения на съня.

Диагнозата се поставя на базата на изключване на системни и локални заболявания на устната мукоза- кандидоза, инфекции, алергични реакции, намалена слюнчена секреция и проблеми със зъбите, дефицит на желязо, витамин B_{12} и фолиева киселина, хормонални нарушения (дефицит на естрогени), диабет и синдром на Sjogren.

Лечението на невралгиите

Лечението на невралгиите е ***лечение на невропатната болка*** с медикаментозни и немедикаментозни методи. Лекарствени продукти повлияват различни патофизиологични механизми на болката и не може да се очаква един и същ лекарствен продукт да бъде ефективен при всички пациенти. Алодинията се повлиява от gabapentin и amitriptyline, стрелкащата болка от carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, valproate, gabapentin, изгарящата болка от amitriptyline и gabapentin, а парестезиите и дизестезиите от phenytoin. Основните лекарствени продукти, които се прилагат са антиконвулсанти и антидепресанти.

Антиконвулсантите повлияват разкъсващата болка произхождаща от генерирането на ектопични импулси в централната и периферна нервна система. Ефектът се осъществява чрез мембранно-стабилизиращите ефекти на лекарствените продукти. Те блокират натриевите волтажно-зависими канали, стабилизират мембранната деполяризация, потискат абнормната невронна хипервъзбудимост и потискат ектопичното генериране на импулси в аксона.

Carbamazepine (само при невралгия) в дневна доза 600-1200 mg, *Gabapentin и Pregabalin са средство на избор при съвременното лечение на невропатната болка. Gabapentin 900-1600 mg дневно* намалява честотата, силата и продължителността на

пристъпите и предизвика ремисия. Gabapentin модулира волтажно зависимите калциеви канали в задно-роговите гръбначно-мозъчни неврони, потиска освобождаването на възбудния невромедиатор глутамат, свързан с повишена възбудимост на заднороговите неврони и централната сензитизация. *Pregabalin* е аналог на gabapentin, с по-добра бионаличност и линеарна фармакокинетика. В дневна доза 300-600 mg, разделена на два приема, повлиява периферната и централна невропатна болка. Прилага се при пациенти, които въпреки, че са достигнали максималната терапевтична дневна доза на gabapentin, нямат добър клиничен ефект.

Антидепресантите от групата на SNRI (серотонин-норадреналин реъптейк инхибитори) и ***трицикличните антидепресанти*** са *лекарствени продукти на втори избор*. Аналгетичният ефект се дължи на блокадата на серотониновия и норадреналинов обратен захват и не е свързан с антидепресивната активност. Повлияват много добре парещата болка при диабетната полиневропатия и невралгиите. Могат да повлияват кратката разкъсваща болка и кожната хипералгезия.

Трицикличните антидепресанти (*amitriptyline* 12,5 – 75 mg дн.) са най-ефективни (при 50% от болните) в тази група, но имат множество странични ефекти.

Mirtazapine (30 – 60 mg дн.) и *Venlafaxine* (75-150 mg) са ефективни при пациенти, които не са се повлияли от amitriptyline и имат по-малко странични ефекти.

Duloxetine (30 – 60 mg дневно).

Структурните аналози на ГАМК (baclofen 60 mg дневно) и *мембранно-стабилизиращи лекарствени продукти* (lidocaine) имат добър ефект, но lidocaine има множество странични ефекти.

Локалните стероидни и нестероидни противовъзпалителни средства (ketoprofen, indomethacin, diclofenac), които преминават през кожата също се прилагат за лечение на невропатната болка. Все още тяхната ефективност не е потвърдена чрез клинични проучвания. Могат да се опитат унгвенти с capsaicine или aspirin и анестетик (chloroform).

Немедикаментозните методи включват прилагането на транскутанна електро-невростимулация (TENS), за която няма клинични проучвания доказващи безспорно клиничната ефективност.

Инжектиране на алкохол или фенол в ствола на тригеминалния нерв в областта на foramen ovale и rotundum не се препоръчва поради краткотрайната ефективност. При каузалгията се прилагат *блокади с procaine* в съответните симпатикови ганглии или регионална симпатектомия.

Неврохирургични методи. Сецират се коренчетата на тригеминалния нерв между ганглия и мозъчния ствол или глософарингеалния нерв и горните коренчета на n. vagus. Резекцията на окципиталните нерви или на задните C_2 коренчета рядко е ефективна и довежда до anesthesia dolorosa. Хирургичните интервенции като тригеминална ризотомия или нуклеотомия не се препоръчват.

Използват се стереотаксично контролирана термокоагулация на коренчетата на тригеминалния нерв чрез радио честотен генератор или декомпресия от кръвоносните съдове, при които не се получават сетивни нарушения.

Синдромът на Costen се лекува чрез хирургично наместване на захапката.

Синдромът каузалгия-дистония не се подава на лечение.

Каротидинията се повлиява от *indomethacin, калциеви антагонисти, ерготаминови и други препарати повлияващи мигрената*.

При *херпетичната невралгия* прилагането на *acyclovir (4 g дневно) или vidarabine* през острия стадии скъсява продължителността на обрива и болката, но не предотвратява нейното хронифициране.

2.1.2. Мононеврити и мононевропатии

Представляват увреждане на един нерв поради локален процес. Най-често се предизвикват от компресия, травма, исхемия, възпалителни и неопластични фактори или могат да бъдат идиопатични.

N. facialis се компресира в конституционно по-тесен костен канал, вследствие на локално преохлаждане с последващ оток на нерва. Нарича се идиопатична лицева парализа (парализа на Bell), защото в 75% от случаите етиологията не е ясна. Възможно е в някои случаи да се предизвиква от инфекция с herpes simplex вирус тип 1 или противогрипна ваксина.

Епидемиология. Това е най-честото заболяване на лицевия нерв със заболяемост 23 на 100 000 население годишно. Засяга еднакво двата пола и всяка възраст и няма сезонност. По-често се наблюдава при пациенти с диабет и по време на бременност.

Клиничната картина е с остро начало – максималната увреда се развива за 48 часа или до 5 дни. Парализата на лицевите мускули може да се предшества за 1-2 дни от болка зад ухото. При част от болните може да се намери и хипестезия в един или няколко клона на тригеминалния нерв. Вкусът в предните две трети на езика ипсилатерално се засяга, когато увреждането е над мястото на присъединяване на

chorda tympani към лицевия нерв. При парализа на m. stapedius се получава хиперакузис или изкривяване на звука в ипсилатералното ухо. При увреда под свързването с chorda tympani се засягат само двигателните функции с пареза на мускулите инервирани от лицевия нерв. Устният ъгъл увисва, изглаждат се назолабиалната гънка и бръчките на челото. Болният не може да набръчка челото, да си покаже зъбите и да затвори окото от увредената страна. При затваряне на окото с нормалното завъртат на двете очни ябълки нагоре, от болната страна това е видимо, защото горният клепач не покрива очната ябълка (симптом на Bell). Долният клепач малко се отпуска, поради което очната цепка е по-широка и сълзите текат по бузата. Болният не може да свири с уста, събират се храна и слюнка между зъбите и бузата. Двата клона на нерва могат да бъдат засегнати в различна степен и да преобладават двигателните нарушения от челото, окото или бузата. При по-проксимална увреда – над ganglion geniculi намалява и сълзоотделянето.

В част от случаите, особено при неправилно лечение (прилагане на ацетилхолинови медиатори, ексцесивна физиотерапия и масаж) нерва се възстановява непълно и с дефект. Настъпват *контрактури* на увредените мускули и патологични синкинезии – при опит за движение на определен мускул се движат и други (придръпва се устния ъгъл при затваряне на очите и по-рядко при отваряне на устата се придърпва клепача). Друг вид синкинезия е сълзотечението при хранене (симптом на крокодилските сълзи) или по-рядко – изпотяване на бузата. Много рядко може да възникне като усложнение лицев хемиспазъм.

Диференциална диагноза трябва да се прави с централната (супрануклеарна) пареза. Възможна е ядрена увреда на нерва от различни съдови и инфекциозни заболявания, множествена склероза, захарен диабет, саркоидоза, синдром на Melkersson-Rosenthal, на Sjogren, амилоидоза, полиомиелит, полиневрит тип Guillain-Barre и Лаймска болест, инфекция с HIV, herpes simplex и varicella-zoster вирус (синдром на Ramsay Hunt). При лезия от тумор в понто-церебеларния ъгъл (невринoм на слуховия нерв), otitis media, аневризми на вертебралната и базиларна артерия се намират симптоми на засягане и на съседни краниални нерви, най-често слуховия и тригеминалния. При притискане от тумор началото на заболяването е подостро, с хронична прогресия.

Прогнозата при 80% от болните е за спонтанно пълно или частично възстановяване на парезата след 1-2 месеца, при тежка увреда над 2 години и не винаги е пълно; при 8% от пациентите могат да се получат повторни епизоди на пареза.

Лечение:

Противооточна терапия с кортикостероид (prednisone 40-100 mg дн. интравенозно), *заедно с Mannitol 10%, 500 ml,* при деца 1 g/kg за 5-7 дни.

*За лечение на синкинезиите и контрактурит*е - Baclofen 30-60 mg дневно; най-ефективно е инжектирането на ботулинов токсин в засегнатите мускули.

Лицевият хемиспазъм представлява неволева, неритмична и безболезнена контракция на половината лицеви мускули. Може да възникне след парализа на Bell, акустичен неврином, аневризма на базиларната артерия или аберантна артерия, която компресира нерва. В много случаи причината не е ясна. Повлиява се от *carbamazepine, gabapentin, baclofen, ботулинов токсин или хирургична декомпресия*.

N. thoracicus longus се засяга най-често от носене на тежести върху рамото или от фиксиране на рамото към операционната маса. Проявява се с невъзможност за вдигане на ръката над главата и изхвръкване навън на медиалния край на скапулата при протягане напред на ръката и натиск срещу опора. Дължи се на пареза на m. serratus anterior.

N. suprascapularis се засяга при гимнастически упражнения или при локална компресия от носене на тежести върху рамото. Протича с болка и хипотрофия на m. infraspinatus и слабост при външна ротация в раменната става. Ако се засегне и m. supraspinatus се добавя хипотрофия на мускула и слабост при първите 15^0 на абдукция в раменната става.

N. medianus най-често се притиска в областта на китката (синдром на карпалния канал) от професионално или обичайно претоварване на китките с повтарящи се еднотипни движения, по-рядко в областта на аксилата от употреба на патерици. По-рядко синдрома се развива при бременност, захарен диабет, амилоидоза, акромегалия, подагра, хипотиреоидизъм, миелома, ревматоиден артрит, мукополизахаридоза и фрактура в областта на китката.

Клиника. Заболяването се развива бавно, с изява предимно нощна болка в китката, която може да обхване цялата предмишница, мишницата, дори рамото, парестезии и сетивни нарушения обхващащи II, III и част от IV пръст, засилващи се при натиск в областта на карпалния канал. С прогресията на заболяването се появяват парестезии, след това болките са постоянни, появяват се сетивни нарушения с хипестезия за допир и повишен праг на дискриминационния усет, слабост и атрофия на m. abductor pollicis brevis и другите мускули инервирани от нерва с нарушаване на абдукцията на палеца се намират само в напреднали случаи.

Диференциалната диагноза се прави с *пронаторния синдром*.

N. radialis се увреждa от притискането му и исхемия в областта на мишницата по време на тежък сън често и по рядко при притисне в аксилата от употреба на патерици. Парезата на екстензорите на китката и пръстите и абдуктора на палеца настъпва остро, със събуждането. Парезата преминава спонтанно за 2-3 седмици.

N. ulnaris може да се компресира в аксилата от употреба на патерици, по-често в лакътя (кубиталния канал) след фрактура, ревматоиден артрит или хронична травматизация (подпиране на лакът, дълготрайна флексия в лакътната става по време на сън) и най-често в китката – улнарния канал (синдром на Guyon). Протича с хипотрофия на m. interosseus dorsalis I, без сетивни нарушения. В останалите случаи се развиват парестезии и сетивни нарушения в медиалната част от IV и в V пръст, мускулна слабост и хипотрофии на флексорите на китката, хипотенара, абдукторите и аддукторите на пръстите. Мускулната слабост се проявява с нарушение на фините движения – затруднения в закопчаването на копчета и завъртане на копчета на уреди.

N. cutaneus femori lateralis е сетивен нерв и се образува от L_2 и L_3 гръбначномозъчни коренчета в областта на m. psoas. Насочва се по spina iliaca anterior superior под ингвиналния лигамент. Може да се компресира между залавните места на ингвиналния лигамент (meralgia paresthetica), при фрактура на предната част на илиачната кост или хематом на m. psoas. Проявява се с тръпнене, сърбеж, пареща болка и намалена чувствителност в преднолатералната част на бедрото. Установява се хипестезия за допир и болка или дизестезия в същата област. Не се намират промени в коленния рефлекс и слабост на m. quadriceps. Симптомите се влошават при определено положение, седене, след дълго стоене прав или ходене.

N. obturatorius може да се компресира при osteitis pubis. Протича с болка, ирадииращa от слабините към вътрешната част на бедрото, понякога и със слабост на аддукторите на бедрото. Възможни са сетивни нарушения, дизестезии и парестезии. Може да е налице типична походка с по-широко изнасяне на бедрото встрани, поради неуравновесяване на функцията на абдукторите на бедрото.

N. ischiadicus се засяга рядко, при седене дълго време със свити и в абдукция крака (поза лотос), обикновено под влияние на наркотици или барбитурати или лежане върху твърда повърхност в кома. Могат да се увредят единия или двата клона на нерва (fibularis и tibialis) с поява на съответните сетивни и двигателни симптоми. При синдрома на m. piriformis, ишиадиковият нерв се притиска от m. piriformis към подлежащите тазови кости.

N. femoralis се засяга при диабетна невропатия, тумори или оперативни

интервенции в таза, при пациенти на лечение с антикоагуланти и пациенти с хемофилия поради кървене в илиачните мускули или ретроперитонеума. Протича с болка в слабините, разпространяваща се към бедрата, при което пациентът заема характерна поза с флексия и външна ротация на бедрото. Могат да се добавят хипотрофия на m. quadriceps, загуба на коленния рефлекс и мускулна слабост, която в зависимост от локализацията на увредата засяга само екстензията или и флексията на подбедрицата.

N. peroneus communis най-често се уврежда поради компресия към caput fibulae поради обичайно или дълго седене с кръстосани крака, тесни ботуши до коленете, дълготрайна работа на колене, сън или оперативна интервенция. Проявява се със слабост на дорзалната флексия на стъпалото и сетивни нарушения в областта на гърба на стъпалото.

N. tibialis най-често се уврежда в тарзалния канал в медиалната част на calcaneus. Клинично се проявява само със сетивни нарушения – пареща болка и изтръпване на долната част на стъпалото след дълго ходене или седене прав.

Изследвания. Засегнатия нерв и локализацията на компресията по неговия ход се установява чрез ЕМГ изследване на нервната проводимост. Налице са данни за аксонна дегенерация на нерва или блок на проводимостта в засегнатия сегмент. Сетивните влакна на нерва се засягат по-рано от двигателните. При meralgia paresthetica се установява удължена латентност или липса на сетивния нервен акционен потенциал (СНАП) по n. cutaneus femori lateralis. При компресия на лицевия нерв ЕМГ изследването показва нивото на увреда – периферна, ядрена или централна, отграничава наличието на дефект в проводимостта от прекъсването на нервните влакна с друга етиология, определя тежестта на увредата и има прогностична стойност.

В някои случаи се налагат невроизобразяващи изследвания за отдиференциране на причината за увредата на съответния нерв. При компресия на лицевия нерв се прави рентгенография на пирамидните кости по Stenvers и МРТ на ствола.

Лечението при всички остро настъпили неврити и невропатии започва веднага, още през първите 10-15 дни.

Първи избор: *противооточна терапия с **кортикостероид*** (prednisone 40-100 mg дн. интравенозно), *заедно с Mannitol 10%, 500 ml* интравенозно за 5-7 дни.

Втори избор: по-късно - *холинергични (Galantamine* по схема); *витамини от групата В* (B_1-30 mg, B_6-0,1 g, B_{12}-1000 μg дн. мускулно) и физиотерапия.

При meralgia paresthetica и синдрома на карпалния канал е за предпочитане да се

опита локално инжектиране на hydrocortisone в областта на притискане на нерва.

При неповлияване се прилага хирургична декомпресия на нерва. При meralgia paresthetica може да се приложи невректомия. В някои случаи синдрома на карпалния канал рецидивира поради следоперативни сраствания. Хирургичната декомпресия на лицевия нерв не е ефективна и може да го увреди допълнително. *Прилага се лечение на ноцицептивната и невропатна болка*

2.2.Полиневрити и полиневропатии

Определение. Представляват заболявания на периферната нервна система (ПНС), при които се увреждат двустранно симетрично повече от два периферни нерви с техните моторни, сетивни или автономни влакна. **При някои от полиневропатиите могат да се засегнат и краниалните нерви (КН) и/или спиналните коренчета.**

Епидемиология. Засягат 2-8% от възрастното население, като заболяемостта нараства с възрастта.

Класификацията на полиневропатиите може да се направи според темпа на възникване (остри, подостри и хронични), според преобладаващите клинични симптоми (сетивни, моторни, сетивно-моторни и автономни) и в зависимост от етиологията и патогенезата (Табл.2 1.).

Табл.2.1. Етиопатогенетична класификация на полиневропатиите

Инфекциозни полиневропатии
Дифтерийна полиневропатия Лепрозна полиневропатия При инфекциозна мононуклеоза При невроборелиоза При СПИН
Възпалителни демиелинизиращи полирадикулоневропатии
Остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ОВДП) Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДП) Мултифокална моторна невропатия с блок в проводимостта
Полиневропатии, асоциирани с гамапатия
Токсични полиневропатии
Полиневропатии при отравяне с индустриални, селскостопански и други токсични вещества Медикаментозни полиневропатии

Полиневропатия при критични заболявания
Недоимъчни полиневропатии Алкохолна полиневропатия
Метаболитни полиневропатии
Диабетна полиневропатия Уремична полиневропатия
Полиневропатии при малигнени неоплазми
Полиневропатии при болести на съединителната тъкан и васкулити
Наследствени полиневропатии

Клиничната картина най-често е тази на *симетрична, дистална, сетивно-моторна полиневропатия.* Установяват се дистално засилващи се сетивни промени, които са симетрични, съчетани с дистални периферни парези, с мускулна хипотония и отслабени до липсващи сухожилни рефлекси. Сухожилните рефлекси не се засягат при невропатии на малките (тънките) нервни влакна, защото в рефлексната дъга участват дебелите миелинизирани нервни влакна от мускулните вретена. При засягане на тънките влакна възникват автономни нарушения и се засяга усета за болка и температура. Автономните нарушения най-често се проявяват с анхидроза и ортостатична хипотония. Могат да се проявят нарушения на зеничните реакции, нарушено слюноотделяне и сълзотечение, импотентност, мехурни нарушения и други. При засягане на дебелите влакна паралелно със сухожилната арефлексия се засяга и дълбоката сетивност. В тези случаи може да възникне сензорна атаксия, псевдоатетоза (танцуващи пръсти) и акционен тремор в горните крайници. Сетивните нарушения преобладават пред двигателните при токсичните и метаболитни невропатии. При повечето случаи краката са по-тежко засегнатите крайници. Този модел на увреждане предимно на дисталните части на крайниците и по-тежко увреждане на долните крайници е типичен за аксонната дегенерация. Увреждат се първо и най-тежко най-дългите периферни нерви. Денервираните мускули постепенно атрофират. По-рядко се наблюдават *проксимален тип на полиневропатия и множествена мононевропатия* – асиметрично и изолирано увреждане на множество периферни нерви, което понякога не настъпва едновременно, а последователно. Този модел на увреждане първо на проксималните части на крайниците е типичен за демиелинизиращите полиневропатии.

В тези случаи не настъпва мускулна атрофия, защото аксоните в периферния нерв почти не са увредени и липсва денервация на мускулите.

Клиничният ход на полиневропатиите е различен. Съществуват *остро (за дни), подостро (за седмици) и хронично (за месеци и години) развиващи се полиневропатии*, както и такива с *хронично-ремитентно протичане*. Острите полиневропатии са възпалителни, имунни, токсични или съдови. Подострите най-често са токсични, метаболитни или свързани със системни заболявания. Хроничните полиневропатии са наследствени и по-рядко метаболитни.

Диагнозата и диференциалната диагноза се основават на анамнестичните данни, неврологичният статус, ЕМГ, ликворологични, хистологични и други лабораторни изследвания. За изясняване на етиологията на заболяването се налагат множество различни изследвания – глюкозен толеранс, HbA_{1C}, серумно ниво на витамин B_{12}, изследвания за системен васкулит и колагеноза и др. ЕМГ изследването може да отговори на въпросите дали полиневропатията е аксонна или демиелинизираща, симетрична или несиметрична, тежка или лека.

Лечението на първо място е насочено към лечение на подлежащото заболяване, когато това е възможно.

*Повлияването на **болката** е основен тип лечение*.

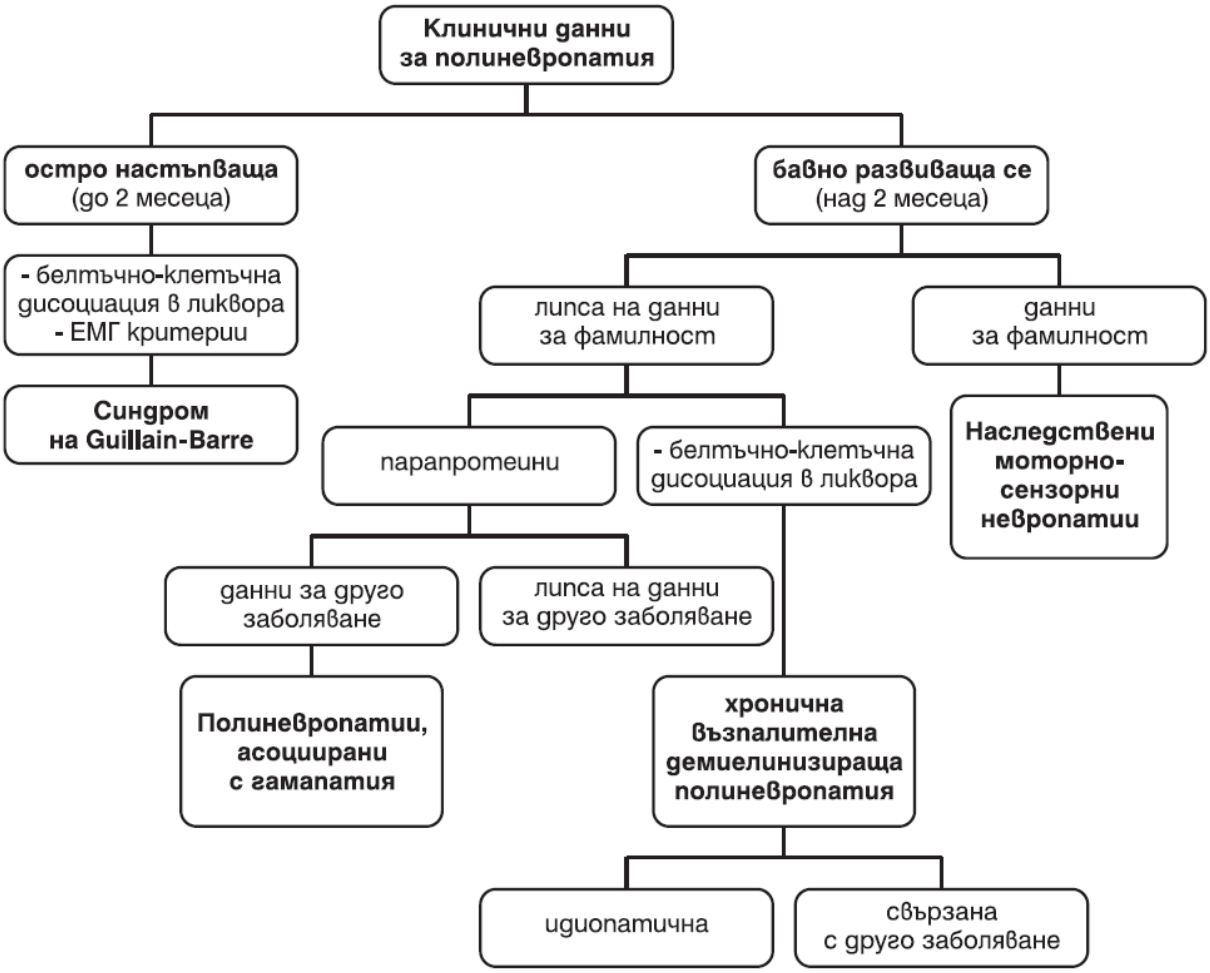
Невропатната болка се повлиява от няколко групи лекарствени продукти: антидепресанти, антиконвулсанти, мембранни стабилизатори, NMDA антагонисти, адренергични агонисти, ГАМК $_в$ агонисти, опиоидни лекарствени продукти. Колкото по-рано се започне лечението, толкова по- добър ефект се постига.

- **Първи избор**: *Gabapentin* 900-1800 mg и *Pregabalin* 300-600 mg.
- **Втори избор**: *Антидепресанти*- трициклични и със селективно инхибиране на обратния захват на серотонина и норадреналина:

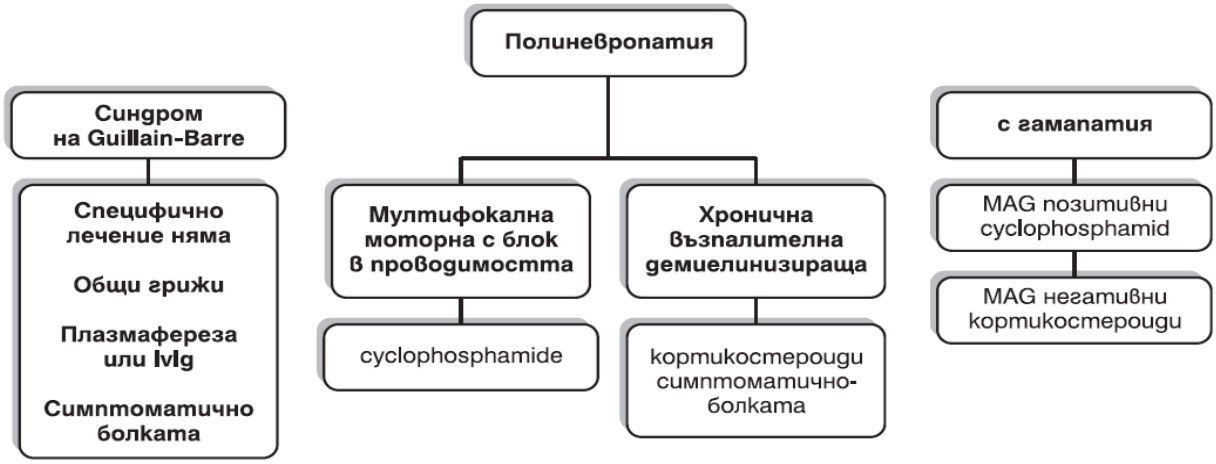
- *Трициклични антидепресанти*- Amitriptyline 12.5-75 mg/дневно- ефективен, със странични реакции
- *Антидепресанти със селективно инхибиране на обратния захват на серотонина и норадреналина*, ефективни, с по-малко странични реакции:
  - *Venlafaxine* 75-150 mg- ефективен при фибромиалгии
  - *Mirtazapine* 30-60 mg
  - *Duloxetine* 30 – 60 mg дневно, ефективен и при фибромиалгии
- *Baclofen* **(**структурен аналог на ГАМК)- до 60 mg/дневно, бърз ефект
- Локално приложение на стероидни и нестероидни противовъзпалителни средства

2.2. 1. Възпалителни и демиелинизиращи полиневропатии.

Алгоритъмът за диагностика на възпалителните и демиелинизиращи (имуномедиирани) невропатии е представен на фиг. 2.1, а лечението, на фиг. 2.2.



Фиг.2.1. Алгоритъм за диагностика на имуномедиираните полиневропатии



Фиг.2.2. Алгоритъм за лечение на имуномедиираните невропатии.

2.2.1.1. Остра възпалителна демиелинизираща полиневропатия (Guillain-Barre) (ОВДП)- остро до подостро протичаща възпалителна полирадикулоневропатия.

Етиология. Около 75% от пациентите в период от 1-4 седмици преди появата на неврологичната симптоматика са били с респираторна или гастроинтестинална инфекция. При част от болните се установяват Campylobacter jejuni, по-рядко цитомегаловирус, вирусът на Epstein Barr, Mycoplasma pneumoniae или Лаймска болест. Други предшестващи фактори са телесно нараняване (операция, травма), ваксиниране, употреба на тромболитични агенти или хероин, заболявания като болестта на Hodgkin, лимфом, системен LED и HIV инфекция и по-рядко след предхождащи инфекциозни заболявания като морбили, денга, varicella-zoster инфекция и хепатит С.

Епидемиология. Заболяемост 1,2-1,9/ 100 000. Мъжете боледуват 1,5 пъти по-често. Заболяването не е сезонно и понастоящем е най-честата причина за остра периферна парализа в страните, където случаите с остър преден полиомиелит са значително намалени.

Патогенеза. ОВДП е имуномедиирано заболяване, в чиято патогенеза участват клетъчни и хуморални механизми. Различни инфекциозни агенти причиняват отключване на автоимунен отговор, тъй като съдържат специфични антигени (липополизахариди) с подобна структура на ганглиозидите, изграждащи периферния нервен миелин и предизвикват хуморален и клетъчно медииран имунен отговор. Антителата реагират кръстосано и с ганглиозидите на периферния миелин, най-често с G_{M1}(при пациенти с аксонна форма), GD_{1b} и GT_{1a} (при пациенти с фаринго-брахио-цервикална форма), GQ_{1b} (при пациенти с офталмоплегия) и др. Процесът е известен като *молекулярна мимикрия* и води до деструкция на миелина, сегментна демиелинизация, по-късно ремиелинизация и мононуклеарна клетъчна инфилтрация.

Клиника. При 75% от болните *сетивните промени* са първият симптом: парене, изтръпване, спонтанни болки в кръста, шията, гърба и палпаторна болезненост на мускулите. Притискането и разтягането на нервните стволове са болезнени (положителни Lasegue, Wasserman и Neri). Възниква вяла симетрична *пареза на краката*, засягаща дисталните и проксимални мускули, която бързо (дни до седмици) асцендира към мускулите на тялото и ръцете. Най-характерният начин на разпространение на парезите е асцендентният (тип Landry) – от долните към горните крайници и евентуално към КН, а по-рядък е десцендентния начин – от горните към долните крайници. При 5% от пациентите парезата засяга и дихателните мускули.

Сухожилните рефлекси са отслабени или липсващи. Не е характерно развитието на мускулни хипотрофии. След една седмица се нарушава дълбоката и в по-малка степен повърхностната сетивност. КН могат да бъдат въвлечени в около 30% от случаите. Най-често се засяга VII КН (често двустранно), следват по честота на увреждането булбарните и очедвигателните КН. Автономните нарушения са тахикардия или брадиаритмия, смутена судо- и вазомоторика, лабилна хипо- или хипертония. Прогресията на неврологичната симптоматика продължава 1-2 седмици при 60% от болните и 3-4 седмици при повече от 30% от болните, след което настъпва фаза на стациониране с времетраене от дни до седмици.

Клинични варианти на синдрома на Guillain-Barre

Класификация на синдрома на Guillain-Barre и негови клинични субтипове:

1.Остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ОВДП)

2. Подостра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия

3. Остра моторна аксонна невропатия (ОМАН)

4. Остра моторно-сетивна аксонна невропатия (ОМСАН)

5. Краниален полиневрит

6. Синдром на Miller-Fisher

7. Сетивен вариант

8. Фаринго-цервико-брахиален вариант

9. Остра пандизавтономия

ОВДП е най-често срещаният клиничен вариант на **синдрома на Guillain-Barre**, засягащ предимно двигателните нерви и техните коренчета, обикновено с добра прогноза. Краниалният полиневрит, синдромът на Miller-Fisher и чисто сетивният вариант на заболяването представляват не повече от 15% от всички ново диагностицирани случаи.

- *Остра моторна (*моторно-сетивна) *аксонна невропатия (ОМАН, ОМСАН)* се наблюдава при 5% от болните и представлява аксонен вариант на СГБ. Развиват се тежко изразени парези и мускулни хипотрофии с лоша прогноза по отношение на възстановяването им. Пациентите остават с тежък резидуален неврологичен дефицит.

- *Синдром на Miller-Fisher* се наблюдава при 5% от случаите и се характеризира с класическата триада от тотална външна офталмоплегия, атаксия и арефлексия. В някои случаи има само офталмоплегия.

- *Фаринго-цервико-брахиалният вариант* протича със затруднения в гълтането, слабост на шийните и проксимални мускули на ръцете. Могат да се добавят зенични нарушения, птоза, офталмоплегия и атаксия на походката.

- *Краниален полиневрит* – на преден план са множествени лезии на КН. Парезите в крайниците са дискретни или има само ЕМГ данни за засягане на периферните нерви.

- *Остра пандизавтономия* – бързо развитие на комбинирана симпатикова и парасимпатикова недостатъчност: тежка ортостатична хипотония, анхидроза, смущения в микцията и потентността, гастроинтестинална атония. Има добра прогноза.

Диагнозата се поставя по критерии, предложени от Asbury и Cornblath през 1990 година. Те включват използването на **задължителни клинични, ликворологични и електрофизиологични критерии:**

Задължителни клинични критерии – прогресивно развиваща се слабост в повече от един крайник, съчетана със сухожилна арефлексия.

***Подкрепящи симптоми за диагнозата са*:**

- прогресия в продължение на дни до 4 седмици;
- относително симетрично разпределение на парезите;
- леко изразени сетивни симптоми;
- въвличане на КН;
- възстановяване, което започва 2-4 седмици след спиране на прогресията;
- симптоми за автономна дисфункция;
- отсъствие на фебрилно състояние в началото на заболяването.

Не изключват диагнозата: мехурна и/или чревна дисфункция; положителен рефлекс на Babinski; атаксия; дистония

Ликворологични критерии *подкрепящи диагнозата* –данни за белтъчно-клетъчна дисоциация в лумбалната цереброспинална течност, т.е. увеличено количество на ликворния белтък над 0,46 g/l при нормоцитоза (до 10 мононуклеарни левкоцита x 10^6/l). Хиперпротеинорахията е най-изразена през втората и трета седмица от началото на заболяването. До 10% от случаите ликворният белтък може да остане в нормални граници през целия период на заболяването. Допустимо е леко изразена плеоцитоза до 50 x10^6/l клетки. В случаите, при които броят на мононуклеарните клетки надвишава тази граница, трябва да се изключат други заболявания като: HIV инфекция, Лаймска болест, саркоидоза, неоплазми.

При част от болните може да се регистрира хипергамаглобулинорахия и увеличение на IgG в ликвора, както и олигоклонални ивици в ликворната протеинограма.

Задължителни ЕМГ критерии – данни за демиелинизация в повече от два периферни нерви. Необходимо е наличие на 3 от 4 ЕМГ критерия:

- забавена скорост на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви;
- пълен или частичен блок на провеждане (>20%) по двигателните влакна на периферните нерви и/или абнормна темпорална дисперсия;
- удължени дистални моторни латенции;
- забавени латенции на F-вълните и/или намален процент на същите.

Симптоми, които не изключват диагнозата:

- мехурна и/или чревна дисфункция;
- положителен рефлекс на Babinski;
- атаксия;
- дистония.

Изследванията за поставяне на диагнозата са ликворното и електрофизиологичното.

В ликвора се установява белтъчно-клетъчна дисоциация. Белтъкът в ликвора може да достигне стойности до 10 g/l. Броят на клетките най-често е в нормални граници.

Електроневрографията (ЕНГ) е чувствителен метод за установяване на перифернонервните увреди и определяне на техния тип, локализация и тежест на изява. В ранния стадий на СГБ повече от 1/3 от проведените ЕНГ изследвания не показват отклонения в скоростта на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви. В тази ранна фаза на развитие на заболяването се регистрират данни за предимно проксимална *сегментна демиелинизация*. Нейният електроневрографски израз е свързан с установяване на абнормни F-вълни (удължени латенции и/или намален процент на същите), А-вълни, както и проксимален блок на провеждане по двигателните влакна. В по-късните стадии на заболяването скоростта на провеждане по двигателните и/или сетивните влакна се забавя като израз на *дифузна демиелинизация*. Удължават се дисталните сетивни и двигателни латентни времена.

При по-малка част от пациентите може да са *налице ЕМГ данни за аксонна дегенерация* (намалени амплитуди на моторните потенциали, данни за денервация в

покой, намален брой на двигателните единици, разредени записи). Намалената с повече от 20% амплитуда на моторните потенциали е предиктор за дълготрайна мускулна слабост.

Серологичните тестове имат ограничено значение при диагностицирането на СГБ. Понякога се установяват високи титри на антитела срещу ганглиозиди: G_{M1}, GD_{1b}, GQ_{1b}, GT_{1a}.

Диференциалната диагноза налага да се изключат дифузни форми на полиомиелит и някои други остро или подостро протичащи полиневропатии: при остра интермитентна порфирия, HIV, токсични и дифтерийни полиневропатии. По-редки причини за остра периферна парализа могат да бъдат васкулит, лимфом или левкоза.

Лечение при синдрома на ГБ (Фиг.2.2.):

общи медицински грижи, поддържане на дишането и хранене, защото заболяването преминава спонтанно. Около 25% от пациентите имат нужда от механична вентилация. Препоръчва се всички пациенти, освен с най-леки форми на заболяването да бъдат хоспитализирани за наблюдение. Необходимо е да се оценява и проследява силата на диафрагмалните и респираторни мускули. Тя корелира със силата на шийните и трапецовидни мускули с които има обща сегментна инервация. Грубото определяне на дихателния капацитет се извършва като пациента брои бързо с едно поемане на въздух. Възможността да преброи до 20 отговаря на витален капацитет над 1,5 L. Пациента трябва да се наблюдава и за поява на тахикардия, тахипнея, диафореза и неспокойство.

При спадане на виталния капацитет под 10 ml/kg се налага ендотрахеална интубация и механична вентилация. При необходимост от продължителна механична вентилация се прилага трахеостомия.

С оглед на автономната нестабилност е необходим *контрол на повишеното или понижено кръвно налягане*.

Провежда се и *профилактика на флеботромбозите* на долните крайници и белодробната емболия с ниски дози *Heparin* или *нискомолекулни хепарини* (Clexane – 20 – 40 mg/дн., Fraxiparin – 0,3 – 0,6 ml/дн.).

Специфично лечение на синдрома засега не е известно. Препоръчва се въздържане от употреба на кортикостероидни препарати, поради липса на ефект, освен в някои случаи.

Лекарствена терапия

Първи избор

Имуноглобулин i.v. до 400 mg/kg/дневно - 5 последователни дни. Индикации за прилагане има при пациенти със сигурна диагноза и тежки форми на полирадикулоневрит с двигателни нарушения (невъзможна походка, дихателни нарушения), които продължават да се влошават и давността на заболяването не превишава 3 седмици.

Втори избор

Плазмафереза при контраиндикации за лечение с имуноглобулин. Препоръчва се екстракция на 200 – 500 ml/kg плазма за 4-6 сеанса през ден и замяна със солеви разтвор с 5% албумин.

Кортикостероидите нямат сигурен ефект в резултати от клинични проучвания

Симптоматична терапия

- нискомолекулни хепарини
- лечение на невропатната болка:

– средство на избор е *gabapentin* 600-1800 mg/дневно или *Pregabalin* 300-600 mg дневно.

– *Антидепресанти* – втори избор - трициклични и със селективно инхибиране на обратния захват на серотонина и норадреналина:

- *Трициклични антидепресанти*- Amitriptyline 12.5-75 mg/дневно- ефективен, със странични реакции
- *Антидепресанти със селективно инхибиране на обратния захват на серотонина и норадреналина*, ефективни, с по-малко странични реакции:
    - *Venlafaxine* 75-150 mg- ефективен при фибромиалгии
    - *Mirtazapine* 30-60 mg
    - *Duloxetine* 30 – 60 mg

Прогнозата е благоприятна. Около 80% от пациентите се възстановяват напълно, около 5-10% от остават с тежко ограничение на движенията. Възстановяването продължава от 6 месеца до 2 години. При 5-10% от пациентите има последващи нови пристъпи (1-2) на заболяването. Леталитетът е между 2 и 6% поради сърдечни усложнения и белодробната емболия.

2.2.1.2. Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДП)

Характеризира се с прогресиращо развитие на симетрична мускулна слабост в крайниците, най-малко в продължение на два месеца.

Епидемиологията не е добре проучена. Може да се срещне във всяка възраст, но най-често боледуват лицата между 50-60 години.

Класификация. Представлява хетерогенен синдром, съставен от няколко клинични варианти, които се различават от класическата ХВДП по клиничната си картина и терапевтично повлияване (табл. 2.2.). При 25% от пациентите се установява връзка с друго заболяване (парапротеинемия, лимфом и др.). Понастоящем всички придобити демиелинизиращи невропатии с неустановена етиология се причисляват към ХВДП. През последните години се обръща особено внимание на атипичните (асиметрични) варианти на ХВДП, тъй като тяхното недиагностициране изпуска благоприятната възможност да бъдат третирани с подходящо имуносупресивно лечение (интравенозен имуноглобулин или кортикостероиди).

Табл. 2.2. Класификация на ХВДП

Идиопатична (класическа) ХВДП – няма съпътстващо заболяване
Атипични варианти на ХВДП:
- Мултифокална моторна невропатия (ММН) - асиметрична, чисто моторна;
-Мултифокална придобита демиелинизираща сетивно-моторна невропатия (Lewis-Sumner синдром) – асиметрична, сетивно-моторна;
-Дистална придобита демиелинизираща симетрична невропатия – симетрична, дистална, сетивно-моторна;
- Краниален полиневрит;
- Брахиална или лумбосакрална радикулоплексусна невропатия;
- Множествена мононевропатия;
-Съчетание на централна и периферна демиелинизация;
-Чисто сетивни невропатии;

ХВДП асоциирана с друго заболяване:

HIV инфекция

Лимфопролиферативни заболявания (лимфом на Hodgkin);

Моноклонална или биклонална гамапатии (макроглобулинемия, POEMS синдром);

Моноклонална гамопатия от неопределена значимост – най-често от IgM, IgG и IgA тип;

Системен lupus erythematosus;

Захарен диабет;

Хроничен активен хепатит В или С;

Възпалителни заболявания на червата (болест на Crohn);

Тиреотоксикоза;

Демиелинизация на ЦНС.

Етиологията и патогенезата не са неизвестни. Най-вероятно е свързана както с антитяло медиирани, така и с Т-клетъчно медиирани автоимунни реакции. За разлика от ОВДП, често започваща след вирусна инфекция, при ХВДП се открива връзка с HLA антигени.

Клиничната картина се характеризира с постепенно и бавно развитие на слабост в проксималните и дистални мускулни групи на долните и по-рядко на горните крайници. Максималният неврологичен дефицит се достига след 8 или повече седмици от началото на неврологичната симптоматика. При 15% от пациентите заболяването започва остро, като ОВДП и после променя своя клиничен ход. Възможно е и асиметрично или от горните крайници. Мускулните хипотрофии са слабо изразени. Сетивните нарушения са по-отчетливи в сравнение с ОВДП. Засягането на КН се среща по-рядко (10-15% от случаите). Периферни автономни нарушения има в 20%, а огнищна неврологична симптоматика от страна на ЦНС – в 10% от случаите. При някои пациенти има тремор в ръцете.

Клиничният ход на заболяването е прогресиращ, стъпаловидно-прогресиращ или пристъпен.

Диагнозата се поставя чрез клинични, ликворологични, електродиагностични и патоморфологични критерии. Тяхното изпълнение определя нивото на диагностична сигурност – възможна, вероятна и сигурна ХВДП.

Задължителните клинични критерии са: развитие на симетрична проксимална и дистална мускулна слабост в повече от един крайник, съчетана със сухожилна хипо- до арефлексия и прогресия на заболяването над 2 месеца.

- ***Ликворологични критерии*** – установяване на данни за белтъчно-клетъчна дисоциация в лумбалния ликвор (белтък > 45 mg% клетки < 10 mm^3).

- ***Електромиографските критерии*** са задължителни за поставяне на диагнозата. В сравнение със СГБ, при пациентите с ХВДП се установява значително по-забавена скорост на провеждане по двигателните и сетивни влакна на периферните нерви, по-силно изразен частичен блок на провеждане по двигателните влакна или абнормни темпорална дисперсия, F-вълни и дистални латенции. По-често се регистрират данни за денервация и силно разредени записи при иглената ЕМГ.

- ***Хистологични критерии*** – данни за демиелинизация, ремиелинизация и възпалителна инфилтрация. Те са задължителни за поставяне на сигурна диагноза според AAN критериите и подкрепящи диагнозата според D. Sapestein и съавт. (2001 г.). В случаите, когато степента на сигурност на диагнозата е "възможна" (не са изпълнени ЕМГ и ликворологични критерии), се препоръчва биопсия на периферен нерв с оглед изключване на други заболявания.

Диференциална диагноза. Пациентите с идиопатична и ХВДП си диференцират от ХВДП, свързана с друго заболяване (LED, HIV инфекция, моноклонална гамапатия, макроглобулинемия на Waldenstrom, остеосклеротичен миелом, POEMS синдром, хроничен активен хепатит, възпалително заболяване на червата и лимфом на Hodgkin). Необходимо е провеждане на съответните изследвания за изключване на изброените заболявания.

Лечението се провежда с кортикостероиди, плазмафереза и интравенозен имуноглобулин.

- *Methylprednisolone*– 80 – 120 mg дн. i.v. в продължение на две седмици с постепенно намаляване на дневната доза и преминаване към перорален приемна Prednisone. Всеки месец дневната доза се намалява с 20 mg до достигане на минималната ефективна доза, обикновено 20-40 mg дневно. Лечението трябва да продължи поне 9 месеца. По-ранното прекратяване на лечението води до нов пристъп. За продължителен период от време може да се провежда поддържащо лечение от 0,5 – 0,75 mg/kg/дн. Остеопорозата с вертебрални компресионни фрактури и катарактата са най-честите усложнения от дългосрочното лечение.

- *Комбинирано лечение с Prednisone и плазмафереза* при липса на ефект от 4 седмично лечение с Prednisone или влошаване или странични ефекти

- *Плазмафереза* се провежда два пъти седмично в продължение на 3 - 6 седмици, след което се повтаря в зависимост от влошаването на пациента.

- *Интравенозен имунен глобулин* - 0,5 до 2 g/kg/дн. в продължение на 4 - 5 дни. Тези пациенти, които отговарят добре на лечението, могат да получат инфузии с единична доза от 0,5g/kg/дн. на интервали, зависещи от състоянието им. Това лечение рядко предизвиква сериозни странични ефекти, но трябва да се провежда внимателно при бъбречна недостатъчност.

- *Azathioprine* 3 mg/kg дн. в продължение на 3 месеца може да се приложи при липса на ефект.

Прогноза. След проведеното лечение 95% от болните се подобряват временно. След това само 40% от тях остават в пълна или частична ремисия, без да се лекуват. По-добра е прогнозата при пациенти със спонтанни ремисии, отколкото с прогресиращ ход на заболяването.

2.2.1.3. Мултифокална моторна невропатия с блок в проводимостта (ММН)

Разделя се на две групи – мултифокална моторна невропатия (ММН) и мултифокален блок в провеждането. Между тях съществуват клинични, ЕМГ и имунологични разлики, но въпреки това се разграничават трудно.

Етиологията не е известна. При 50% от пациентите е повишен титъра на IgM антителата към G_{M1} ганглиозид на периферния миелин. Възможна е принадлежността му към парапротеинемичните полиневропатии.

Клинично протича много сходно на АЛС. Засяга предимно мъжете (80%), във възрастовия диапазон 20-50 години (80%). Остро или подостро се развива моторна мононевропатия в горни или долни крайници (увисване на китката или стъпалото), засягат се и други периферни нерв. Въвличането на КН не е характерно. Липсват болки и автономни разстройства Оформят се асиметрична, предимно дистална слабост и мускулни хипотрофии, единични фасцикулации и крампи, които засягат предимно ръцете. Сухожилните рефлекси може да са потиснати или нормални. Типична е липсата на сетивен дефицит при клиничното и ЕМГ изследване. При някои пациенти с мултифокален блок на проводимостта може да има клинични и ЕМГ сетивни нарушения в областта на моторния блок. В тези случаи клиничната картина наподобява повече ХВДП. Липсват болки и автономни разстройства. Белези от засягане на

централния двигателен неврон не се установяват. Заболяването е с хронично-ремитентно или по-често с бавно хронично - прогредиентно протичане.

Диагнозата се поставя според характерните клинични, ликворологични и ЕМГ критерии. Характерен неврографски белег за заболяването са белезите за демиелинизация – персистиращият мултифокален частичен блок на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви (при ММН) или блок на проводимостта по смесени нерви. Те са основен диференциално-диагностичен белег за различаването му от мотоневронните заболявания. Сетивните влакна остават незасегнати. ЕМГ изследването не показва патологични отклонения. Ликворният белтък обикновено е в референтни граници.

Добрият терапевтичен ефект от лечение с интравенозен имуноглобулин или cyclophosphamide подкрепят диагнозата.

Диференциалната диагноза налага да се изключат *ALS, спинална мускулна атрофия и ХВДП, редкия синдром на Lewis-Sumner* от кръга на ХВДП, *множествената мононевропатия* при васкулити или в резултат на множествени компресионни синдроми на периферни нерви при наследствени невропатии със склонност към развитие на парализи, причинени от натиск или неврофиброми.

Лечение:

- *интравенозен имунен глобулин (в доза 0,4 – 0,5 g/kg/дн. в продължение на 4 - 5 дни)* повлиява временно повечето пациенти.
- *cyclophosphamide 1 g/m^2 месечно*, за 6 месеца.

Пациентите не се подобряват след лечение с кортикостероиди или плазмафереза.

Прогнозата е добра.

2.2.2. Полиневропатии, асоциирани с гамапатия (моноклонални протеини)

Етиологията е свързана с нарушения на серумните имуноглобулини. Появата на моноклоналния имуноглобулин парапротеин (М-компонент) в кръвта може да бъде първично (изолирано) или да съпровожда други заболявания като неоплазми, бавновирусни инфекции, СПИН, луес и др. Гамапатиите могат да бъдат първична и единствена изява на патологичния процес. Полиневропатии могат да се срещнат при първични (бенигнена моноклонална гамапатия и криоглобулинемия) и вторични гамапатии и особено при миелом (единичен или множествен), плазмацитом и макроглобулинемия на Waldenstrom.

Бенигнената моноклонална гамапатия (моноклонална гамапатия с неопределена значимост) е честа, като един съответен М-протеин може да се открие в 1,5% от населението над 50 години и в 3% над 70 години. Засяга най-често мъже на 60-70 годишна възраст. При 25% от пациентите след много години възниква миелом. При част от пациентите с IgM парапротеинемия след години се развива болестта на Waldenstrom. *Клинично* има хронично-прогресиращ ход с дистално симетрично въвличане на крайниците с преобладаване на възбудните (изтръпване) и отпадни сетивни прояви. Двигателните влакна са по-слабо ангажирани като паретичните прояви и мускулни хипотрофии се развиват по-късно и са по-леки.

POEMS синдромът (съчетание на полиневропатия, остеосклеротичен миелом, органомегалия, ендокринопатия, регистриране на М-протеин и кожни промени) при остеосклеротичен миелом е свързан с абнормен моноклонален глобулин с ламбда лека верига. *Клинично* протича като умерено изразена сензомоторна полиневропатия. Кожните промени са основно хипертрихоза, бърз растеж на косата, задебеляване и хиперпигментация на кожата. Появяват се папиледема, хепатоспленомегалия, отоци и хипотиреоидизъм. В много случаи има лимфаденопатия поради ангиофоликуларна хиперплазия при болестта на Castleman.

Ликворното изследване показва силно повишен протеин в ликвора. При имуноелектрофореза се установява наличие на парапротеин.

В кръвта се откриват пик на имуноглобулини, който е моноклонален, биклонален или мултиклонален и има ламбда лека верига.

ЕМГ изследването показва данни за демиелинизация, а по-късно в хода на заболяването – и за аксонна дегенерация.

Рентгенологично при POEMS се откриват остеосклеротични лезии в дългите кости, прешлените, ребрата, pelvis или черепа.

***Лечението* при пациенти с IgA, IgG и IgM (MAG – негативни) – гамапатия с неопределена значимост и невропатия** се провежда с *кортикостероиди, интравенозен имуноглобулин или плазмафереза* (както при ХВДП).

При болните с IgM (MAG – позитивни) – гамапатия и невропатия се прилага *cyclophosphamide – 0,1 – 0,2 mg/ kg/дн. в продължение на 4 седмици.* Алтернатива е *chlorambucil (4 пъти по 300 mg/m^2) в продължение на 4 седмици.*

При POEMS като злокачествено заболяване лечението се провежда съвместно с хематолог (облъчване, dehydrocortison в комбинация с melphalan или cyclophosphamide).

Макроглобулинемията на Waldenstrom при моноклонално повишаване на IgM плазмената фракция и анти-MAG антитела при около 50% протича с полиневропатията с хронично развитие и асиметрично начало, впоследствие става симетрична, сетивна и дистална, предимно в долните крайници. Развива се сензорна атаксия. Липсват коленните и ахилови рефлекси.

Криоглобулинемията може да бъде есенциална или вследствие на множествен миелом, лимфома, съединително тъканни заболявания, хронична инфекция и хепатит С. Полиневропатия е хронична, дистална, симетрична и сензомоторна с начало в долните крайници. Развиват се феномени на Raynaud и пурпурни кожни обриви в крайниците. По-рядко заболяването може да протече като множествена мононевропатия. В кръвта се установява криоглобулин. ЕМГ изследването показва аксонна дегенерация.

Лечението на макроглобулинемичните полиневропатии се провежда с *prednisone, chlorambucil, cyclophosphamide и повтаряща се плазмафереза.*

2.2.3. Метаболитни полиневропатии

2.2.3.1. Диабетна полиневропатия

Засягането на ПНС е едно от най-честите усложнения на захарния диабет тип 1 и тип 2. Диабетната невропатия (ДН) заема първо място по честота в структурата на различните видове полиневропатии.. Клинични данни за невропатия се намират при 15% от диабетиците, а ЕМГ патология имат 50%. Основният фактор за появата на полиневропатията е продължителността на диабета. В началото на заболяването полиневропатия имат 10% от пациентите, а след 25 годишна давност – 50%. Около половината от диабетиците имат симетрична невропатия. Приблизително 25% развиват синдром на карпалния тунел, а около 5% – автономна невропатия.

Етиологията е мултифакторна, свързана с лошия контрол на нивото на кръвната захар, тежестта и продължителността на диабета, ролята на хипоинсулинемията, дислипидемията, артериалната хипертония, както и някои индивидуални фактори. Интензивната антихипергликемична терапия при добър и траен контрол на гликемията намалява риска от развитие и прогресия на невропатията с около 60%.

Патогенезата е мултифакторна:

Съдовата (исхемично-хипоксична) теория приема за основен патогенетичен фактор ендоневралната исхемия в резултат на повишен кръвен вискозитет. Диабетната

микроангиопатия в съчетание с нарушения аксонен транспорт и Na^+/K^+ - АТФ активност водят до развитие на дистална аксонна дегенерация. *Метаболитната теория* приема, че хипергликемията води до увеличаване на концентрацията на интрацелуларната глюкоза в периферните нерви. Повишената активност на полиоловия (сорбитолов) път води до влошаване на аксонния транспорт и структурни нарушения в нервите. *Смутена продукция и транспорт на невротрофични фактори* - нервния растежен фактор (NGF) и съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF). Обсъжда се ролята на антиоксидантите за подобряване ефектите на NGF. *Оксидативният стрес*, медииран от свободни радикали предизвиква невроваскуларни дефекти с последващо увреждане на аксоните. *Ламининова теория.* Абнормното гликиране на мембранно-свързаните протеини обуславят структурни и функционални разстройства в периферните нерви, водещи до сегментна демиелинизация (предимно при диабет 2 тип) и аксонна дегенерация (при диабет 1 тип). *Имунно-възпалителната теория* обяснява увредата на ендотелните капилярни клетки с автоимунна патогенеза при асиметричните форми на диабетна невропатия.

Клиничната картина се определя от различните форми на диабетна невропатия, които включват симетрични полиневропатии, фокални и мултифокални невропатии. Началото на оплакванията може да бъде внезапно или незабелязано, прогресията на заболяването – бавна или бърза.

I. Симетрични форми на диабетна невропатия

1.Дистална симетрична сетивно-моторна полиневропатия

Това е най-честата форма на ДН. Болестността е 55% от пациентите с диабет тип 1 и 45% - за тип 2. Среща се при възрастни и при деца. Засяга тънките и дебели сетивни, автономните и двигателни влакна в периферните нерви в различни комбинации. При всички случаи сетивните и автономни влакна са по-силно засегнати.

Клинично се развива бавно и постепенно с разстройство във функциите на сетивните, моторните и автономните влакна. Болните се оплакват от изтръпване, боцкане, мравучкане, парене, изстиване и болки в подбедриците и стъпалата, които са по-изразени нощем. Установяват се дистална хипестезия за болка, допир и температура и снижен вибрационен усет. Може да се засегне и по-сериозно дълбоката сетивност с поява на сетивна атаксия. Ахиловите и коленните рефлекси са отслабени или загубени. При 10% има слабост в мускулите на подбедриците и паретични прояви (най-често двустранна перонеална пареза) с нарушение на походката. При част от пациентите без

слабостта и мускулната хипотрофия в стъпалата и подбедриците при ЕМГ изследване скоростите на провеждане по моторните влакна са абнормни. Характерни са автономните разстройства с импотентност, нощна диария, снижено потоотделяне в областта на ходилата и ортостатична хипотония.

2. Дистална селективно сетивна полиневропатия

При тази сравнително честа форма се засягат предимно тънко миелинизираните и немиелинизираните нервни влакна (т.н. small fiber neuropathy). В случая се касае за увреждане на немиелинизираните нервни влакна, което обуславя „псевдосирингомиелитична картина" на заболяването. Субективните оплаквания са от дистална пареща болка, изтръпване и хиперестезия в подбедриците и стъпалата. Обективното изследване разкрива загуба на усета за болка и температура, докато сухожилните рефлекси и дълбоката сетивност са съхранени. Налице са изразени автономни нарушения. Изследването често разкрива загуба на Ахиловите рефлекси и нарушен вибрационен усет при пациенти без субективни оплаквания. Когато се засягат дебело миелинизираните сетивни влакна, се констатира загуба на усета за допир, вибрационния усет и дълбоката сетивност. Походката е нестабилна, като в по-тежките случаи се наблюдава сензорна атаксия – псевдотабесна форма на ДН (атаксична невропатия).

Други форми на симетричната диабетна полиневропатия са Болезнена дистална невропатия със загуба на тегло – диабетна кахексия, Симетрична моторна невропатия, Инсулинов „неврит" , Полиневропатия след кетоацидоза, Автономна невропатия

II. Асиметрични (фокални и мултифокални) форми на диабетна невропатия- краниалната невропатия; Диабетна лумбосакрална радикулоплексопатия (проксимална диабетна невропатия); Диабетна цервикобрахиална радикулоплексопатия; Диабетна трункусна радикулоневропатия; Компресионна невропатия

Диференциалната диагноза налага да се изключат СГБ, алкохолна, медикаментозна и уремична полиневропатия в случаите на диабетна симетрична дистална сетивно-моторна полиневропатия.

Лечение на диабетната невропатия:

Контрол на хипергликемията без флуктуации към хипо- или хипергликемия е първото условие за съхранението на периферните нерви. *Ограничаване и елиминиране на рисковите фактори* (лечение на хипертонията, контрол на телесното тегло и

дислипопротеинемиите, спиране на тютюнопушенето и др.) и спазване на подходящ хранителен режим.

Периферни вазодилататори и антиагреганти поради микроангиопатията на кръвоносните съдове на самите *периферни нерви и повишеният кръвен вискозитет*

Pentoxifylline – 600 до 800 mg/дневно в продължение на 2 - 3 месеца.

Лечение на невропатната болка при болезнените форми на диабетната дистална селективно сетивна полиневропатия:

Gabapentin – 800 – 900 mg/дн., Pregabalin 300 mg/ дневно или Carbamazepine 200 – 600 mg/дн. Лечението на болезнените форми може да се проведе и с Tramadol 100 – 150 mg/дн., както и с различни обезболяващи кремове (Lidocaine, Capsaicine).

Duloxetine 30-60 mg и други антидепресанти от групата SNRI.

Amitriptyline 50 - 150 mg дневно

2.2.4. Наследствени полиневропатии

Подразделят се на моторно-сетивни (НМСН), моторни (НМН), сетивни (НСН) и сетивни и автономни (НСАН) невропатии.

2.2.4.1. Наследствени моторно-сетивни невропатии (НМСН)

Болест на Charcot-Marie-Tooth (ШМТ)

Определение. Моторна и сетивна невропатия при отсъствие на друго системно нарушение и без установена придобита причина.

Класифицирането отразява хронологията от описанието на синдрома на перонеална мускулна атрофия от J. Charcot, P. Marie и H. Tooth (1886 г.) до клонирането на гените, свързани със структурата и функцията на периферните нерви. Основава се на клинични, ЕМГ, невропатологични и молекулярно-генетични данни. Съвременното класифициране на несиндромните НМСН запазва основното подразделяне според скоростите на провеждане (СП) по периферните нерви (Табл. 2.3.) Подразделят се на демиелинизиращи (ШМТ 1) с ниски СП (≤ 38 m/s по n. medianus) и аксонни (ШМТ 2) с нормални или близки до нормалните СП (> 38 m/s по n. medianus). Отдиференцирана е и трета голяма група ШМТ – с междинни СП. Според начина на унаследяване се наблюдават автозомно-доминантни, автозомно-рецесивни и Х-свързани форми. По-нататъшното подразделяне на ШМТ 1, ШМТ 2 и ШМТ с междинни СП е според установения генетичен дефект. В групата на демиелинизиращите ШМТ тип 1 са отграничени Х-свързаната доминантна ШМТ – конексинопатия и наследствената

невропатия със склонност към парализи при притискане (ННПП). В тази група са и тежките демиелинизиращи невропатии с ранно начало - синдромът на Dejerine-Sottas и конгенитална хипомиелинизация (КХ).

Табл. 2.3. Класификация на НМСН

Клинична форма	**локус**	**мутации/ген**
I. Демиелинизиращи НМСН (ШМТ)		
Автозомно-доминантни демиелинизиращи ШМТ (тип 1)		
ШМТ 1А	17p11.2	1.5 Mb тандем дупликации
ШМТ 1А	17p11.2	PMP22 мутации
ШМТ 1В	1q22-23	MPZ мутации
ШМТ 1С	16p13.1-p12.3	LITAF мутации
ШМТ 1D	10q21.1-22.1	EGR2 мутации
ШМТ 1Е с глухота	17p11.2	PMP22 мутации
ШМТ 1F	8p21	NEFL мутации
ШМТ 1	14q32	FBLN5 мутации
Х-доминантна демиелинизираща ШМТ тип 1		
ШМТ Х	Xq13.1	Cx32 мутации
Наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане (ННПП)		
ННПП	17p11.2	1.5 Mb делеции/дозиране на PMP22
ННПП	17p11.2	PMP22 мутации
ННПП	16q23	KARS мутации
Автозомно-рецесивни демиелинизиращи ШМТ (тип 4)		
ШМТ 4А	8q21.1	GDAP1 мутации
ШМТ 4В1	11q23	MTMR2 мутации
ШМТ 4В2	11p15	SBF2 мутации
ШМТ 4С	5q23	KIAA1985 мутации
ШМТ 4D тип Лом	8q24.3	NDRG1 мутации
ШМТ 4Е (КХ)	10q21	EGR2 мутации
ШМТ 4F	19q13	PRX мутации
ШМТ 4G тип Русе, (НМСНР)	10q23.2	HK1 мутации
ШМТ 4Н	12q12	FGD4 мутации
ШМТ 4J	6q21	FIG4 мутации

ККЛДН синдром	18qter	CTDP1 мутации
ШМТ тип 3 - Dejerine-Sottas синдром (ДСС)		
ДСС	17p11.2	PMP22 мутации
ДСС	1q22-23	MPZ мутации
ДСС	10q21	EGR2 мутации
АР-ДСС	19q13	PRX мутации
АР-ДСС	8q21.1	GDAP1 мутации
Конгенитална хипомиелинизация (КХ)		
КХ	1q22-23	MPZ мутации
КХ	17p11.2	PMP22 мутации
КХ	10q21	EGR2 мутации
II. Аксонални ШМТ		
Автозомно-доминантни аксонални ШМТ (тип 2)		
ШМТ 2A2	1p36.2	MFN2
ШМТ 2A1	1p36	KIF1B
ШМТ 2B	3q13-22	RAB7 мутации
ШМТ 2C	12q23-q24	TRPV4 мутации
ШМТ 2D	7p14	GARS мутации
ШМТ 2E	8p21	NEFL мутации
ШМТ 2F	7q11-q21	HSPB1 мутации
ШМТ 2G	12q12	?
ШМТ 2I	1q22	MPZ мутации
ШМТ 2J	1q22	MPZ мутации
ШМТ 2L	12q24	HSPB8 мутации
ШМТ 2M	19p12	DNM2 мутации
ШМТ 2N	16q22	AARS мутации
Автозомно-рецесивни аксонни ШМТ (тип 2)		
АР- ШМТ 2A	1q21	Lamin A/C мутации
АР- ШМТ 2B	19q13.3	MED25 Мутации
АР- ШМТ с дрезгавост	8q21.1	GDAP1 мутации
АР- ШМТ с пирамидни белези	8q21.3	?

(ШМТ2Н)		
Гигантска аксонална	16q24	Gigaxonin
АР-ШМТ/дистална НМН	7q11-q21	HSPB1
III. ШМТ с междинни скорости на провеждане- доминантни (ДМ) и рецесивни (РМ)		
ДМ- ШМТ А	10q24	?
ДМ- ШМТ В	19p12	DNM2 мутации
ДМ-ШМТ С	1p34	YARS мутации
ДМ-ШМТ D	1q22	MPZ мутация
ШМТ Х	Xq13.1	Cx32 мутации
ШМТ 1F/2E	8p21	NEFL мутации
РМ-ШМТ А	8q21.1	GDAP1 мутации
РМ-ШМТ В	16q23	KARS мутации

Легенда: PMP22 - Peripheral myelin protein 22; Cx32 - Connexin 32; MPZ - Myelin protein zero; LITAF - Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha factor; EGR2 - Early growth response 2; NEFL - Neurofilament protein, light polypeptide; MFN2 - Mitofusin2; KIF1B - kinesin superfamily 1b; RAB7 - Ras-associatd protein RAB7; GARS - Glycyl-tRNA synthetase; HSPB1 - Heat-shock 27-KD protein 1; GDAP1 - Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1; MTMR2 - Myotubularin-related protein 2; SBF2 - Set-binding factor 2; KIAA1985 - SH3-domain and tetratricopeptide repeat domain 2; NDRG1 - Nmyc downstream-regulated gene; PRX – Periaxin; LMNA - Lamin A/C; DNM2 – Dynamin 2; YARS - Tyrosyl-tRNA synthetase.

Епидемиология. Представлява най-честото моногенно наследствено заболяване на нервната система, засягащо 1-4/10 000 индивида. Най-чести са доминантните ШМТ тип 1. В България разпространението на ШМТ варира от 1/10 000 индивида сред общата популация до 3,5/10 000 сред ромите, при които преобладават рецесивните форми.

Етиология. Досега са идентифицирани над 30 гена, различни мутации в които водят до една или друга форма на НМСН. Най-честата мутация, която е причина за 70% от всички случаи на НМСН 1, е дупликацията на PMP22 гена в 17 хромозома. Втори по честота са мутациите, възникващи в конексин 32 гена, локализиран върху Х-хромозомата. Различни мутации в MPZ гена водят до широк клиничен спектър от НМСН. В България са описани клинично и генотипизирани три нови автозомно-

рецесивни наследствени невропатии, специфични за ромския етнос: НМСН тип Лом, НМСН тип Русе и Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия синдром. За първи път при българска и американска фамилии беше описана АД НМСН с междинни СП – ДМ ШМТ С, с мутации в YARS гена.

Патогенезата е сложна с изява на по-лек или по-тежък, демиелинизиращ или аксонен фенотип в зависимост от вида на мутацията. Разнообразието от патогенетични механизми е голямо, като зад всеки от тях стои определен генетичен дефект.

Клиничната картина се характеризира с прогресираща дистална мускулна слабост и атрофия, първоначално засягащи краката и особено перонеалните мускули. Може да бъде налице и по-леко изразена загуба на сетивността и сухожилните рефлекси. Често се наблюдава висок свод на стъпалата (pes cavus).

Демиелинизиращи НМСН (тип 1)

Генетично хетерогенно заболяване, с АД унаследяване, по-рядко Х-доминантно или АР. Тези генетични форми са отделни нозологични единици, причинени от мутации в различни гени. Характеризира се със забавена скорост на провеждане по моторните и сензорните влакна и признаци на демиелинизация на невралната биопсия.

Автозомно-доминантна демиелинизираща НМСН тип 1 се проявява между 5 и 25 годишна възраст. Клиничната картина е идентична с класическия фенотип: дистална слабост с начало в перонеалната мускулатура и евентуално в други дистални мускули на краката и ръцете. Сухожилните рефлекси липсват или са отслабени. Често още в началото на заболяването е налице деформация на стъпалата по типа pes cavus. Понякога се палпират подкожно удебелени периферни нерви. Сетивните нарушения са дискретни и могат да останат неразпознати при рутинното неврологично изследване. Степента на тежест е относително лека и пациентите остават самостоятелно подвижни дори и в късна възраст.

ЕМГ установява ниски моторни и сетивни скорости на провеждане с горна граница от 38 m/s за n. medianus. Биопсията показва белези на де- и ремиелинизация с формиране на “луковици”, състоящи се от концентрични слоеве от израстъци на Швановите клетки.

НМСН 1 подтиповете са клинично неразграничими и се определят единствено от молекулярно-генетичното изследване.

НМСН 1А е най-честият подтип (70-80%). Началото на оплакванията е между 5 и 25 годишна възраст, но може да варира от ранно детство до 4-5 десетилетие. Възможно е и асимптомно протичане, единствено с ЕМГ промени. Фенотипни вариации могат да

бъдат пирамидни белези, глухота, атрофия на n. opticus, пареза на гласните връзки или n. phrenicus. Тремор се наблюдава при около 10% от пациентите, вероятно свързан със засегнати сетивни пътища. При електроневрографията (ЕНГ) удължени дистални латентни времена (ДЛВ) могат да са налице още в първите месеци на раждането, а ниски СП са установени при пациенти под 2 години. *Синдромът на Roussy-Levy* е клиничен вариант на НМСН 1А. Фенотипната експресия при някои PMP22 точкови мутации е с лек до умерено тежък фенотип. При други е с начало в ранна детска възраст и в по-тежка степен, отколкото при 17p11 дупликация. Този фенотип се определя като *синдром на Dejerine-Sottas* (ДСС).

НМСН 1В може да се прояви с по-тежка клинична картина, с наличие освен на дистална и на проксимална слабост и по-ниски СП (5-20 m/s) в сравнение с НМСН 1А. Някои случаи на двете форми са клинично идентични. MPZ генът върху 1q22-23 кодира най-разпространения протеин в периферния миелин. Има роля като адхезивен елемент между миелиновите слоеве, като ги подпомага да формират и поддържат компактност в миелиновите обвивки.

Х-доминантната демиелинизираща НМСНХ - конексинопатия засяга по-често мъжете. Установена е възрастово зависима пенетрантност. Мутациите са в конексин 32 гена.

Клиничният фенотип при мъжете е по-тежък от този при пациентите с НМСН 1А дупликация, но началната възраст е по-късна – във второ десетилетие. Проявите при засегнатите жени варират от липсващи до леко или умерено тежки, което се дължи на наличието на един нормален алел. Клиничните симптоми варират значително. Изследването на СП показва вариации от почти нормални до умерено снижени, най-често в обхвата 30-40 m/s. При мъжете обикновено са по-ниски.

Наследствената невропатия със склонност към парализи при притискане (ННПП) е АД заболяване. Характеризира се с различно локализирани рекурентни парези на периферни нерви или сетивни нарушения без болки, често провокирани от леки травми или компресия. Началото е остро, но може да бъде и хронично прогресиращо. Пациентите се възстановяват за дни или седмици, но често се наблюдават рецидиви, а слабостта може да се задържи и за дълъг период. Някои имат признаци на симетрична дистална невропатия, без остри парези. При 50-80% от пациентите се установява ахилова, а при 15-30% - дифузна хипорефлексия.

ЕНГ показва леко намалени СП, удължени ДЛВ, особено в местата на притискане, променени СНАП дори и при клинично незасегнати нерви и асимптомни

индивиди. Биопсията от периферен нерв показва характерни фокални томакулозни задебеления на миелиновата обвивка.

Автозомно рецесивните демиелинизиращи НМСН (тип 4) са редки, патологично и генетично хетерогенни заболявания. При всяка една от формите се установяват характерни етнически, патоанатомични и клинични черти. Идентифицирани са 7 гена и 1 локус (табл. 2.3.). Клиничният фенотип е по-тежък от този при АД НМСН 1, често се установяват костно-скелетни деформитети.

НМСН 4D – НМСН тип Лом е описана е за първи път при български роми, а по-късно и в редица европейски държави. Дължи се на мутацията С→Т транзиция в екзон 7 и нуклеотидна позиция 564 в NDRG1 гена. Предполага се, че NDRG1 протеинът играе роля в ограничаване на растежа и в клетъчната диференциация, вероятно като сигнален протеин между цитоплазмата и ядрото. Патоанатомично се установява демиелинизираща невропатия с не добре сформирани луковици, които в по-късните стадии дегенерират. Началото е в първо десетилетие с прогресираща дистална слабост в долни крайници. Във второто десетилетие се засягат и ръцете. Налице са и сетивни нарушения и деформация на стъпалата. Характерна черта е сензо-невралната глухота, която обикновено се изявява в трето десетилетие. Моторните скорости на провеждане са силно снижени (средно 12,5 m/s по n. medianus), а СНАП не се получават.

НМСН 4 тип Русе (НМСНР) е описана при български роми, а по-късно - и при роми от Испания, Румъния и Франция. Патоанатомично се установява загуба на големи миелинизирани влакна, изразена регенераторна активност и данни за хипомиелинизация. Началото на заболяването (с дистална мускулна слабост в краката) е между 8 и 16 годишната им възраст, а в горни крайници - между 10 и 43 г., средно 22 г. Заболяването прогресира до тежка генерализирана слабост в долни крайници и тежка дистална в горни крайници до 4 – 5 десетилетие. Наблюдават се изразени сетивни нарушения за всички модалности и изразени деформации на стъпалата. В ЕМГ моторните СП са умерено снижени в горните крайници (31-33 m/s) и липсващи в долните. СНАП не се получават.

Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия (ККЛДН) синдром е наследствено мултисистемно заболяване, засягащо едновременно развиващото се око, периферната и централната нервна система и гонадите. Открито е за първи път сред българските роми, по-късно е установено при роми в цял с*в*ят.Причинява се от мутация в CTDP1 гена, върху 18q хромозома, който кодира кисела фосфатаза на РНК полимераза II, ензима на транскрибцията и е първият “чист”

дефект на полимераза II –медиираната транскрибция при човека. *Клинично* се проявява с двустранна вродена катаракта и микрокорнеа, лицев дизморфизъм и нисък ръст, ментална ретардация, невропатия и хипогонадизъм. Най-характерната проява е невропатията, която е предимно моторна и хипомиелинизираща/демиелинизираща. Засягането на ЦНС се проявява с когнитивни нарушения, засягане на кортикоспиналните пътища и лека хорея, атаксия, установени при около 1/3 от пациентите, както и абнормните невроизобразителни и електроенцефалографски находки. Лицевият дизморфизъм е по-изразен в по-късното детство и е по-демонстративен при мъжете. Лек хипогонадизъм се установява и при двата пола. Стойностите на соматотропния хормон са ниски. *Изследванията* на нервната проводимост показват забавяне на провеждането по двигателните и сетивните влакна в демиелинизиращия диапазон. МРТ на мозъка установява системна мозъчна и гръбначно-мозъчна атрофия и фокални поражения, включително в перивентрикулното бяло мозъчно вещество при част от пациентите.

Диагнозата се поставя въз основа на характерната клинична картина, ЕНГ и невроизобразяващите данни. Може да се верифицира генетично.

Диференциалната диагноза е със синдрома на Marinesco-Sjogren(вродени катаракти, ментална ретардация и хипогонадизъм, миопатията и спастицитет), при мутация в SIL1 гена върху 5q31 хромозома.

HMCH тип 3 – Dejerine-Sottas синдром (ДСС) е генетично хетерогенен синдром. Наличните критерии се основават главно на тежестта на засягане: начало под 2 годишна възраст със забавено моторно развитие; тежък моторен, сетивен и скелетен дефицит с често засягане на проксималните мускули, сензорна атаксия и сколиоза; много ниски СП (под 12 m/s); данни за тежка хипо-демиелинизация при биопсия на периферен нерв с формиране на луковици; възможна хиперпротеинрахия. В последно време терминологично ДСС се използва за тежки HMCH 1 с ранно начало.

Конгениталната хипомиелинизация (КХ) е не добре дефинирано и изключително рядко заболяване, което се прелива в ДСС. Характерни черти са начало преди или при раждането, хипотония, понякога артрогрипоза и тежка слабост, която може да доведе до ранна смърт. СП са много ниски. ***Аксонни HMCH (тип 2).*** Те са генетично хетерогенни и се унаследяват АД и АР (табл. 2.3). Най-честа е HMCH 2A формата с мутации в MFN2 гена. Идентифицирани са и български пациенти с HMCH 2A и HMCH 2D формата. MFN2 протеинът играе роля в осигуряване подвижността и транспорта на митохондриите, които са ключови елементи от функционалното здраве

на невронните аксони, особено в периферните нерви. Начало на заболяването е между 5 и 52 г. възраст, най-често в детството. Налице са дистална мускулна слабост и атрофия, по-изразени в долни крайници, както и сетивни нарушения от дистален тип. Клинично наподобяват НМСН 1 и се характеризират с перонеална мускулна атрофия. Електрофизиологично се характеризира с нормални или леко намалени моторни и сетивни СП, намалени амплитуди на сумарния мускулен акционен потенциал (СМАП) и на сетивния нервен акционен потенциал (СНАП). Моторните СП по n. medianus са над 38 m/s. Иглената ЕМГ установява данни за денервация. НМСН 2 се отдиференцира от дисталната спинална мускулна атрофия (НМН) по наличието на сетивни нарушения или промени в СНАП при ЕНГ изследването.

НМСН с междинни скорости на провеждане

Известни са фамилии, при които СП варират в диапазона25 – 45 m/s, припокриващ този при ШМТ 1 и ШМТ 2, а патоанатомично се установяват смесени демиелинизиращи и аксонни промени. Отдиференцирани са и три специфични АД форми с междинни СП (ДМ ШМТ). Началото на заболяването е от 7 до 59 г. възраст, а СП са в диапазона 25 - 50 m/s. Инвалидизацията не е тежка и пациентите ходят самостоятелно до късна възраст. Определянето на междинен тип НМСН е възможно само, ако се изследват по-голям брой членове на фамилията, отделните пациенти могат да показват аксонен или демиелинизиращ тип на базата на електрофизиологични критерии.

Диагнозата на различните НМСН се основава на данните от клиничните, ЕМГ, невропатологичните и генетичните изследвания. Електроневрографски се диференцират три големи групи НМСН: НМСН 1, НМСН 2 и НМСН с междинни СП. Основни разграничителни критерии са стойностите на скоростите на провеждане по моторните влакна на медианния нерв. Невроофталмологичното, отоневрологичното и изследването на предизвиканите потенциали дават допълнителна клинична информация за прецизирането на клиничния фенотип и определянето на подтипа на НМСН. Клинико-генетичните изследвания уточняват типа на унаследяване и съществуващите генетични рискове във всяка засегната фамилия, а молекулярно-генетичните идентифицират генетичния дефект, отговорен за заболяването. Препоръчва се провеждането на генетична консултация и профилактика в засегнатите семейства чрез методите на пренатална диагностика в първите месеци от бременността – хорионбиопсия, амниоцентеза и молекулярно-генетичен анализ. Пренатална

диагностика при НМСН е възможна за формите с известен ген, но се препоръчва най-вече за по-тежко инвалидизиращите форми, като някои АР НМСН.

Диференциална диагноза се прави с:

- Придобити, негенетични причини за периферна невропатия: възпалителни, автоимунни невропатии като хроничния възпалителен демиелинизиращ полиневрит тип Guillain-Barre и мултифокалната моторна невропатия; етилизъм; vit. B_{12} дефицит; болести на щитовидната жлеза; захарен диабет, СПИН, васкулити, лепра, невролуес, амилоидоза, окултни неоплазми, интоксикация с тежки метали.
- Други форми на наследствени периферни невропатии: наследствени моторни невропатии (НМН, дистална спинална мускулна атрофия), при които липсват клинично и електрофизиологично сетивни нарушения; наследствени сетивни и автономни невропатии (НСАН); наследствена невралгична амиотрофия.
- Наследствени заболявания, при които може да се наблюдава периферна невропатия като част от клиничния фенотип: метахроматична левкодистрофия, адреномиелолевкодистрофия, болест на Pelizaeus-Merzbacher и спиноцеребеларни атаксии с невропатия.

Лечението на всички форми на НМСН е **симптоматично:**

- *Galantamine* по схема, *витамини, периферни вазоактивни* лекарствени продукти;
- *Физикална терапия и неврорехабилитация* – електростимулация на паретичните мускули, електрофореза с Nivalin, масаж и лечебна физкултура;
- *Ортопедично лечение*: ортезни средства или ортопедични корекции при развитие на деформации в ходилата. В детска възраст, преди завършване на костния растеж, се прилагат мекотъканни операции с елонгация на Ахилесовото сухожилие, а в зряла възраст – костни артродези.

2.2.4.2. Наследствени сетивни и автономни невропатии (НСАН)

Определение. Вродени заболявания на периферните сетивни и автономни нервни влакна, които трябва да се отдиференцират от наследствените моторни и сетивни невропатии от една страна и от спино-церебеларните атаксии от друга. При част от НСАН се установяват сетивни нарушения, особено за болковата и температурната чувствителност, придружени от улцерации на ходилата и дланите, деформации и ампутации. При други основният признак е силната болка без изразена отпадна сетивна симптоматика. Типично за най-тежките случаи, обикновено с конгенитално начало, е засягането на ЦНС, водещо до умствена изостаналост и преждевременна смърт. При

пациентите с НСАН се установяват по-висока заболяемост, по-тежко протичане и по-висока смъртност, в сравнение с НМСН.

НСАН тип 1 е автозомно-доминантно, генетично хетерогенно заболяване. Най-често се причинява от мутации в SPTLC1 гена, локализиран върху 9q22 хромозома и свързан със сфинголипидната биосинтеза и погрешно смислени мутации в RAB7 гена, локализиран върху 3q13 гена и кодиращ малък GTP-азен ендозомален протеин. Мутации в RAB7 гена могат да водят и до НМСН 2D. *Клиника.* Началото е през второто или третото десетилетие на живота. Заболяването се проявява с перфориращи язви на ходилата, стрелкащи болки, невропатна артропатия и глухота. Установява се липса на коленните, Ахиловите и плантарните рефлекси, загуба на сетивността за болка, допир и температура в краката. Сетивността в ръцете е запазена, ЦНС не е засегната. Краниалните нерви не са засегнати, с изключение на слуховите. Зениците реагират нормално. Моторните скорости на провеждане са нормални или понижени, както при аксонните невропатии. СНАП са понижени или не се отвеждат.

НСАН тип 2 е автозомно-рецесивно заболяване. Причинява се от мутации в HSN 2 гена, локализиран върху 12p13.33 хромозома, свързан с осъществяването на аксонния транспорт. Започва в ранна детска възраст. Наблюдава се загуба на болковата сетивност, намаляване на усета за допир и температура, сухожилна арефлексия, плантарни и язви на пръстите, фрактури на ходилата, с по-късно развитие на неврогенна акроостеолиза със загуба на пръсти. Някои пациенти развиват и невропатна ставна дегенерация на глезените. Налице е анхидроза, но без постурална хипотония, сфинктерни нарушения и импотентност при мъжете. Липсват СНАП..

НСАН тип 3 (*фамилна дизавтономия, синдром на Riley-Day*) е най-честата АР форма. Заболяването се причинява от мутации в IKBKAP гена, локализиран върху 9q31 хромозома. Разпространено е преобладаващо сред евреи. Честотата на носителство на най-честата мутация в Израел е 18/1000. Диагностицира се непосредствено след раждането. Първите симптоми са сукателна слабост, необясними втрисания и рецидивиращи пневмонии. По-късно се демонстрира с нарушени автономни функции, отслабени сухожилни рефлекси, липса на корнеален рефлекс, липса на фунгиформените папили на езика с нарушен вкус, дефектна или липсваща лакримация, хиперхидроза, циклично повръщане, епизодична хипертония и еритематозни кожни петна. Нарушени са болковият, ставно-мускулният и вибрационният усет. Често е нарушена и координацията. Характерни са т.н. *"дизавтономни кризи*", които се провокират от стрес и се протичат с гадене и повръщане, неспокойство, тахикардия и

хипертония. Показват повишена чувствителност към адренергични и холинергични агенти. При анестезия съществува риск от тежка хипотония и потискане на дихателните функции. Описва се понижение на зрителната острота, бледоватост на папилите и абнормни зрителни предизвикани потенциали. Предразположени са към тревожно-депресивни състояния.

HCAH тип 4 (конгенитална липса на болкова чувствителност с анхидроза; фамилна дизавтономия тип II). Има АР тип на унаследяване или възниква спорадично. Причинява се от мутации в тирозинкиназния рецепторен ген (TRKA), локализиран върху 1q21-22 хромозома. Характеризира се с конгенитално или начало в ранна детска възраст. Протича с рецидивиращи хипертермии, които могат да причинят смърт, понижена болкова чувствителност, анхидроза и умствена изостаналост при някои пациенти. Липсват немиелинизирани влакна в суралния нерв.

HCAH тип 5 е автозомно-рецесивно заболяване. Причинява се от мутации в NGFB гена, локализиран върху 1p13.1 хромозома и кодиращ неврален растежен фактор. Характеризира се с конгенитална липса на чувствителност за болка и температура в четирите крайници, при запазен тактилен и проприоцептивен усет, нормална мускулна сила и сухожилни рефлекси. Налице са и леки автономни нарушения, с хипохидроза, епизодично покачване на телесната температура и кожни петна. Скоростите на провеждане по нервните влакна са нормални. Не се отвеждат соматосензорни предизвикани потенциали. При биопсия се установява селективна пълна липса на малките миелинизирани аферентни влакна и по-малка редукция на броя на немиелинизираните влакна.

2.2.4.3. Наследствени моторни невропатии (НМН). Дистални моторни невропатии

Определение. Клинично и генетично хетерогенна група от заболявания, засягащи периферния двигателен неврон. За тях се отнася и наименованието дистална спинална мускулна атрофия (СМА).

Класификацията се определя от локализацията на мускулната слабост, възрастта при началото на заболяването, начина на унаследяване и идентифицирания генетичен дефект при някои от формите. Клинико-генетичната класификация по A. Harding (2005 г.) включва седем типа (табл. 2). Описани са и допълнителни форми. Молекулярно-генетичните изследвания доказват генетичната хетерогенност на заболяването (табл.2.4.).

Табл.2.4. Дистални НМН по A. Harding

Тип дистална НМН	Унаследяване	Възраст при началото (г.)	Инвалидност (г.)	Продължителност на живота (г.)
Тип I (ювенилна)	АД	2-20 г.	Рядко	Нормална
Тип II (при възрастни)	АД	20-40 г.	Рядко	Нормална
Тип III (лека ювенилна)	АР	2-10 г.	Рядко	Нормална
Тип IV (тежка ювенилна)	АР	4 мес.-20 г.	Около 30	?
Тип V (с предимно засягане на горни крайници)	АД	5-20 г.	Няма	Нормална
Тип VI (тежка инфантилна)	АР	Неонатална	Не вървят	< 1
Тип VII (с парализа на гласните връзки)	АД	10-20 г.	Рядко	Вероятно нормална

Табл. 2.5. Дистални НМН и молекулярна генетика

Тип дистална НМН	Унаследяване	Локус	Ген
НМН 1	АД	-	-
НМН 2	АД	12q24	HSPB8 (HSP22)
НМН 5 с предимно засягане на горни крайници	АД	7p14	GARS
НМН 5B	АД	11q13	BSCL2
НМН 7	АД	2q14	-
Дистална НМН	АД	7q11	HSPB1 (HSP27)
НМН с парализа на гласните връзки 2	АД	2p13	Dynactin 1
НМН тип Jerash	АР	9p21.1-p12	
НМН с пирамидни белези	АД	9q34	Senataxin
НМН	АР	11p	-
Дистална улнарно-медианна	АД	-	-

НМН с предимно засягане на долни крайници	АД	-	-
С диафрагмална слабост и неонатално начало	АР	11q13	IGHMBP2
Дистална СМА 4	АР	11q13	-
Дистална СМА, Х-свързана	Х-свързано	Xq13	-
Дистална СМА с начало в детска възраст	АД АР	- 11q13.2–q13.4	- IGHMBP2

Патогенеза. Мутации в гените, отговорни за възникване на НМН водят до определен ензимен дефицит или абнормна протеинова синтеза и дегенерация на преднороговите мотоневрони. При дисталните НМН тип 5 и тип 5В с мутации в гените GARS и BSCL2 се установява предимно засягане на малките мускули на горни крайници. Доминантни мутации в гените GARS и HSPB1 водят, както до дистални НМН, така и до аксонни форми на наследствени моторно-сетивни невропатии (НМСН), съответно тип 2D и тип 2F (алелни заболявания).

Клинично се характеризират със синдром на перонеална мускулна атрофия. Заболяването има бавно прогресиращ ход. Прогресията е по-бърза при някои от рецесивните форми. Първоначално се засягат екстензорните мускули на палеца на стъпалата, а в последствие – дисталните мускули на долните и горните крайници. Сетивността е запазена. Загубата на сухожилните рефлекси е по-рядка, отколкото при болестта на Charcot-Marie-Tooth. Често се наблюдават деформации на стъпалата. Понякога са налице допълнителни признаци, като засягане на гласните връзки, слабост на диафрагмата или пирамидни белези.

Изследвания. ЕМГ изследване на двигателните влакна на периферните нерви показва нормални скорости на провеждане, въпреки че малките мускули на стъпалата могат да бъдат напълно денервирани. Провеждането по сетивните влакна е нормално. Установява се денервация в дисталните мускули. Серумната креатин фосфокиназа е в норма или е умерено повишена.

Генетичното консултиране се улеснява при пациентите с известен генетичен дефект или при наличие на явно АД унаследяване. При спорадични случаи или при заболяване само при братя и сестри е необходимо изследване на родителите, поради възможно асимптомно протичане на НМН.

Диференциалната диагноза е основно с НМСН тип 1 и тип 2, клиничното им разграничаване често е невъзможно при липса на сетивни нарушения. Електроневрографското изследване при НМСН тип 1 показва, че скоростите на провеждане по двигателните влакна в горните крайници са < 38 m/s и провеждането по сетивните влакна е абнормно. При НМСН тип 2 скоростите на провеждане са в норма или леко забавени и основният разграничителен признак от НМН са абнормните сетивни нервни акционни потенциали. Дисталните миопатии се разграничават от дисталните НМН по наличието на миогенни ЕМГ промени. При дисталните НМН със симптоматика само от долни крайници трябва да се изключи spina bifida occulta със засягане на cauda equina.

Лечението е поддържащо. Препоръчват се физиотерапевтични и рехабилитационни процедури, ортезни средства, а при нужда – хирургична ортопедична корекция на стъпалата.

2.2.4.4. Невропатии при вродени метаболитни заболявания

Невропатиите са част от симптомокомплекса на множество вродени метаболитни заболявания – лизозомни и пероксизомни болести, фамилни амилоидози, порфирия, болест на Fabry, болест на Tangier и митохондриални заболявания. Първично или вторично се засягат Швановите клетки или невроните на периферната нервна система. Морфологичните прояви са разнообразни, но основно се развиват аксонна дегенерация или сегментна демиелинизация/ремиелинизация. При различните заболявания се засягат предилекционно дебело миелинизираните, слабо миелинизираните или немиелинизираните влакна на периферните нерви.

2.2.4.4.1. Невропатии при пероксизомни болести. Адренолевкодистрофия и адреномиелоневропатия. Болест на Refsum

Пероксизомните болести се разделят на две големи категории – с дефекти в биогенезата на пероксизомите и с дефицит на отделни пероксизомни ензими. Към втората група спадат АЛД/адреномиелоневропатията (АМН) и болестта на Refsum. АЛД/АМН е Х-свързано рецесивно заболяване. И двата вида прояви могат да се наблюдават в една и съща фамилия, с различна възраст на начало и степен на изразеност. Клинично при АМН е налице изразена полиневропатия.

Болест на Refsum. Заболяването е АР, дължащо се на вроден дефект на липидния метаболизъм. *Епидемиология.* Заболяването е най-разпространено в Норвегия

и другите Скандинавски държави, Северна Франция, Великобритания и Ирландия. *Етиология.* При всички пациенти е дефектна алфа-оксидацията, чрез която нормално се разгражда фитановата киселина. *Клиничната картина* включва следната тетрада: *пигментна дегенерация на ретината, невропатия, церебеларни признаци и хиперпротеинрахия*. Като непостоянни находки при голям процент от пациентите се откриват сензо-неврална глухота, аносмия, кожни промени, скелетни малформации и сърдечни аномалии. Възрастта на началото може да варира от ранно детство до трета или четвърта декади. Най-ранен симптом е *хемералопия* поради *пигментната ретинопатия*. *Изследвания.* Електроретинографията е от голяма полза за поставяне на диагнозата в ранните етапи от развитието на болестта. Електроневрографски се установява периферно-нервно засягане. Биохимичното изследване показва *излишък на фитанова киселина*.

2.2.4.4. 2. Фамилни амилоидни полиневропатии

Определение. Хетерогенна група от АД заболявания, част от групата на амилоидозите, характеризиращи се с отлагане на фибрилерен протеин в извънклетъчното пространство. Различните видове амилоидози се определят от протеина, формиращ амилоида. Амилоидозата може да бъде системна или локализирана. Най-честите системни форми са: първична леко верижна амилоидоза, вторична или реактивна амилоидоза и ФАП (съставляващи протеини: transthyretin [TTR], apolipoprotein A-I и gelsolin). Съществуват и много локализирани форми на амилоидозата, включително и засягащи ЦНС (напр. болестта на Alzheimer). Амилоидната невропатия, класически наблюдаваща се при ФАП, може да бъде проява и на първичната леко верижна амилоидоза и на свързаната с диализа амилоидоза.

TTR-свързана ФАП

Етиология. Известни са над 70 точкови мутации в TTR гена, отговорни за заболяването. TTR амилоидозата е най-честата причина за наследствена амилоидна невропатия. В България са идентифицирани 15 фамилии с три вида точкови мутации.

Клиника: Сензомоторна невропатия, обикновено с автономно засягане, кардиомиопатия и в по-малка степен – засягане на стъкловидното тяло и бъбреците. Полиневропатията е предимно дистална, сетивна и моторна. Започва в долните крайници, като първоначално превалират симптомите от засягане на тънките влакна с дисоциативно сетивно засягане с водеща хипестезия за болка и температура пред тази за допир. В хода на заболяването могат да се засегнат всички сетивни модалности.

Двигателното засягане обикновено е по-късно. Невропатията може да бъде тежка и инвалидизираща в късните стадии.

Полиневропатията при apolipoprotein A-I амилоидозата е подобна на тази при TTR амилоидозата. При нея често се установяват язви на стомаха и бъбречна недостатъчност. **Gelsolin амилоидозата** започва със засягане на стъкловидното тяло. Впоследствие се развива прогресираща краниална невропатия, която най-често засяга лицевия нерв. Установява се и лека сензорна полиневропатия. Често клинично или ЕМГ се диагностицира карпал-тунел синдром.

Диагнозата се основава на биопсично изследване на материал от rectum, периферен нерв, подкожна мастна тъкан и др. и молекулярно-генетично изследване. Електроневрографски се установява аксонна невропатия.

Диференциалната диагноза е по-трудна в ранните стадии при засягане на малките влакна на периферните нерви: диабет, лепра, СПИН, токсична невропатия и невропатия при васкулит.

Лечение:

- Симптоматично за *невропатната болка* и автономната невропатия.
- *Tafamidis meglumine* 20 mg/kg дневно се прилага при ранен стадий на **TTR-свързана ФАП** при възрастни пациенти с първи стадий на симптоматична полиневропатия за забавяне на перифернонервните увреди.
- Чернодробна трансплантация.

2.2.4.4.3. Порфиринова полиневропатия

Нарушенията на порфириновия метаболизъм са рядка причина за периферна невропатия. Порфириите се разделят на две големи групи: чернодробни и еритропоетични. Само чернодробните се свързват с неврологични прояви. Порфириновата невропатия възниква във връзка с остра или предизвикана чернодробна порфирия при три форми: остра интермитентна порфирия (ОИП), наследствена копропорфирия (НКП) и вариегатна порфирия (ВП). Повечето порфирии се унаследяват по АД тип. *Патогенеза.* Лекарствените продукти, които индуцират чернодробната микрозомална цитохром Р-450 система могат да предизвикат кризи на ОИП.: барбитурати, Chloramphenicol, Diazepam, естрогени, Griseofulvin, Ethanol, Halothane, хидантоини, Imipramine, Ketamine, Methyldopa, орални контрацептиви, сулфонамиди, Theophylline, валпроати и др. Индуциращи причини са и още два

фактора модифициращи хемната синтеза: хормонални промени (влияние на прогестерон, естроген и тестостерон) и глюкозата.

Клиничните прояви и при трите вида порфирии могат да се изразяват в остри кризи на тежки неврологични усложнения, предизвикани от лекарствени продукти или хормонални промени и липса на оплаквания между кризите. При НКП и ВП могат да са налице и кожни промени като фоточувствителност. Неврологичните прояви при ОИП, НКП и ВП са два вида. Първият вид се свързва с физиологични и фармакологични промени, предизвикващи *психични нарушения, гърчове, нарушения на съзнанието и автономни нарушения*. Вторият вид се свързва със *структурна невронна увреда, особено на клетките на периферната нервна система*. Възникват остра коремна коликообразна болка, последвана от психични нарушения и след това от остра невропатия. *Невропатията* при разгърнатата криза се развива 2-3 дни след началото на коремните и психични симптоми. Тя има много прояви наподобяващи синдрома на Guillain-Barre: болка в кръста или в крайниците, двигателните симптоми със слабост, вкл.асиметрична с начало в дисталните и проксимални мускули горните крайници и в краниалните нерви с лицевата слабост и гълтателните нарушения, по-рядко и трункусна слабост и парализа на дихателната мускулатура. Сетивните симптоми се проявяват като сегментни или мигриращи парестезии. Наблюдават се изразени автономни прояви, особено симпатикова хиперреактивност – мидриаза, тахикардия, артериална хипертония, нарушения на уриниране и дефекацията.

Диагноза. ЕНГ и ЕМГ могат да са нормални през първите дни от заболяването. Поради аксонната дегенерация сумарният мускулен акционен потенциал спада в зависимост от степента на мускулната слабост. Забавяне в провеждането или дисперсия могат да се изявят по-късно, във възстановителния период. Поради по-тежкото засягане на проксимални или лицеви мускули дисталното провеждане може да е в норма. Типична денервация се изявява след 5-10 дни. В хроничната фаза се изявяват реинервационни промени.

Всички порфирии предизвикват повишени нива на δ-амино-левулинова киселина в урината по време на криза. При ОИП екскрецията на порфобилиноген надвишава тази на δ-амино-левулинова киселина за разлика от обратното съотношение при НКП и ВП. При симптоматична ОИП порфиринитe в урината са леко повишени, а фекалните порфирини са нормални или леко над нормата. Копропорфиринитe в урината и изпражненията са силно повишени при НКП, а фекалните протопорфирини – при ВП.

Диференциалната диагноза включва синдрома на Guillain-Barre, при който липсват психични прояви и гърчове. Подобни биохимични и клинични прояви могат да се наблюдават при оловна интоксикация и наследствена тирозинемия тип II, отравяне с арсен и талий.

Лечение. Избягват се всички лекарствени продукти, които могат да задълбочат кризата. При леки кризи се прилагат *високи дози глюкоза* – 300-500 g/24 часа. Най-ефективна е терапията с интравенозно приложение на *хем – хематин* за 3-14 дни или *метхемалбуми*н. При гърчове се препоръчва *Gabapentin.* За болковия синдром могат да се прилагат наркотични аналгетици, а за психичните нарушения – Chlorpromazine. Извън кризите се препоръчва избягване на порфирогенни лекарствени продукти и балансирано хранене.

2.3. Плексити и плексопатии

Плекситите представляват увреждане локализирано дистално от задните коренчета на спиналния ганглии. Те се характеризират със симптоми излизащи извън територията на едно коренче или периферен нерв, които зависят от анатомичната локализация на увредата.

Класифицират се на брахиални и лумбо-сакрални плексити.

Етиологията на уврежданията на брахиалния плексус е свързана с травми, вкл. родови, тумори, компресия, лъчетерапия, инжектиране на животински серуми (тетанусов антитоксин) и ваксини (тиф-паратиф, дифтерия-тетанус-коклюш и дребна шарка) и вирусна инфекция. Лумбосакралният плексус се засяга вследствие на родови и други травми, хирургични интервенции в корема и малкия таз, тумори и саркоидоза. Рядко се наблюдават пострадиационна плексопатия и невралгична амиотрофия, идентични на цервикобрахиалните. Рядко се срещат и диабетната и herpes zoster плексопатия.

1. Брахиалните плексити при засягане на *целия плексус* (C_5 – T_1 коренчета) протичат с тотална пареза, сухожилна арефлексия и безчувственост на цялата ръка. Болката произхождаща от брахиалния плексус е най-силна в и около рамото и супраклавикуларната област. Провокира се от определени движения и положения на ръката и е свързана с повишена чувствителност над клавикулата. При засягане на *горния първичен ствол* (C_5 и C_6 коренчета) се получава пареза на Erb-Duchenne със слабост и хипотрофия на mm. biceps, deltoideus, supra et infraspinatus, rhomboideus, supinator longus и brachialis anticus. Нарушава се абдукцията на ръката и флексията на

предмишницата. Потискат се бицепсовия и трицепсов рефлекс. Сетивните нарушения са в зоната инервирана от коренчета C_5 и C_6. При засягане на *долния първичен ствол* (C_7 – T_1 коренчета) се получава пареза на Dejerine-Klumpke. Проявява се със слабост и хипотрофия на малките мускули на китката, сетивни нарушения по вътрешната част на предмишницата и в улнарната част на китката. При засягане на T_1 коренче се добавя и синдром на Horner. При увреда на *латералния ствол* страда n. musculocutaneus и част от n. medianus, при *медиалния* – n.n. ulnaris и medianus, при *задния* – делтоидния мускул, екстензорите на лакътя, китката и пръстите. Налице са и сетивни нарушения в съответните области на ръката.

Посттравматичният плексит се среща най-често. Горният първичен ствол се засяга при трудно раждане. Долният първичен ствол се засяга по-често при раждане с форцепс или падане върху абдуцирана ръка. Вторичните стволове (латерален, медиален и заден) на плексуса се засягат при дислокация на главата на хумеруса и директна аксиларна увреда. При автомобилни злополуки се уврежда целия плексус.

Плексит след лъчетерапия се получава средно 12 месеца след рентгенова терапия в областта на аксилата по повод на карцином на гърдата. Засяга най-често горния първичен ствол. Характеризира се с липса на болка и прогресиращ ход с двустранна, но асиметрична увреда.

Поствакциналният и постсерумен плексит започва остро 3-10 дни след прилагането на серум или ваксина (тетанусов токсин, тиф-паратифна, дифтерия, тетанус и коклюш ваксина) със силна болка в рамото и ръката, последвана след 1-2 дни с общите прояви на серумната болест. След няколко дни се появява мускулна слабост в рамото, като най-често се засяга горният първичен ствол и по-рядко са налице изолирани мононевропатии на n.n. axillaris, suprascapularis, musculocutaneus или thoracicus longus.

Синдрома на торакалния канал се предизвиква от различни анатомични аномалии в латералната цервикална област, които при определени условия предизвикват компресия на брахиалния плексус и субклавийната артерия и вена. Най-честата аномалия е непълното *допълнително шийно ребро, излизащо от C_7* и преминаващо между предния и медиален m. scalenus, под брахиалния плексус и субклавийната артерия, чийто връх е свързан чрез груба фиброзна тъкан с първото ребро. Заболяването се среща 5 пъти по-често при жените в млада и средна възраст. Характерна е комбинацията от циркулаторни нарушения и симптоми на засягане на медиалния долен ствол на брахиалния плексус. *Неврологичните симптоми* се изразяват

в слабост и хипотрофия на хипотенара, mm. interosseus, abductor pollicis и дълбоките флексори на IV и V пръст, а в по-напреднали случаи и флексорите на предмишницата (мускулите инервирани от долния клон на брахиалния плексус и улнарния нерв). Сухожилните рефлекси обикновено са запазени. Налице са болка и изтръпване в улнарната част на предмишницата и китката, понякога придружено от сетивни нарушения, които могат да се провокират от натиск над клавикулата или дърпане на ръката. При всички форми на синдрома, болката в задната половина на торакса, пекторалната област и ръката е водещо оплакване. При наличие на неврологични, рядко се проявяват съдовите симптоми. При компресия на *субклавийната вена* се появява оток на крайника, променя се цвета на кожата. След натоварване на крайника се подуват вените и може да възникне тромбоза на вените (синдром на Paget – Schroetter). При компресия на *субклавийната артерия* се появява исхемия на крайника, феномен на Raynaud, чупливи нокти, улцерации на върховете на пръстите, гангрена на пръстите и ретроградна емболизация.

Диференциалната диагноза при брахиален плексит: Отхвърлят синдромите на карпалния, кубиталния и улнарния канал, пареза на радиалния нерв и шийна радикулопатия вследствие на цервикоартрит или дискова болест.*Брахиалната невралгична амиотрофия* трябвада се отдиференцира от постваксиналния и постсерумен плексит.*Плекситът след лъчетерапия* е необходимо да се отдиференцира от туморна инфилтрация, която засяга по-често долния ствол и се придружава от болка и синдром на Horner. *Тендинитът, субакромиалният или субделтоиден бурсит* и увреждането на сухожилията на мускулите обграждащи раменната става са чести в средната или късна възраст. Могат да започнат спонтанно или след необичайно силно натоварване на ръката. Те са често усложнение на обездвижването на ръката, включително и при плегия. Болката в рамото е силна и ирадиира към шията, ръката и китката, но липсват сетивни, двигателни и рефлексни симптоми от увреждане на коренчетата или плексусите. *Синдромът рамо-ръка* също може да се получи при обездвижване на крайника и освен с болки в рамото и ръката се проявява с вазомоторни промени и артропатия на ставите на ръката. След време може да се получи остеопороза и атрофия на кожата и подкожните тъкани – атрофия на Sudeck. *Медиалният и латерален епикондилит* (тенисов лакът) и тендосинувитите се проявяват с болка при определени движения на ръката и при натиск в засегнатата област. *Миофасциалният болков синдром* се среща често и обхваща големите мускули на шията и раменния пояс, както и темпоралните мускули. При опипване в мускулите се намират болезнени

възелчета, които тригерират болката.

Изследвания. Рентгенографско изследване на шийният гръбнак за търсене на допълнително ребро, но на рентгенографиите не се вижда наличието на фиброзна тъкан, която предизвиква най-сериозната компресия. ЕМГ изследването показва засегнатите периферни нерви, обикновено n. medianus и n. ulnaris. Изследването на F вълната, соматосензорните евокирани потенциали и плетизмографията също има диагностична стойност.

2. Лумбосакрални плексити. **П**ри засягане на **горния (лумбален) ствол на плексуса (L_2 – L_4)** протичат с двигателни нарушения, свързани със слабост на флексията и аддукцията на бедрото и екстензията на подбедрицата, а сетивните са локализирани в предно-медиалната част на бедрото и подбедрицата. Потиска се коленният рефлекс. При засягане на **долния (сакрален) ствол (L_5 – S_1)** двигателните нарушения обхващат задната част на бедрото, подбедрицата и стъпалото, с нарушена екстензия и абдукция на бедрото, флексия на подбедрицата, флексия и дорзална флексия на стъпалото. Потиска се Ахиловият рефлекс. Сетивните нарушения обхващат областите инервирани от S_1 и S_2 коренче в задната част на бедрото, преднолатералната и задна част на подбедрицата и дорзолатералната и плантарна повърхност на стъпалото.

***Лечението* на плекситите** се провежда с Galantamine i.m. по схема, витамини от групата В (B_1-30 mg, B_6-0,1 g, B_{12}-1000 μg дн. мускулно) и физиотерапия. При синдрома на торакалния канал се препоръчва консервативно лечение с миорелаксанти, аналгетици, физикална терапия и упражнения за заздравяване на раменния пояс. При липса на ефект и изразени невроваскуларни симптоми, се прилага оперативно лечение, с изрязване на фиброзната тъкан и допълнителното ребро.

3. Болки в шията, гърба, кръста и крайниците

Тези заболявания са наричани с различни имена: дископатия, радикулит, лумбаго, ишиас и други.

Епидемиологията показва, че това са най-често срещаните синдроми в неврологичната практика. Поне 80% от хората са имали болки в тези области през някакъв период от живота си.

Етиологията на болковият синдром може да се дължи на заболяване на апофизеалните стави, лигаментите, мускулите или междупрешленните дискове и да засегне гръбначно-мозъчните коренчета и периферни нерви.

Спондилартрозата е форма на широко разпространеното прогресиращо дегенеративно заболяване на опорно-двигателния апарат наречено *остеоартроза*. Засяга различни структури на гръбначния стълб – кости, стави, лигаменти, мускули, прешлени и междупрешленни дискове и води до стеснение на спиналния канал. Причините за дегенерация на структурите на гръбначния стълб са възрастта, генетичната предиспозиция, малки травми и повишеното телесно тегло. По-малко значение имат вродените малформации на гръбначния стълб. С процеса на стареене и като резултат на малки травми в началото на 30 години от живота на човека в интервертебралните дискове и лигаменти настъпват дегенеративни промени. Стеснява се латералния рецесус, а по-късно и спиналния канал. Остеопорозата намалява размера на прешлените, което допълнително стеснява спиналния канал. *Стенозата на спиналния канал* довежда до притискане на невралното съдържание на спиналния канал от различни анатомични структури. В някои случаи (20%) дегенеративните промени могат да бъдат последвани от ***херниране на диска***. Това най-често се случва между 30 и 40 годишна възраст при флексионна увреда внезапно или без травматичен епизод поради дегенерацията на nucleus pulposus, annulus fibrosus и задния надлъжен лигамент с умерена рецидивираща болка в гърба. Движения като навеждане или кихане, могат да предизвикат пролабиране на nucleus pulposus, който избутва отслабения annulus fibrosus назад. В шийната област може да настъпи остро след минимална или по-сериозна травма. При частично разкъсване на annulus fibrosus и nucleus pulposus може да протрузира през фисурите, а. при пълно разкъсване на задната част на annulus се получава екструзия на по-голяма част от ядрото. Ако и ligamentum longitudinalis posterior се разкъса nucleus излиза напълно и остава като свободен фрагмент във вертебралния канал, с възможност за мигриране на фрагментите. Херниирането може да настъпи напред, към тялото на прешлена с формирането на телца на Schmorl. Тези три типа дисково херниране са свързани с различна степен на увреждане на гръбначно-мозъчните коренчета от твърдите фрагменти на annulus и nucleus. Обикновено само фрагменти от ядрото протрузират през фисури на annulus, странично в ляво или дясно (по-рядко централно) и притискат едно или повече коренчета. *Най-често латералната дискова херния засяга лумбалната област*, защото там задният лигамент е по-слаб латерално, отколкото в централната си част. *Херниирането на един диск може да засегне няколко коренчета, със съответната клинична картина*. Възможно е *засягането на няколко коренчета да се дължи на херниране на два или три диска.* Протрузиралото ядро се резорбира в известна степен и намалява по размери,

но по-често остава и предизвиква хронично дразнене на коренчетата с последваща артроза и формиране на остеофити.

Клиничната картина на заболяванията на гръбнака протича с комбинация от различно изразени болков, вертебрален и коренчев синдром.

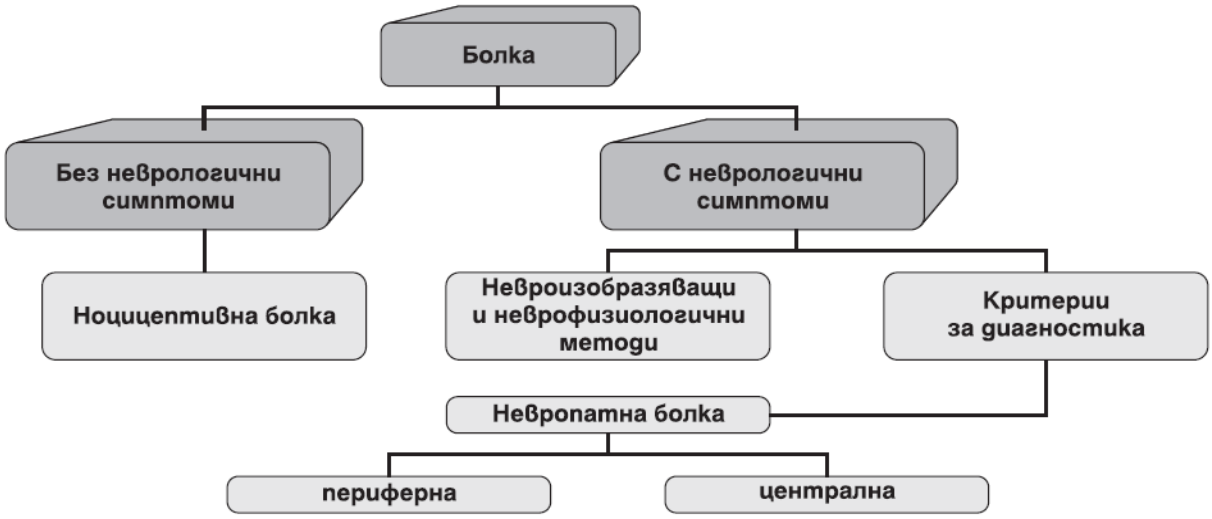
Болковият синдром се дължи на четири типа болка: локална, отразена, радикулерна и болка от мускулния спазъм. *Локалната болка* се дължи на патологичен процес увреждащ структурите, съдържащи ноцицептивни окончания от спиналните нерви – периостеума, капсулата на апофизеалните стави, фасциите, лигаментите, мускулите и annulus fibrosus. Тя е постоянна и пареща, умерено силна, но може да се усилва временно. Усеща предимно около засегнатата област. Перкусията на засегнатата област засилва болката. *Отразената болка* може да бъде от гръбнака към вътрешните органи или обратно. Болката е дифузна, дълбока и пареща, но на моменти може да се проектира в по-малка и повърхностна област. Болката от долната част на гръбнака се отразява към бедрата или глутеалната област. Когато болката се отразява от вътрешен орган, тя не се повлиява от движение. *Радикулерната* или коренчева болка се дължи на компресия, дразнене или разтягане на нервните коренчета. Тя има характера на *невропатна болка*, спонтанна, остра и силна, като прерязване с нож, с дистална ирадиация от гръбнака към крайника в съответния дерматом. Типична е ишиадиковата ирадиация на болката в заднолатералния участък на бедрото, задната част на подбедрицата и стъпалото, при засягане на L_5 или S_1 нервно коренче. Наслагва се върху тъпата отразена болка. Засилва се при кашляне, кихане и разтягане или притискане на коренчето. Използват се различни прийоми за предизвикване на болката. Тест на Neri, на Lasegue и др. Засягането на феморалния нерв (L_2, L_3, L_4) се изследва чрез тестът на Wasserman. Установяват се болки в точките на Valleux по хода на ишиадиковия нерв в глутеалната област, глутеалната сгъвка, средата на задната част на бедрото, задколянната ямка, върху caput fibulae и в областта на вътрешния малеол и в паравертебралните точки на Valleux на 3 cm встрани от proc. spinosi, на нивото на всеки прешлен (симптом на бутончето). *Болката от мускулния спазъм* е тъпа, понякога усилваща се пристъпно, нарушава нормалната поза и придружава локалната болка. Протективният спазъм на паравертебралните мускули предпазва увредените области от движение. Мускулите са болезнени при натиск, особено на нивото на засегнатия прешлен и определени движения (навеждането на тялото напред, встрани и назад) засилват болката. Четирите вида болка често могат да се проявят едновременно.

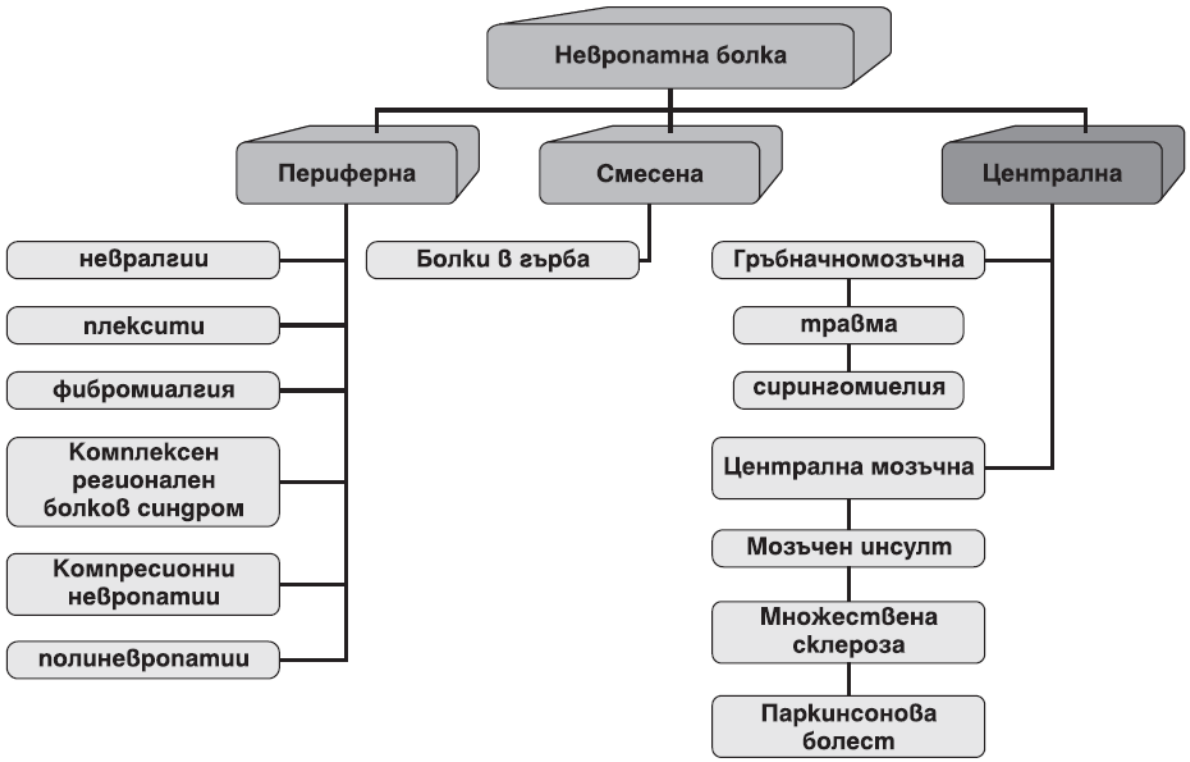
Клиничното изследване има за цел да отдиференцира различните възможни

причини за болки в гърба (коренчева компресия, спинален тумор, инфекция, мускулно-лигаментозни болки), както и възможността болката да произхожда от раменната или тазобедрената става. (Табл.3.1., 3.2., 3.3., Фиг. 3.1.,). За разграничаване на болки предизвикани от заболяване на сакроилиачната става се използва теста на Patrick, при който едновременната флексия, абдукция, външна ротация и екстензия на бедрото предизвиква болка..

Вертебралният синдром се проявява със стегнатост, ограничения на движенията и деформации на гръбнака, с промяна на позата и походката.

Коренчевият синдром при лезия на задното коренче се проявява с парестезии и хипестезия в съответния дерматом. При засягане на предното коренче се добавят отслабване на сухожилните рефлекси, мускулна хипотония, слабост, атрофия и понякога фасцикулации.





Фиг.3.1 Видове болка и диагностика при вертеброгенни коренчеви болкови синдроми

Табл. 3.1. Фактори, усилващи или облекчаващи болките в гърба

Усилващи	Облекчаващи	Заболяване
Кашлица, кихане, напъване	Лежане на твърдо	Дисков пролапс
Седене напред	Изправяне	Спинален тумор
Изправяне, ходене	Седене	Спондилолистеза
Продължително ходене, кашляне и лежане по очи	Почивка	Спинална стеноза
Обръщане в леглото	Липсват	Анкилозиращ спондилит Дисков пролапс
Движение във всички посоки	Покой	Тумор, фрактура
Покой	Движение	Възпал ителните артропатии

Табл.а 3.2. Вид и характер на болката в гърба

Вид на болката	Заболяване
пулсираща	възпаление
дълбока, въртяща	тумор, болест на Paget
постоянна, повърхностна	мускулно разтягане
остра, пробождаща	компресия на нервно коренче

Табл.3.3. Неврологичен преглед при болки в гърба

Преглед	Находка
Оглед на гърба	Сколиоза, кифоза, кожни промени
Походка и обръщане	Промени в походката
Възможност за събличане	Подвижност
Обем на движение на гръбнака	Нарушения във флексия, екстензия, ротация и странично навеждане
Дължина на крака	Разлика в двата крака
Палпация на пулс	Съдова оклузия
Палпация в областта на болката	Болка, мускулен спазъм
Растежни симптоми	Засилване на болката
Прийоми засилващи болката от тазобедрената и сакроилиачната става	Засягане на тазобедрената или сакроилиачната става
Изследване на рефлекси и мускулна сила	Неврологичен дефицит
Повърхностна сетивност	Неврологичен дефицит

1. Протрузията на цервикален диск в долните шийни сегменти е една от честите причини за болка в шията, рамото и ръката. Най-често се засяга C_7 (в 70%), по-рядко C_6 (20%) и най-рядко C_5 и C_8 (общо 10%).

При ***латерална дискова протрузия*** C_5-C_6 се засяга C_6 коренче с болка в горният ръб на m. trapezius и върха на рамото, ирадииращa към предно-горната част на мишницата, радиалната област на предмишницата и палеца. В същите области са налице парестезии и сетивни нарушения. При палпация областта над ръба на лопатката, супраклавикуларната и бицепсовата област са чувствителни. Бицепсовият и стилорадиален рефлекси са отслабени или липсващи, при запазен или усилен трицепсов. Може да има мускулна слабост при флексия на предмишницата.

При протрузия *C_6-C_7 се засяга C_7 коренче* с болка в областта на края на рамото, пекторалната област и медиалната аксила, задностраничната част на мишницата, лакътя, дорзалната част на предмишницата, показалеца и средния или всички пръсти. Палпаторната чувствителност е най-силно изразена в медиално задния аспект на рамото, срещу processi spinosi на T_3 и T_4, супраклавикуларната и трицепсовата област. Парестезиите и сетивните нарушения са най-силно изразени във II и III пръст или върховете на всички пръсти. Трицепсовият рефлекс е отслабен или липсващ, при запазен бицепсов и стилорадиален. Мускулна слабост е свързана с екстензията на предмишницата и на китката и стискането в юмрук.

При *протрузия на C_7-T_1 се притиска C_8 коренче* с болка по медиалната страна на предмишницата и сетивни нарушения в областта на n. cutaneus medialis в

предмишницата и n. ulnaris в китката. Слабостта обхваща мускулите инервирани от улнарния нерв и имитира улнарна пареза.

При всички случаи са налице ограничена подвижност в шийната област и засилване на болката при движение на шията, особено при хиперекстензия и флексия, кашляне и кихане.

Цервикалната дискова протрузия разположена медианно може да доведе до притискане и пълно прекъсване на гръбначния мозък или при парацентрална протрузия до прекъсване на част от гръбначния мозък. В тези случаи се развиват *синдромите на пълно или непълно прекъсване на гръбначния мозък*. Установяват се парестезии и нарушена сетивност в двете ръце и спастична парапареза в долните крайници. Поради това, че в тези случаи не е налице болка, синдрома може да имитира амиотрофична латерална склероза или комбинирана системна атрофия.

2. Протрузията на лумбални дискове. *Напълно разгърнатия синдром се изразява в комбинация от болков, вертебрален и коренчев синдром.* Болката се усеща дълбоко в глутеалната област, латерално и под сакроилиачната става и има ишиасна ирадиация. При силно изразена болка, болният не може да стане от леглото и избягва и най-малките движения, кашлянето и кихането засилват болката. Болката и изтръпването могат да се провокират чрез описаните клинични прийоми. Болката в кръста (т.н. лумбаго) може да не се придружава от болка в крака или често болката в кръста изчезва, а остават болка, сетивни и двигателни нарушения в крака. Заболяването от самото начало може да протече само с болки в крака („ишиас”).

Вертебралният синдром е изразен, позата е нарушена (ишиасна сколиоза) с накланяне на тялото напред и странично (страната зависи от отношението на диска към коренчето). Аналгетичната поза е свързана и с рефлексната контракция на параспиналните мускули, която може да се види и палпира. Особено болезнено е качването и слизане по стълби.

Коренчевото увреждане протича с комбинация от симптоми, изразени в парестезии, отслабени сухожилни рефлекси и мускулна слабост. Парестезиите се локализират в стъпалото или крака. По-рядко се установява хипер, хипо или анестезия в съответния дерматом. Налице са отслабване или загуба на коленния (L_4) или Ахилов (S_1) рефлекс, мускулна хипотония (при палпиране на мускулите на хълбока и подбедрицата) и по-рядко мускулна слабост. При голяма централна протрузия симптомите са двустранни и могат да се добавят сфинктерни нарушения, синдром на cauda equina и повишен белтък в ликвора.

При *дисков пролапс L_5-S_1 се засяга S_1 коренче*, със спонтанна и палпаторна болка в средната глутеална област (около сакроилиачната става), задната част на бедрото и подбедрицата към петата и IV и V пръст на стъпалото. Парестезиите и сетивните нарушения са предимно в долната част на крака и последните два пръста на стъпалото, липсва Ахилов рефлекс. Мускулната слабост обхваща плантарните флексори на пръстите и стъпалото (затруднено е ходенето на пръсти), абдукторите на пръстите и флексорите на подбедрицата.

При *дисков пролапс L_4-L_5 се засяга L_5* коренче със спонтанна и предизвикана болка в областта на латералната глутеална област до главата на бедрената кост, заднолатералната част на бедрото, латералната част на подбедрицата към външния малеол, дорзалната повърхност на стъпалото и I, II и понякога III пръст. Парестезиите се усещат във всички тези области или само в дисталните. Слабостта обхваща дорзалните флексори на I пръст и стъпалото (затруднено ходене на пети). Ахиловият рефлекс е запазен, намален или липсващ, докато коленният рефлекс е винаги запазен.

При по-*медиално разположена дискова протрузия на ниво L_4-L_5 могат да се засегнат не само L_5, но и сакралните (S_1, S_2, S_3) коренчета*. По-латерално разположена протрузия може да засегне по-горно коренче. Синдромите не винаги са напълно разгърнати.

По-рядката *увреда на L_3 (L_2-L_3 пролапс) и на L_4 (L_3-L_4 пролапс)* коренче предизвиква болка и сетивни нарушения в предната част на бедрото и коляното и предномедиалната част на подбедрицата (L_4). Коленният рефлекс е отслабен или липсващ. При увреда на L_3 се получава слабост на mm. quadriceps и iliopsoas, а при L_4 – на m. tibialis anterior. Увредата на L_1 (болки в сгъвката на бедрото) и L_2 (болки в латералната част на бедрото) е значително по рядка.

При *централна дискова протрузия* може да възникне остро синдромът на cauda equina. Протича със силна радикулерна болка с двустранна ишиадикова ирадиация, парестезии, сетивни нарушения от множество коренчета, непълна парапареза със загуба двустранно на Ахиловите сухожилните рефлекси и тазоворезервоарни нарушения.

3. Торакалната протрузия на интервертебрален диск се среща значително по-рядко – само при 0,5% от болните с дискова болест. Най-често се засягат последните четири гръдни прешлена. Честа причина е травмата, особено падане от високо на крака. Протича с болка, разпространяващ се по хода на съответния интервертебрален нерв *(междуребрена невралгия*), към гръдния кош или корема. Може да симулира болка идваща от вътрешните органи. При палпация се намира паравертебрална болка и

мускулен спазъм. При централна дискова херния могат да се получат парестезии и загуба на повърхностната и дълбока сетивност под нивото на увреда и параплегия.

Диференциалната диагноза на болките в гърба се прави в две посоки. На първо място трябва да се отдиференцират ***неврологичните от не-неврологичните причини***. На второ място трябва да се ***отдиференцират различните неврологични причини***. Важно е установяването на коренчево засягане и отпадна неврологична симптоматика. По този начин се оформят *три основни групи пациенти: с неспецифична болка в кръста, със засягане на нервни коренчета и пациенти с данни за сериозна спинална патология (тумор, фрактура, възпалително заболяване, инфекция).*

Вродените аномалии са чести в лумбалната област и въпреки че рядко са източник на болка, създават предпоставка за дискогенни или спондилозни усложнения, нарушавайки биомеханиката, подреждането на прешлените и размера на спиналния канал. Една от честите аномалии е не затваряне на ламините на един или няколко прешлена или на сакрума (***spina bifida***), често придружавано от малформация и ***асиметрия на интервертебралните стави или дизрафизъм***. По-малко значение имат ***сакрализацията на L_5*** **(**фиксиране на прешлена към сакрума) или лумбализацията на S_1 (прешлена изглежда като шести лумбален). *Спондилолизата* представлява генетична аномалия, изразена в костен дефект в междуартикуларната част на прешлена. При по-честата двустранна форма при млади хора, тялото, крачетата и горните ставни повърхности на прешлена се придвижват в предна посока и възниква спондилолистеза. В началото заболяването може да протече безсимптомно, но по-късно възникват болки в кръста (L_5, по-рядко L_4). Ако възникне спондилоптоза се получават и коренчеви симптоми: парестезии, сетивни и рефлексни нарушения и мускулна слабост. Спондилолистеза (обикновено на L_4) може да възникне и без спондилолиза, при жени на средна и напреднала възраст, вследствие на дегенерация на ставните повърхности.

Травматичните увреждания са честа причина за болки в кръста и шията. Необходимо е да се изяснят детайлите (сила и посока) на шийните травми. Фрактурите на прешлени са в резултат на флексионни увреждания при автомобилни злополуки или падане от високо. Най-честа причина за шийни травми е камшичният удар при катастрофи, различни спортни, индустриални и битови травми. Флексионните травми компресират телата на прешлените и дисковете и разтягат апофизеалните ставни капсули и шийните мускули. Екстензионните травми компресират апофизеалните стави и разтягат annulus fibrosus, предния надлъжен лигамент и крайните пластинки на прешлените. Екстензионните травми по-често водят до хронична болка.

Фрактура може да се получи и при минимална травма, ако е налице миелом, метастатичен карцином, остеопороза, остеомалация, хиперпаратиреоидизъм или хипертиреоидизъм причинили увреда на прешлена.

Острата идиопатична болка в кръста **наречена "лумбаго",** "лумбалгия" или „секване", е най-честата причина за болки в кръста, която не е придружена от неврологична симптоматика и от ишалгична болка и няма данни за структурни костни аномалии в кръстната област. Тя е свързана с вдигане на тежести в неудобно положение, внезапно движение или падане. Болката е силна, нарушена е позата поради спазъм на сакроспиналните мускули. Възможно е да се дължи на минимални дискови пролапси, разтягане на паравертебралните мускули, лигаменти и фасции или разкъсване на annulus fibrosus.

Хроничната идиопатична болка в кръста най-често се дължи на неправилно лечение на острата идиопатична болка в кръста, неправилна работна поза, слаба мускулатура, хронично претоварване на кръста и много други не изяснени фактори. Свързана е с дегенеративни промени в спиналните мускули и лигаменти. Хронифицирането на заболяването довежда до развитие на дегенеративни промени в интервертебралните стави и дегенерация на прешлените. Болката обикновено е и всяка физическа активност засилва оплакванията. При прегледа се намира умерена палпаторна болезненост и повишен тонус на паравертебралните мускули, без отпадна неврологична симптоматика. Прийомите за засилване на болката са отрицателни и подвижността в кръста е запазена. При повтарящи се движения в кръста свързани с хиперфлексия и екстензия болката и тонусът на паравертебралните мускули се засилват.

Мускулно-скелетната болка в шийната област е еквивалент на идиопатичната болка в кръста и е с неясна етиология. Обикновено настъпва остро, след ставане от сън или при внезапно движение на главата. Болката е силна, затруднява се движението на главата, поради която тя е в принудително положение. Освен болка и изразен спазъм на шийните мускули не се установяват отпадни неврологични симптоми. Оплакванията изчезват спонтанно след 7-10 дни, но в някои случаи болката може да хронифицира.

Миофасциалната болка е един от най-противоречивите миогенни синдроми. Често се развива при хора със заседнал начин на живот. С термина се означават болка или автономни феномени, предизвикани от миофасциални тригерни точки с последваща мускулна дисфункция. Болката винаги е свързана с тригерни точки,

наричани още мускулен ревматизъм, ревматична миалгия, фибромиалгия, миогелоза, интерстициален миофиброзит, миофасцит, фиброзит и други. Установени са при 54% от здравите жени и 45% от мъжете без оплаквания. Развиват се във всяка възраст, с предилекция към средната,, с предпочитание към жените. Веригата от събития започва с *периферна сензитизация* (на ниво ноцицептори) и завършва с вторично активиране на *централните механизми на сензитизация* в клетките в задния рог на гръбначния мозък. Централната сензитизация води до генерализирана алодиния при натиск и температура. Нарушава се функцията на дифузния болков инхибиторен контрол (ДНИК) и мозъчната модулация на ноцицепцията. Заболяването става хронично и се засягат съседни мускули, в които също възникват тригерни точки. Тригерните точки са по-чести в постуралните мускули на шията, раменния и тазовия пояс. Най-често се засягат горната част на m. trapezius, mm. scaleni, m. sternocleidomastoideus, m. levator scapulae и m. quadriceps lumborum. Те са честа причина за хронични болки в шията, гърба и кръста. Болките са локални и са свързани с повишен тонус на болезнения мускул.

Началото на болката е остро, свързано с мускулно пренапрежение или постепенно, свързано с хронично мускулно натоварване. Болката е постоянна, тъпа, по-рядко стрелкаща. Може да бъде в покой и при движение. Развиват се защитни рефлексни механизми, ограничаващи разтягането на мускула, движенията и волевата контракция. Това води до *мускулна болка, спазъм, слабост без атрофия и дисфункция*. Волевата контракция и скъсяването на мускула предизвиква болка. Активността на миофасциалните тригерни точки продължава дълго след премахване на влияещия фактор. Миофасциалните болкови синдроми включват и други локални болкови нарушения като тензионен тип главоболие, идиопатична болка в кръста или в шията и синдром на темпоромандибуларната става.

Спондилартрозата може да причини рецидивираща болка в кръста, без симптоми на коренчево засягане. Засягат се по-възрастни пациенти (около 60 годишна възраст). Болката се изостря от вдигане на тежести, навеждане, необичайна физическа активност или травма. Тя е дифузна, умерена и постоянна, без ремисии, придружена от стегнатост и ограничена подвижност на гръбнака, особено екстензията. Често има и болезненост в областта на сакроилиачната става. Не се установяват отпадни неврологични симптоми. Не съществува добра корелация между рентгенографските остеофитни промени, стесняване на междудисковото пространство, сублуксация на ставите и неврологичната симптоматика.

Спиналната стеноза вследствие на спондилоза и стеноза на латералния

рецесус, хипертрофия на апофизеалните ставни повърхности и арахноидит може да причини притискане на лумбалните коренчета. Стеснение на диаметъра под 10 mm е сигурно патологично. Спондилозата най-често е в областта на горната ставна повърхност на L_5 и стеснява латералния рецесус в горния край на крачето на прешлена, ***притискайки L_5 и по-рядко S_1 коренче. Типично е засягането на повече от едно коренче***. Остеоартритните и спондилозни промени при болни с по-тесен спинален канал, могат да доведат до ***компресия на коренчета на cauda equina*** между задната повърхност на тялото на прешлена и ligamentum flavum постеролатерално. Заболяването е най-често се среща около 70 годишна възраст с болка в единия или двата крака при ставане и ходене, облекчаваща се при лежане и различни сетивни, рефлексни и двигателни коренчеви нарушения. Към болката от радикулерния синдром може да се добави и такава от ставните капсули. Клиничната картина на спондилозната каудална радикулопатия е тази на claudicatio intermittens и се демонстрира с болки, изтръпване и слабост на краката при ходене (особено по надолнище), отзвучаващи при почивка. Тя представлява лумбален еквивалент на спондилозната цервикална миелопатия.

Спондилозата в шийната област предизвиква болка ирадииращa в задната част на главата, раменете и ръцете, едностранно или двустранно. При коренчева компресия са налице парестезии, сетивни нарушения, слабост и атрофия, както и промяна в сухожилните рефлекси на горните крайници. При спондилоза в спиналния канал може да се притисне гръбначния мозък с последваща спастична пареза, атаксия и загуба на вибрационната и дълбока сетивност в долните крайници. В други случаи компресията на спиналните артерии може да предизвика исхемична миелопатия. Често възникват диференциално диагностични затруднения между спондилоза с коренчева или гръбначномозъчна компресия и амиотрофична латерална склероза, сирингомиелия или тумор, при които е налице и шиен остеоартрит, особено на нива C_5-C_6 и C_6-C_7, където обикновено дисковите пространства са стеснени при възрастни хора.

Шийната спондилозна миелопатия се проявява клинично с намалена мускулна сила, но не пълна пареза в долните крайници. Поради тази причина пациентите са подвижни, въпреки че походката се затруднява повече от спастично повишения мускулен тонус в долните крайници. Сухожилните рефлекси в долните крайници са повишени, налице са патологични рефлекси и тазово-резервоарни нарушения. Сетивните нарушения (повърхностна, вибрационна и дълбока сетивност) в долни крайници с ниво, което започва няколко сегмента под нивото на увредата, се

наблюдават често, но не са силно изразени. Болките в шийната област не са изразени и не се засилват при кихане и кашляне. В някои случаи се наблюдават и коренчеви симптоми в горните крайници изразени с мускулни фасцикулации, слабост и хипотрофии, по-често в дисталните мускулни групи. Заболяването прогресира много бавно, в продължение на 10-15 години.

Ревматоидният артрит, засягащ шийните апофизеални и атлантоаксиалната става трябва да се има в предвид в диференциалната диагноза. Налице е болка, разпространяваща се към задната част на главата, мускулен спазъм и ограничени движения на шията. За разлика от анкилозиращия спондилит, ревматоидния артрит обикновено засяга и други стави.

Анкилозиращият спондилит започва от лумбалната област и дълго време може да бъде погрешно диагностициран като дискова болест. Важно е, че в началото на заболяването сутрешната скованост на гръбнака преобладава пред болката. Синдромът на Reiter също може да предизвика подобни симптоми.

Болестта на Scheuermann се развива в юношеска възраст, представлява епифизеално заболяване на прешлените и довежда до болки в кръста при натоварване.

Метастатичните тумори в шийната област се срещат по-рядко, отколкото в другите области на гръбнака. Предизвикват болезнена компресия на коренчетата с квадриплегия, чийто вид зависи от нивото на увреда. Характерен е белодробният карцином на Pancoast, който засяга T_1 и T_2 спиналните нерви. Проявява се със синдрома на Horner, изтръпване по вътрешната част на ръката и китката, слабост на всички мускули на китката и m. triceps, болки в горния край на скапулата и ръката. Често неврологичните симптоми се проявяват преди тумора да се диагностицира рентгенографски.

Заболяванията на някои вътрешните *органи* може да предизвикат болка, която се разпространява към гръбнака. Болката от малкия таз (урологични и гинекологични заболявания) се разпространява към сакралната област, от долната част на корема (червата) – към L_2 до L_4 прешлен и от горната част на корема (стомаха, панкреаса и ретроперитонеалното пространство) – към долните торакални и първите лумбални прешлени.

Хронична постурална болка в кръста има при астенични или пълни хора в средна възраст със слаба мускулатура и неправилна поза. Болката е дифузна, в средната или долна част на кръста, подобрява се от почивка и се засилва при определена поза.

Психогенно обусловени болки в кръста могат да се развият при соматоформено

разстройство, депресия, тревожност и хипохондрия. За да се приеме подобна причина, трябва да се изключат всички възможни органични причини. От друга страна болка, предизвикана от органични причини може да хронифицира поради психогенни фактори. Диагностично значение има повлияването на болката от антидепресанти.

Изследвания. *Невроизобразяващите изследвания* са абсолютно необходими при наличие на неврологични симптоми. *Рентгенографските изследвания* в предно-задна и странична проекция с центраж в съответната засегната област са задължителни. При съмнение за гръбначно-мозъчен тумор или неповлияващ се болков синдром, трябва да се направи *МРТ* с или без контраст или лумбална пункция с изследване на ликвора и последваща миелография, самостоятелно или комбинирана с КТ. Установените чрез невроизобразяващите методи дегенеративни промени в гръбнака се развиват при повечето пациенти след 30 годишна възраст и могат да нямат никаква връзка с оплакванията.

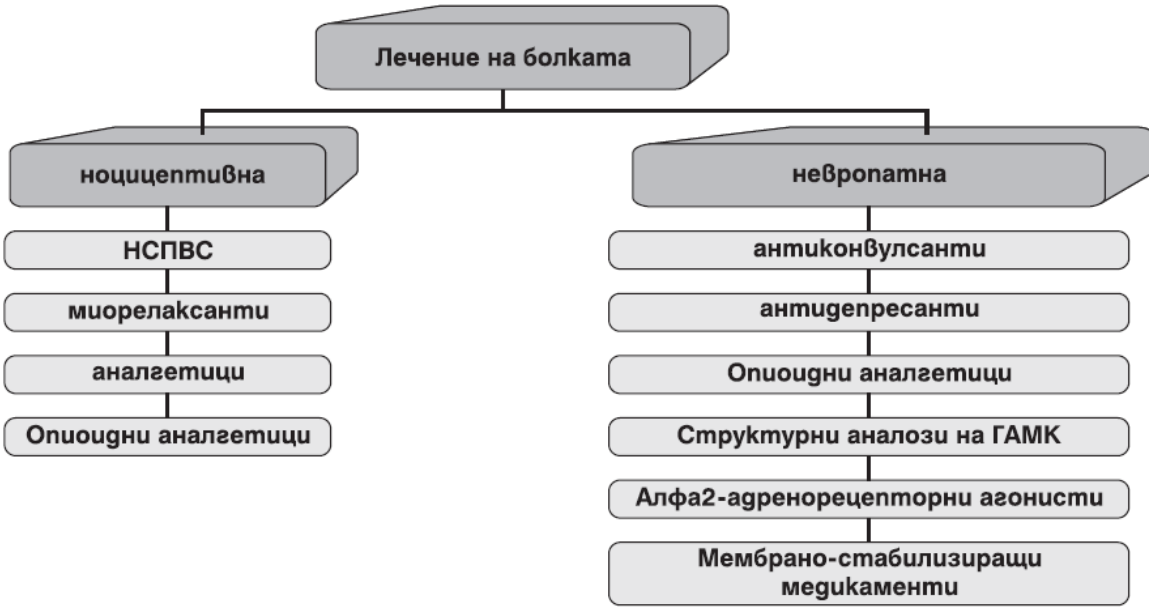
Електромиографското изследване на мускулната активност и на F-вълната дава възможност за точно определяне на засегнатото коренче. Изследването на Н-рефлекса е информативно само при увреда на S_1 коренче, а скоростта на провеждане по сетивните и двигателни влакна може да даде данни за последвала аксонна дегенерация в периферният нерв при по-тежка коренчева увреда.

Лабораторните изследвания според случая включват: кръвна картина, СУЕ, серумни протеини и електрофореза, електролити, урея, алкална и кисела фосфатаза, специфичен простатен антиген, ревматоиден фактор, HLA-B27 антиген, хламидни антитела, туберкулинов тест, аглутинационен тест за Brucella и други.

Лечение и профилактика. Препоръчва се режим на легло в удобна поза за кратък период (от 3 до 5 дни), след това корсет, стабилизиращ гръбначният сегмент, избягване на физическите натоварвания, редукция на теглото, упражнения за заздравяване на коремните и гръбни мускули, избягване на резки движения, спане на твърдо легло, седене в удобен стол с облегалка. При шийна болка се препоръчва носене на шийна яка.

Лекарствената терапия включва лечение с антиедемни средства и лечение на ноцицептивната и невропатна болка и е индивидуализирано.

Представен е алгоритъм за лечение на вертеброгенни некоренчеви и коренчеви болкови синдроми (Фиг.3.2):



Фиг.3.2. Алгоритъм за лечение на вертеброгенни некоренчеви и коренчеви болкови синдроми

Лечение на ноцицептивната болка:

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):

При пациенти без гастро-интестинални нарушения:

- **Първи избор- неселективни НСПВС**

Ketoprofen- 200-300 mg

Naproxen 500- 1250mg

Piroxicam 10-20 mg

Ibuprofen 1200-2400 mg

Tenoxicam 10-20 mg

Diclofenac 75-150 mg

Indomethacin 75-200 mg

- **Втори избор: специфични и селективни НСПВС**

Rofecoxib - 25-50 mg

Celecoxib - 200 400 mg

Aceclofenac- 200 mg

Parecoxib - 20 mg

Meloxicam 7.5-15 mg

Nimesulide 100-200 mg

- **Трети избор: локални средства**

При пациенти с гастроинтестинални нарушения:

- **Първи избор: специфични и селективни НСПВС**

Rofecoxib - 25-50 mg

Celecoxib - 200 400 mg

Aceclofenac- 200 mg

Parecoxib - 20 mg

Meloxicam 7.5-15 mg

Nimesulide 100-200 mg

- **Втори избор- неселективни НСПВС**

Ketoprofen- 200-300 mg

Naproxen 500- 1250mg

Piroxicam 10-20 mg

Ibuprofen 1200-2400 mg

Tenoxicam 10-20 mg

Diclofenac 75-150 mg

Indomethacin 75-200 mg

Миорелаксанти при лечение на ноцицептивната болка, предизвикана от мускулен спазъм

Tizanidine- 2-24 mg

Baclofen – 50-60 mg

Аналгетици-

Paracetamol 1000 mg

Tramadol hydrochloride 50-400 mg

Или комбинация Paracetamol и Tramadol hydrochloride

Опиоидни аналгетици

Лечение на невропатната болка

Лечението на невропатната болка е симптомно ориентирано. *Алодинията* се повлиява от lidocain, lamotrigine, gabapentin, amitriptyline, oxycodone, oxycodone-комбинации. *Стрелкащите болки* от carbamazepine, gabapentin, phenytoin, valproate, lamotrigine. *Парещите болки* от amitriptyline и gabapentin, *парестезиите и дизестезиите*-от phenytoin. Лекарствените продукти повлияват различните патофизиологични механизми на болката и не може да се очаква един и същи лекарствен продукт да бъде ефективен при всички пациенти.

Невропатната болка се повлиява от няколко групи лекарствени продукти: антидепресанти, антиконвулсанти, мембранни стабилизатори, NMDA антагонисти, адренергични агонисти, $ГАМК_в$ агонисти. Опиоидните лекарствени продукти се прилагат при внимателен подбор на пациентите и в оптимални дози. Колкото по-рано се започне лечението, толкова по- добър ефект се постига.

Лечението започва *с монотерапия с ниска доза и титриране до постигане на оптимален ефект при липса на странични реакции*. Ако няма ефект от първия избран лекарствен продукт за 1 месец, той се преустановява и се прилага друг. При липса на ефект се избира лекарствена комбинация с цел бързо и ефективно повлияване и

използване на синергичното действие на някои лекарствени продукти - напр. комбинации от антидепресанти и антиконвулсанти или опиоид с бързо действие като oxycodone, oxycodone- комбинации с по- бавно-действащ лекарствен продукт, напр. gabapentin; Не се комбиниран антидепресанти с моноаминергичен ефект с tramadol поради риск от серотонинови реакции. Антиконвулсантите с различен механизъм на действие – блокиращи натриевите канали (carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine) или модулиращи калциевите волтажно зависими канали (gabapentin, pregabalin) имат ефект върху невропатната болка.

Лечението на невропатната болка включва:

- **Първи избор**: *Gabapentin 900-1800 mg и Pregabalin* 300-600 mg.
- **Втори избор**: *Антидепресанти-трициклични* и със *селективно инхибиране на обратния захват на серотонина и норадреналина*:

- *Трициклични антидепресанти-Amitriptyline 12.5-75 mg/дневно-* ефективен, но със странични реакции
- *Антидепресанти със селективно инхибиране на обратния захват на серотонина и норадреналина*, ефективни, с по-малко странични реакции:
    - *Venlafaxine 75-150 mg-* ефективен при фибромиалгии
    - *Mirtazapine 30-60 mg*
    - *Duloxetine (30 – 60 mg дневно)*

- *Baclofen* **(**структурен аналог на ГАМК)- до 60 mg/дневно- бърз ефект
- Локално приложение на стероидни и нестероидни противовъзпалителни средства

- ***Миорелаксанти***

- *Tizanidine - 2 – 32 mg*
- *Baclofen 50-100 mg*

При *коренчева компресия* *и/или отпадна неврологична симптоматика* се прилагат *противооточни средства- кортикостероидни (Methylprednisolone 40-60 mg дн.) за период от 5 до 7 дни или Mannitol 10% - 500 ml* дневно интравенозно на бавна капка или средства за лечение на ноцицептивната болка - нестероидни (indomethacin в дневна доза до 75 mg, ibuprofen 400 mg, ketoprofen 300 mg, tenoxicam 20 mg, meloxicam 15 mg и др.)

При силна болка се дават **аналгетици и миорелаксанти** *(tizanidine 12 mg, baclofen 50 mg***)**. При дискова протрузия не се препоръчват миорелаксанти, защото мускулният спазъм стабилизира съответният гръбначен сегмент.

Идиопатичната болка в кръста преминава и без лечение, повлиява се бързо от *нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти*, локално прилагане на анестетици или топлина (препоръчва се лед през първите дни) и рядко хронифицира.

При *отпадна сетивна и двигателна симптоматика* могат да се приложат *холинергични лекарствени продукти* (*Galantamine* по възходящо-низходяща схема в продължение на 30 – 90 дни).

При хронифициране на болката и при данни за засягане на нервни коренчета (радикулерна болка, ишиас) трябва да се приложи ***лечение за невропатна болка***. Освен *SNRI антидепресанти (amitriptyline 25 mg дневно, duloxetine 30-60 mg дневно venlafaxine 75-150 mg, mirtazapine 30-60 mg) и антиконвулсанти (gabapentin, pregabalin), могат да се приложат интрамускулни локални блокади***.** Прилагането на физикална терапия в острия стадий е по-малко ефективно, отколкото при хроничния и трябва да се избягва при дисков пролапс, защото намалява защитния мускулен спазъм.

Хирургична интервенция: При неповлияване може да се пристъпи към ламинектомия с ексцизия на диска или на спондилозните образувания, артродеза или фораминотомия. Спешна хирургична интервенция се предприема при остро настъпил дисков пролапс с тежък двигателен дефицит и сфинктерни разстройства.

Прогноза. Заболяването има тенденция към спонтанна ремисия след няколко седмици. След хирургичната интервенция е възможно да настъпи повторна руптура или хронична болка вследствие на арахноидити и радикулопатии, непълна ексцизия на диска или пролабиране на диск на друго ниво.

4. Остри вирусни и бактериални инфекции на ЦНС- менингити и енцефалити

4.1. Остри бактериални менингити, менингоенцефалити и миелити

Класификация

I**. Бактериални менингити**

1. Първични бактериални менингити – туберкулозен, менингококов;
2. Вторичните бактериални гнойни менингити могат да се разделят на две големи групи:

- Според причинителя: стрептококов, стафилококов, пневмококов, ентерококов, гонококов и др.
- Според източника на първичната инфекция: отогенни, риногенни, тонзилогенни, синугенни, стоматогенни, инфектирани рани по лицето и главата, както и по-редки, вторично-хематогенни менингити от топично отдалечени възпалителни огнища – бактериален ендокардит, холецистит, остеомиелит, фурункулоза и др.

II. Спирохетни менингити – при луес, невроборелиоза и лептоспироза.

III. Бактериални енцефалити

4.1.1. Бактериални гнойни менингити

Определение. Група заболявания, предизвикани от различни бактериални агенти и притежаващи сходни клинични и патоморфологични промени.

Етиология.Най-честите причинители са: менигококи, пневмококи, стрептококи, стафилококи, Haemophilus influenzae, ентеробактерии (E. colli, Proteus, Klebsiella, Salmonella), Pseudomonas aeruginosa, различни видове гъбични инфекции и други, понякога неуточнени инфекциозни агенти. Гнойните менингити са първични (менингококови) и вторични. В отделните възрастови групи относителният дял на инфекциозния причинител е различен. При новородените преобладават ентеробактериите, от 2 до 5 годишна възраст 30% от менингитите се причиняват от менигококи, около 15% - от пневмококи, 2-4% - от стрептококи, 1-2% - от Грам отрицателни бактерии и под 1% - от стафилококи. От 5 г. до 50 г. възраст менингококите заемат над 35%, пневмококите 30-35%, H. influenzae – около 10%, Грам отрицателните чревни бактерии - 6%, стафилококите - 5%. Над 50 годишна възраст само 5-6% от гнойните менингити се дължат на менингококова инфекция, докато относителната честота на пневмококите нараства до 56,5%. По-редки причинители могат да бъдат Nocardia, Brucella и Actinomyces.

Клинична картина. Общата клинична характеристика на гнойните менингити включва: остро начало с висок фебрилитет, втрисане, повръщане и главоболие; Бързо се развива изразен синдром на менингорадикулерно дразнене - хиперестезия, вратна стегнатост, положителни симптоми на Kernig, на Brudzinski; при кърмачета -

бомбирана фонтанела, симптом на Lessage. Сухожилните рефлекси в началото са оживени, установяват се патологични рефлекси (Hoffmann, Tromner, от групата на Babinski и на Rossolimo). При повечето от болните са налице огнищни неврологични симптоми, често – лезия на краниални нерви (III, VI, VII, VIII). Още в първите часове (по-рядко на 2-3 ден) се развива остър мозъчен оток с изразена цефалгия, повръщане без гадене, мигрираща непостоянна огнищна неврологична симптоматика, анизокория, количествени и качествени промени в съзнанието, епилептични гърчове, дихателни и сърдечно-съдови нарушения. Възможни са кожни обриви- хеморагично-некротични (при менингококова инфекция) и макулопапулозни, петехиални, булозно-хеморагични (при стафилококовия менингит).

Менингококов епидемичен гноен менингит

Етиология. Причинява се от менингокок – Neisseria meningitides, Грам-отрицателен диплокок. Инкубационният период е от няколко часа до 2-3 седмици.

Епидемиология. Заболяването показва есенно-зимно-пролетна сезонност. Контагиозният индекс на менингокока е малък (около 1%). Повечето заразени не боледуват, но остават заразоносители.

Клинична картина. Децата боледуват по-често. Началото е остро, понякога мълниеносно с висок фебрилитет до 40-41^0 С, много силно главоболие, повръщане, астено-адинамия, за няколко часа се развива изразен менингеален синдром. Възможни са генерализирани епилептични припадъци. Съзнанието е помрачено от самото начало на заболяването като бързото развитие на кома е лош прогностичен белег. При около 30% от болните се развива петехиален или папулозен обрив. Може да се повяват симптоми на конюнктивит, артрит, ендокардит и орхиепидидимит. Протичането на менингококовия менингит е свръх остро, остро, подостро и хронично.

Изследвания: ПКК с изразена левкоцитоза и ускорена СУЕ. Ликвор - гноен, с жълтеникаво-сивкав цвят, с полиморфноядрена плеоцитоза до 15-20.10^9/l, белтъкът до 3-6 g/l. Захарта и хлоридите са понижени Екстра- и интрацелуларно се откриват диплококи.

Мълниеносна (фудроянтна) форма. Инфекциозен шок. Протича със симптоми от две огнища - церебрално и надбъбречно. Болните умират за няколко часа, преди да се е манифестирал напълно менингеалният синдром. При *церебралния тип* се развива много бързо кома. Леталният изход настъпва след няколко часа, без да се установи менингеална и ликворна находка. *Надбъбречният тип (синдром на Waterhous-*

Friedericksen) е с некроза на надбъбрека, причинена от менингококовата инфекция. Налице са хипертермия, изразена артериална хипотония, филиформен пулс с тежък колапс, петехиално-пурпурни обриви по кожата, тежки биохимични промени в кръвта. Понякога се развива дисеминирана интравазална коагулопатия (DIC синдром).

Хроничният базален менингококов менингит се развива при деца на 2-3 годишна възраст. Протича с остро начало, висок фебрилитет, опистотонус и ранно развитие на хидроцефалия.

Хронично-вълнообразно протичане. Редуват се периоди на влошаване и подобрение, без да настъпва оздравяване, при тенденция за прогресиращо влошаване. Настъпват кахексия, хидроцефалия и деменция. Ликворът е жълт и лесно се желира (синдром на Nonne-Froin). За няколко месеца настъпва летален изход.

Диагнозата се поставя по клиничните данни за остро начало, висок фебрилитет, тежък менингеален синдром и кожни обриви и ликворния синдром. В натривка от прясно взет ликвор диплококът е разположен интра- и екстрацелуларно.

Диференциалната диагноза с вторичните гнойни менингити, туберкулозния и вирусните менингити.

Лечение.

Лекарствен продукт на избор е *Penicillin G* от 10 до 40 милиона UI/24 h i.m., разпределен на 6-8 приема или 3-4 милиона UI i.v. – 4–6 пъти дневно или по 300-500 000 UI/kg/24 h.; *Benzylpenicillin* i.v. 20 до 40 мил. Е дн. 4 до 6 – кратни апликации за 7 – 10 дни (500 000 – 800 000 E/kg при деца)

Ceftriaxone 2-3 g дн. на 12 часови интервали (80 – 100 mg/kg при деца)

Cefotaxime 6 до 8 g дн.(200 mg/kg за 24 часа при деца)

Chloramphenicol i.v.3 – 4 g дн. през 12 часови интервал (100 mg/kg при деца)

Симптоматично лечение:

Mannitol 1g/kg i.v., и рехидратация с глюкозни, водно-електролитни и хранителни разтвори.

Имуномодулираща терапия с Immunovenin 1-3 ml/kg/24 h, повтаряща се неколкократно през 2-3 дни.

антипиретици, аналгетици,

антиеметици

витамини от група В и С,

антиконвулсанти, ноотропни и други лекарствени продукти

При нужда - кардиотоници и периферни аналептици.

Общите грижи за болния

Прогноза. При рано поставена диагноза и своевременно започната адекватна терапия, може да настъпи пълно оздравяване. При фудроянтната форма, особено с надбъбречен тип на протичане, смъртността е висока.

Вторични бактериални менингити

Представляват усложнение на пиогенни процеси с различна органна локализация: глава, лице, устна кухина, хематогенни разсейки от холецистити, остеомиелити, бронхектазии, ендокардити, абсцеси, флегмони и др.

Етиология. Причинители на вторичните бактериални менингити са стрептококи, стафилококи, пневмококи, ентерококи, понякога гонококи, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae и др. Значителен е процентът на етиологично неуточнените менингити.

Патогенеза. Пиогенните бактерии достигат до менингите по хематогенен и/или лимфогенен път, по съседство, чрез директна инокулация, ятрогенно при операции или при ликворно изследване, при пробив на абсцес в ликворните пространства.

Клинична картина. Общо соматичните възпалителни прояви се характеризират с висок фебрилитет до 41-42^0 C, хиперхидроза, астено-адинамия, колебания в пулсовата честота, спадане на артериалното налягане (до колапс). Почти едновременно с това се развива ясно изразен менингеален синдром, кожна хиперестезия, фото- и фонофобия. Интракраниалната хипертензия е проявена с главоболие, гадене и повръщане. Възможни са корови прояви (двустранни пирамидни белези, епилептични припадъци), лезии на краниални нерви, количествени и качествени промени в съзнанието (до инфекциозни делири или кома). Подробната анамнеза и щателният соматичен преглед почти винаги разкриват наличие на инфекциозното възпалително огнище, от което е възникнал менингитът. Ликворното изследване е решаващо за потвърждаване на гнойния характер на менингита и за бактериологичното установяване на етиологията му. В ликвора се открива изразена полинуклеарна плеоцитоза (до 1-5.10^9/l, т.е. 1000-5000 в 1 ml) и хиперпротеинрахия до 20,0 – 30,0 g/l.

Диагноза и диференциална диагноза. Извършват се на базата на данните от анамнезата, епидемиологичната ситуация, подробния соматичен и неврологичен статус, началото, клиничните изяви и еволюцията на менингита. Решаващо за етиологичната диагноза е пълноценното, вкл. бактериологично ликворно изследване.

Пневмококов менингит. Протича по-тежко от менингококовия менингит, като смъртността достига до 50%. Причинява се от пневмококи I и II тип, а при новородени - от V серотип. Започва след синуит, отит, бронхопневмония или инфектиране на открита травма на главата. Бързо се развиват менингеален синдром, мозъчен оток, огнищни неврологични прояви и епилептични гърчове, кома. След оздравяване често се установяват остатъчни неврологични симптоми – глухота и лезии на краниални нерви, арахноидити и хидроцефалия.

Стафилококовият менингит се среща предимно в кърмаческа и детска възраст. Обичайно е усложнение на стафилококови ангини, кожни инфекции, абсцеси, сепсис и др. Често се съпровожда от хеморагично-булозни обриви по крайниците, възникват и абсцедирания в мозъчната кора. Леталитетът е висок, а около 50% от оздравелите са с остатъчна неврологична симптоматика.

Стрептококов менингит. Източник на инфекцията са хронични отити, мастоидити, тонзилити и др. Най-често се развива в неонаталния период и при кърмачета, като твърде лесно се достига до сепсис с токсоинфекциозен шок. Леталитетът достига до 25%.

Ентерококовият менингит се развива предимно при новородени и през първите 6 месеца след раждането. Протичат с лек субфебрилитет, отказ от храна и течности, преколапсите и колапсните състояния. Кожната хиперестезия е силно изразена, рано настъпва хидроцефалия с бомбиране на фонтанелите. Леталитетът достига до 70%, оздравяването е с остатъчна симптоматика.

Pseudomonas aeruginosa менингит. Развива се у деца, лекувани продължително време или с високи дози имуносупресори, както и при деца с вроден или придобит имунен дефицит.

Haemophilus influenzae менингитът се причинява от бацилът на Pfeiffer. Среща се при кърмачета, малки деца и в старческа възраст. Най-често е усложнение на отити и ринофарингити. Протича без особености в симптоматиката.

<u>Антибактериална терапия (Табл.4.1., 4.2)</u>

- ***менингококов гноен менингит***

– *Benzylpenicillin i.v.* 20 до 40 мил. Е дн. 4 до 6 – кратни апликации за 7 – 10 дни (500 000 – 800 000 E/kg при деца)
– *Ceftriaxone*2-3 g дн. на 12 часови интервали (80 – 100 mg/kg при деца)
– *Cefotaxime*6 до 8 g дн.(200 mg/kg за 24 часа при деца)

– *Chloramphenicol* i.v.3 – 4 g дн. през 12 часови интервал (100 mg/kg при деца)

- ***пневмококов гноен менингит***

– *Penicillin и ampicillin* в горепосочените дози
– *Cefotaxime* 200 mg/kg
– *Ceftriaxone* 100 – 150 mg/kg
– *Vancomycin* 50 – 60 mg/kg за 24 часа на четири приема

- ***стафилококов гноен менингит***

– *Vancomycin* 60 mg/kg
– *Teicoplanin 1*0 mg/kg

- ***гноен менингит от Haemophilus influenzae***

– *Ceftriaxone* 4 g дн.(100 – 150 mg/kg за деца)
– *Cefuroxime* 6 - 8 g дн.(200 mg/kg за деца)
– *Cefotaxime*8 – 12 g дн.(200 mg/kg за деца)

- ***менингити, причинени от по-редки патогени – Listeria monocytogenes***

– комбинацията *ampicillin и penicillin*
– *Meropenem* - монотерапия

Симптоматично лечение:

– *Dexamethasone* – 4 x 10 mg i.v. за 4 дни преди или по време на прилагане на първата доза антибиотик. 0,15 mg/kg 4 кратно за 24 часа в продължение на 2-4 дни
– при деца с туберкулозен менингит - 0,1 mg/kg на 2 приема за 24 ч.
– *Mannitol* 1-1,5 g/kg фракционирано 4-6 инфузии/ден
– *Furosemid* 1-2 amp. i.v.
– *глицерол орален* 60% разтвор
– *Нискомолекулярни хепарини* –Nadroparine 0,3-0,6 ml s.c.
– *Diazepam, валпроева киселина, phenobarbital, oxcarbazepin*е и др.
– *Антипиретици*

Табл. 4.1. Фармакокинетика на антибиотичните средства

I група	С добра кръвно-ликворна проходимост с или без наличие на възпалени менинги: chloramphenicol, rifampicin, цефалоспорини – трета генерация, сулфонамиди.
II група	С добра кръвно-ликворна проходимост, при наличие на възпалителен процес на менингите: amikacin, gentamicin, penicillin, ampicillin, vancomycin.
III група	Минимална ликворна проходимост при наличие на възпалителен процес на менингите: streptomycin, erythromycin, ketoconazole.
IV група	Липсваща кръвно-ликворна проходимост независимо от възпалителен процес на менингите: lincomycin, clindamycin, антимикотични полиенови антибиотици(amphotericin B).

Табл.4.2. Терапия на бактериалните менингити

Антибиотик	**Доза при възрастен**
Ampicillin	12 g/дн., на 4 часа
Cefepime	6 g/дн., на 8 часа
Cefotaxime	12 g/дн., на 4 часа
Ceftriaxone	4 g/дн., на 12 часа
Ceftazidime	6 g/дн., на 8 часа
Gentamicin	7,5 mg/kg/дн., на 8 часа
Meropenem	3 g/дн., на 8 часа
Metronidazole	1500–2000 mg/дн., на 6 часа
Nafcillin	9–12 g/дн., на 4 часа
Penicillin G	20–24 милиона U/дн., на 4 часа
Vancomycin	2 g/дн., на 12 часа
Продължителност на лечението на менингитите причинени от: • S. pneumoniae, H. Influenzae, стрептококи група B – 10-14 дни. • N. Meningitides– 5-7 дни. • L. Monocytogenes и Enterobactericae – 3-4 седмици. • Пациентите със съмнение за менингококов менингит се лекуват с Rifampin 2x600 mg за 2 дни след приключване на i.v. терапия	

Табл. 4.3.Диференциална диагноза между менингитите.

	ТУБЕРКУЛОЗЕН	ГНОЕН	ВИРУСНЕН
Минала анамнеза	Предшестваща ТВС	Гнойна инфекция (фурункул, отит, синуит)	Не
Епидемиологична анамнеза	Контакт с ТВС	Контакт с менингококов менингит	Контакт с болен с вирусна инфекция
Продромален период	Да	Не	Не
T^{o}	До 38° 5С	Висок фебрилитет, септичен характер	Остро повишение, двугърба T^{o} крива
Кръвна картина	До умерена левкоцитоза	Висока левкоцитоза	Не
КН увреди	Да	Рядко	Не
Ликворна плеоцитоза	Лимфоцитна- до 500.10^{6} /l	Сегменти- 1000-5000.10^{6} /l	Лимфоцитна- до $400\text{-}500.10^{6}$ /l
Ликворен белтък	0,8-4,0 g/l	До 10,0-30,0g/l	0,5-4,0 g/l
Ликворна глюкоза	под 2,8 mmol /l	под 2,8 mmol /л	Нормална
Ликворни хлориди	под 115 mmol/l	под 115 mmol/l	Нормални
Вид	Мътен, фибринова мрежа	Гноен	Нормален

3.1.2. Бактериални енцефалити

Етиология. Най-често се предизвикват от Mycoplasma pneumoniae, Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila, Rochalimaea hensele и др.

***Mycoplasma pneumoniae* енцефалитите** възникват при 1-5% от пациентите с микоплазмена инфекция (пневмонии и трахеобронхити). В някои случаи се предполага участие на автоимунни механизми.

Клинично започва с тежко продромално главоболие. Могат да се развият различни симптоми от страна на ствола, главния, малкия или гръбначния мозък. В повечето случаи възстановяването е пълно, без остатъчни симптоми.

Изследването на ликвора установява повишен протеин и малко количество мононуклеарни клетки и полиморфонуклеарни левкоцити. В серума и ликвора се установяват повишени титри на антитела.

Лечението се провежда с антибиотици от групите на erythromycin и tetracycline.

***Listeria monocytogenes* менингоенцефалитите** възникват при имуносупресирани пациенти. Енцефалитът е със стволова локализация (ромбенцефалит) с няколкодневно главоболие, повишена температура, гадене и повръщане, асиметрична пареза на краниални нерви, малкомозъчни нарушения, хеми- или квадри- парези и сетивни нарушения. Могат да настъпят дихателни нарушения.

Изследването на ликвора и КТ не показват промени. При МРТ се установяват промени в паренхима на ствола.

Лечението се провежда с ampicillin 1 g i.v. на 4 часа, в комбинация с tobramycin 5 mg/kg i.v. дн., разделен на 3 приема.

При имунокомпрометирани болни изходът обикновено е фатален, в останалите случаи настъпва пълно оздравяване.

***Legionella pneumophila* енцефалитите** възникват след инфекция с едноименния бактерии при инхалация на заразени аерозоли или прах от климатици, вода или почва. Типично предизвиква Легионерска болест с пневмонии, възпаление на горните дихателни пътища и гастроинтестинални симптоми.

Клинично протичат с главоболие, фебрилитет, сомнолентност или делир и белодробни симптоми. Възможен е тремор, нистагъм, малкомозъчна атаксия, пареза на външните очни мускули, погледна пареза и дизартрия, по-дифузен енцефаломиелит или трансверзален миелит.

Изследването на ликвор и КТ са нормални. Диагнозата се поставя чрез изследване на антитела към бактерия.

Лечението се провежда с erythromycin 0,5-1,0 mg i.v. на всеки 6 ч. за 3 седмици. Могат да се използват и аналозите azithromycin и ciprofloxacin.

Възстановяването обикновено е пълно.

Енцефалитът при болестта на котешкото одраскване се причинява от Rochalimaea hensele. Предизвиква се при одраскване, рядко ухапване от заразени котки.

Клинично започва с едностранна аденопатия на аксиларните и цервикални лимфни възли. Температурата се повишава, появяват се епилептични припадъци, които могат да прогресират до status epilepticus.

Диагнозата се поставя чрез PCR изследване на лимфни възли.

Лечението се провежда с erythromycin, chloramphenicol или doxycycline.

Възстановяването е пълно.

Менингоенцефалитът при бруцелоза протича с папиледема, повишено интракраниално налягане и менингеални симптоми.

Изследването на ликвора установява лимфоцитна плеоцитоза и повишено количество протеин. В серума и ликвора се повишава титъра на антителата към причинителя.

Лечението се провежда продължително време с *rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole и doxycycline.*

4.2. Остри вирусни менингити, менингоенцефалити и миелити

Класификация

I. Вирусни менингити

1. Първични вирусни менингити

- Ентеровирусни менингити – Coxsackie вирусни, ECHO-вирусни, полиомиелитни менингити;
- Доброкачествен лимфоцитарен хориоменингит на Armstrong – Lilli;
- Мултирекурентен ендотелолимфоцитен менингит на Mollaret.

2. Вторични вирусни менингити – при herpes zoster, паротит, грип, еруптивни заболявания (рубеола, варицела, морбили).

II. Вирусни енцефалити

Класификация

Вирусни енцефалити

- Herpes вирусни: Epstein-Barr, Cytomegalovirus, Herpes вирус 6, herpes simplex, herpes zoster
- ARBO вирусни:

▪ Комарни - западно-Нилски, St. Louis, California (La Crosse), Японски, Източен, западен и Венецуелски конски

- Кърлежови – Колорадски, далекоизточен и централноноевропейски

Вирусни полиоенцефаломиелити: грипни, ентеровирусни, фокални с двигателни нарушения

Демиелинизиращи вирусни енцефаломиелити

Бактериални енцефалити

Бавновирусни невроинфекции от обичайни персистиращи вируси: хиперкинетичен прогресиращ паненцефалит, остър некротизиращ хеморагичен енцефаломиелит, рубеолен хроничен прогресиращ паненцефалит, прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия, аденовирусни мултифокални енцефалити.

Бавновирусни енцефалопатии, причинени от необичайни персистиращи вируси: Куру, болест на Creutzfeldt-Jakob.

Етиология. Множество вируси могат да предизвикат енцефалит, но някои от тях са по-чести причинители.

Спорадичните енцефалити най-често се причиняват от групата на херпесните вируси – herpes simplex, varicella zoster и Epstein-Barr вируси. Предават се по различен път – чрез гастроинтестиналния тракт (coxsackie), чрез слюнката на заразените животни (вирусът на бяса) или по въздушно-капков път (вирусите, които предизвикват детските инфекции).

Епидемиите от енцефалит най-често се предизвикват от арбовируси от различни групи, които се предават чрез кръвосмучещи инсекти, като комари и кърлежи. Развиват се в определени географски райони през месеците Юли до Септември. Резервоар за вирусите са различни птици или коне, от които инсектите смучат кръв. Само 10% от инфектираните хора развиват енцефалит и само при 1% от инфектираните има сериозни симптоми. Включват кърлежови, западно-Нилски, Венецуелски, източен и западен конски, St. Louis, Калифорнийски (La Crosse), Японски енцефалити и други по-редки видове.

Патогенезата на вирусните енцефалити е свързана с навлизане на вируса в ЦНС по хематогенен или невронен път. Хематогенното разпространение е по-често. Вирусите се разпространяват към ендотелните клетки на менингеалните капиляри, с последващо проникване към субарахноидното пространство, към хориоидния плексус, с последващо проникване към ликвора. Невронното разпространение чрез периферните нервни окончания се осъществява чрез ретроградeн аксонен транспорт. Характерно е за бяс, herpes simplex, varicella-zoster вирус и полиовирус.

Клинично симптомите възникват 2 дни до 2 седмици след вирусната инвазия. При леките случаи те не се различават от тези при грип. При по-тежките случаи на фона на фебрилно състояние се появяват стегнатост в шията и гърба, главоболие и повръщане (менингеален синдром) и се нарушава нивото на съзнанието от летаргия до кома. Менингитната компонента може да липсва и да има само конфузия, ажитираност, халюцинации, личностова промяна, поведенчески нарушения и психоза. Най-честите фокални неврологични симптоми са афазия, атаксия, централни или периферни парези, асиметрични сухожилни рефлекси и поява на рефлекс на Babinski, миоклонии, двигателни нарушения, тремор, нистагъм, засягане на краниални нерви (очедвигателни и лицеви парези), фокални или генерализирани епилептични припадъци.

Изследването на *ликвора* е задължително. Находката не се различава от тази при менингит и се представя с лимфоцитна плеоцитоза (над 5 клетки/μL), умерено увеличен протеин и нормално глюкозно съдържание. При 96% от пациентите с енцефалит, причинен от herpes simplex вирус, PCR (полимеразната верижна реакция) за откриване на вирусна ДНК или РНК в ликвора е положителна. При други вирусни причинители чувствителността на реакцията е по-ниска. При бактериалните енцефалити плеоцитозата е от полиморфонуклеарни клетки, налице е хипогликорахия.

Невроизобразяващите изследвания (МРТ, КТ) могат да покажат само дифузен мозъчен оток. КТ може да покаже неспецифични хиподензни зони в мозъчния паренхим. При herpes simplex вирусен енцефалит се установява селективна увреда на темпоралния и фронталния мозъчен дял. При МРТ се установяват хиперинтензни T_2 и хипоинтензни T_1 лезии във фронтотемпоралната, цингуларната и инсуларната област. При varicella zoster вирусен енцефалит се установяват множествени исхемични и хеморагични лезии.

При *ЕЕГ изследването* на пациенти с herpes simplex вирусен енцефалит се установяват периодични спайкове в темпоралния лоб, на фона на нискоамплитудна активност.

Диференциалната диагноза включва на първо място изключване на *невирусни* причинители – микобактерии, гъби, рикетсия, Listeria, Mycoplasma и бактериални причинители.

На второ място трябва да се изключи *herpes simplex* вирусен причинител, при който може да се приложи ефективна антивирусна терапия. Herpes simplex вирус се предполага при клинични и МРТ данни за засягане на долно-медиалните

фронтотеморални мозъчни дялове, с наличие на мирисни и вкусови халюцинации, аносмия, личностови промени и странно поведение, както и паметови нарушения.

Анатомичната локализация на лезиите допринася за диференциалната диагноза. При бързо прогресиращ енцефалит със засягане на стволови структури в съображение влизат западно-Нилски и Японски енцефалитен вирус, бяс и L. Monocytogenes. При тези пациенти може да има значително засягане на сивото мозъчно вещество, включително базалните ганглии и thalamus. Клинично в тези случаи има тремор, миоклонии и паркинсонов синдром. Наличието на остра вяла периферна пареза предполага западно-Нилски или ентеровирус 71 причинител.

Енцефалитите при бяс протичат с температура, автономна хиперактивност и флуктуиращо съзнание. Фобийните спазми на ларинкса, фаринкса, шийните мускули и диафрагмата се предизвикват от опити за преглъщане на вода (хидрофобия) и инспирация (аерофобия).

Епидемиологичните данни оказват ценна помощ в диференциалната диагноза. Важни са географската локализация, пътувания в други региони на света, контакт с животни и гризачи и сезона в който настъпва заболяването.

Автоимунните, постинфекциозни менингоенцефалити и острият дисеминиран енцефаломиелит (ОДЕМ) също влизат в диференциалната диагноза. Те протичат със специфична МРТ находка (виж “Множествена склероза).

Енцефалопатиите с метаболитен или токсичен произход протичат без повишена температура, главоболие и промени в ликвора. Постепенно се влошава менталния статус, обикновено без фокални неврологични симптоми или епилептични припадъци.

Лечението трябва да се започне още преди да се идентифицира специфичния вирус. Специфичната антивирусна терапия е ефективна при някои енцефалити, но не повлиява арбовирусните. *Acyclovir* е ефективен при herpes simplex и донякъде при varicella-zoster вируси. Вируса кодират ензим thymidine киназа, който фосфорилира acyclovir до монофосфат. По нататък той се фосфорилира ензимно до трифосфат, който потиска вирусната ДНК полимераза. При възрастни се прилага интравенозно в доза 8 mg/kg на всеки 8 часа (до 30 mg/kg дн.) в продължение на 14 дни. При деца лекарствения продукт е по-слабо ефективен и се прилага в доза 20 mg/kg на всеки 8 часа (до 60 mg/kg дн.) в продължение на поне 21 дни.

При cytomegalovirus и Herpes virus-6 се прилага комбинация от *ganciclovir u foscarnet.*

Прилагането на кортикостероиди е спорно. При HSV енцефалит те се прилагат с цел намаляване на мозъчния оток. Няма достатъчно проучвания върху ефективността на имуносупресивни лекарствени продукти, плазмафереза и интравенозното прилагане на имуноглобулин.

В началото на заболяването пациентите се хоспитализират в интензивно отделение с оглед мониториране на виталните функции. Прилага се симптоматично лечение на високата температура, мозъчният оток и епилептичните припадъци. Необходима е профилактика на декубитусите, дълбоките венозни тромбози, аспирационната пневмония и мускулните контрактури.

Прогноза. Смъртен изход настъпва при 5-20% от пациентите боледуващи от вирусен енцефалит. Последиците след преживян енцефалит зависят много от причинителя. При 20% от пациентите могат да останат трайни неврологични симптоми изразени в когнитивни и паметови нарушения, личностови промени, епилептични припадъци, двигателни нарушения (миоклонии, тремор, паркинсонови симптоми) и парези. През следващата година част от симптомите отзвучават.

4.2.1. Herpes вирусни енцефалити

В тази група вируси се включват herpes simplex, varicella-zoster, cytomegalovirus, herpes вирус 6 и Epstein-Barr (EB) вирус. Тези вируси могат да останат латентни в организма след първоначалната инфекция в продължение на години. Когато се реактивират при нарушение на имунната система могат да предизвикат енцефалит.

Epstein-Barr (EB) вируса предизвиква инфекциозна мононуклеоза в детска и млада възраст. При 1% от инфектираните може да се развие след 1-3 седмици лек енцефалит с пълно възстановяване. Протича с неразположение, главоболие и стягане на врата. По-рядко се добавят фокални неврологични симптоми, епилептични припадъци, делир и кома. Може да предизвика и трансверзален миелит. Възстановяването от енцефалита и миелита обикновено е пълно.

Изследването на ликвора установява лека лимфоцитна плеоцитоза и протеинорахия. МРТ показва лезии в бялото и сиво мозъчно вещество. PCR в ликвора е положителна.

Лечението е симптоматично, *acyclovi*r има слаба ефективност.

Cytomegalovirus предизвиква сравнително лек енцефалит. Като последица от него обаче може да остане нарушение в развитието на мозъка с хидроцефалия или микроцефалия, перивентрикулни калцификати, умствено изоставане, глухота,

епилептични припадъци и фокални неврологични симптоми. Често се придружава от вирусна ретинопатия. Може да бъде опасен при имунокомпрометирани пациенти със СПИН.

Изследванията могат да установят вируса в урина и слюнка.

Лечението се провежда с *ganciclovir.*

Herpes вирус 6 предизвиква roseola infantum. Заболяването започва внезапно с висока температура, продължаваща 3-4 дни. Могат да се появят фебрилни гърчове. Появява се преходен (за 1-3 дни) макулопапуларен обрив по шията и тялото. Възниква постокципитална и постаурикуларна лимфаденопатия и фарингеална и тъпанчева инекция. Менингоенцефалита се проявява с повишена температура, потиснато ниво на съзнание и епилептични припадъци.

Изследването на ликвора установява лека мононуклеарна плеоцитоза. Вируса може да се изолира от гърлото, слюнката или кръвта.

Лечението с антипиретици намалява вероятността за поява на фебрилни гърчове. Лечението с *ganciclovir* е ефективно. Прилагат се при нужда антиконвулсанти.

Herpes simplex вирусен менингоенцефалит

Етиология. Причинителят е herpes simplex вирус – 1 (HSV-1), който предизвиква херпес на оралната мукоза. Предава се по респираторен път или чрез контакт със слюнката. Вторият тип вирус (HSV-2) също може да причини остър енцефалит, най-често у новородени във връзка с генитална херпесна инфекция на майката. При възрастни HSV-2 предизвиква асептичен менингит и понякога полирадикулит или миелит, които са в тясна връзка с генитална херпесна инфекция.

Епидемиология. Представляват 20% от вирусните енцефалити при възрастни и са най-честата причина за енцефалит. Това е най-тежката форма на остър енцефалит. Нямат сезонна, нито географска или възрастова предилекция.

Патоморфологично лезиите имат характера на тежки хеморагични некрози на долните или медиалните части на темпоралните лобове, медио-орбиталните части на фронталните дялове или каудално в мезенцефалона.

Клинично възникват при пациенти между 5-30 и след 50 годишна възраст. При до 60% от пациентите започва с продромални гастроинтестинални или симптоми от страна на горните дихателни пътища. Започва с температура, главоболие, вратна стегнатост, фокални и генерализирани епилептични припадъци (при 75%), объркване, сопор и кома. Поради засягането на фронталните и медиалните темпоралните лобове на

мозъка, клиниката включва обонятелни или вкусови халюцинации при около 20%, аносмия, темпорални епилептични припадъци, личностови промени, странно, психотично поведение или делир, нарушена памет за близки събития, афазия (при 75%), сетивни нарушения и хемипареза (при 45%). Могат да възникнат нарушения на краниалните нерви, двигателни нарушения и автономна нестабилност. Отокът и херниирането на един от двата темпорални дяла в тенториума води до дълбока кома и респираторен арест през първите 24-72 часа.

Изследвания. В ликвора се установява плеоцитоза (до 200 клетки/mm^3) предимно лимфоцити. Съдържанието на протеин е увеличено в повечето случаи. Диагнозата се поставя основно с полимеразоверижна реакция (PCR) към HSV антиген в ликвора, имаща 95% чувствителност. Чрез КТ се установяват хиподензни зони в засегнатите части. МРТ често визуализира освен силния фокален мозъчен отток, T_2 хиперинтензни и T_1 хипоинтензни лезии, както и малки кръвоизливи предимно в темпоралните и базалните зони. Лезиите се усилват с gadolinium.

ЕЕГ изследването показва едностранни или двустранни темпорални фокуси от периодични високоволтажни остри вълни и бавновълнови комплекси 2-3/s. Острите вълни са монофазни или полифазни с продължителност от 100 до 1500/ms и се появяват на интервали от 1 до 5 s.

Диференциална диагноза. Острият herpes simplex енцефалит трябва да се отдиференцира от остър хеморагичен левкоенцефалит, субдурален емпием, мозъчен абсцес и тумор, мозъчна венозна тромбоза, септичен емболизъм, руптура на аневризма и инсулт. КТ показва хиподензни промени в засегнатите зони. МРТ визуализира по-често изменения. За точна диагноза се използват флуоресциращи антитела и вирусно култивиране на мозъчна тъкан след биопсия.

Лечението с *Acyclovir в доза от 30 mg/kg дн. i.v. в продължение на 10-14 дни* значително намалява смъртността. Лечението трябва да започне още през първите дни. Използват се и други противовирусни лекарствени продукти като Valacyclovir (по 1g/дн. за 7 дни), Famciclovir по 250 mg/дн. за 5-10 дни, Foscavir, Ganciclovir. Епилептичните припадъци се овладяват с високи дози от антиконвулсанти и дехидратиращи средства. Трябва да се приложи лечение на мозъчния оток *с кортикостероиди*.

Прогноза. При нелекувани пациенти с HSV-1 смъртността достига до 70%, а при лекувани спада до 30%. Смъртността при новородени с HSV-2 енцефалит достига до 57%. Неблагоприятни прогностични признаци са възраст над 30 години, 6 или по-малко точки по Glasgow Coma Scale. Повечето преживели заболяването имат различни

неврологични нарушения вариращи от промени в паметта до тежък двигателен и сетивен дефицит, афазия и дисфазия, амнестични синдроми, глобална деменция и епилептични припадъци. Желателно е антиепилептичното лечение да се продължи поне 1 година.

Herpes zoster менингоенцефалит и миелит

Herpes zoster е честа вирусна инфекция на нервната система (3 до 5 на 1000 човека за година). Причинителят varicella-zoster вирус (VZV) предизвиква варицела и herpes zoster. VZV остава латентен в невроните на сетивния ганглий след първоначалната инфекция и преболедуване от варицела. При имуносупресирани пациенти вирусът се реактивира, мигрира по сетивните нервни влакна и предизвиква дерматомна загуба на сетивността и характерния болезнен обрив, васкулопатии и демиелинизация в главния мозък.

Клинично везикуларната ерупция с коренчева болка, обикновено предхожда засягането на нервната система. Енцефалитът и церебралният васкулит, са редки усложнения на цервикокраниалния зостер. Лептоменингитът е сравнително лек – с лека температура и менингеални симптоми. При възникване на енцефалит се добавят сънливост, конфузия, атаксия, фокални неврологични симптоми и рядко епилептични припадъци. Ограничени миелити могат да се развият при торакален зостер. Може да се развие полиомиелит, наподобяващ острия преден полиомиелит, с типична унилатералност, сегментна локализация и по-голямо засягане на задния рог, коренчета и ганглии. Симптомите от засягане на гръбначния мозък се появяват 5 до 21 дни след обрива (средно 12) и продължават също толкова време. Най-чести признаци са асиметрична парапареза и сетивна загуба, сфинктерни нарушения и по-рядко Braun-Sequard синдром. В ликвора се установява плеоцитоза и повишен протеин.

Изследвания. Диагнозата се потвърждава чрез директна имунофлуоресценция или кожна биопсия, с антитела срещу Varicella zoster вируса, полимеразно-верижна реакция (PCR) срещу VZV-ДНК в натривка от орофарингфеален секрет или от дъното на ранен везикул.

Лечението при енцефалитните прояви се провежда с *Acyclovir в дневна доза 800 mg, 5 пъти дневно – 7 дни. При имунокомпрометирани пациенти се използва i.v. Acyclovir в доза 10 mg/kg за срок от 7 дни. Удачно е използването и на по-съвременните Famciclovir 3x500 mg за 7 дни или Valacyclovir 3x1 g за 7 дни.* Varicella

zoster имунният глобулин скъсява хода на кожното заболяване, постхерпетичната невралгия и помага срещу дисеминирането му при имуносупресирани пациенти.

4.2.2. ARBO-вирусни енцефалити

Арбовирусите са артроподни РНК вируси. Включват подгрупите alpha-, flavi-, bunya- и reo- вирусите. Основните причинители на енцефалит са от групата на flavi-вирусите, а на конските енцефалити – alpha-вирусите. Главен природен резервоар са птиците и някои бозайници, а комарите и кърлежите – основни арбовирусни носители. Конете и хората са случайни гостоприемници във веригата на инфекцията. Заболяванията от арбовируси настъпват през лятото или ранна есен, в типични географски региони. Западно-Нилският вирус е най-честа причина за менингоенцефалит в северна Америка, но е разпространен в целия свят и предизвиква епидемии и в източна Европа и средния Изток. Освен чрез комари може да се предаде при кръвопреливане и органна трансплантация. Неврологични усложнения настъпват само при 1% от пациентите, често води до Паркинсонов синдром, миоклонии, краниални невропатии и вяли парализи. а. Японският комарен вирус предизвиква енцефалит с 10-30% смъртност, след който могат да останат Паркинсонов синдром и дистонии. Много други арбовируси могат да предизвикат ендемични заболявания в различни географски територии. Такива са далекоизточният и централноевропейският кърлежови енцефалити и други.

Различните енцефалити имат подобно клиничното си развитие. Инкубационният период между ухапването и развитието на клиничните симптоми е 5-15 дни. Може да има кратък продромален период с повишена температура, гадене и повръщане, артралгия и обриви. При деца могат да започнат остро с температура и епилептични припадъци. При възрастни започват подостро, с главоболие, апатичност, гадене, повръщане и температура. След няколко дни се получават вратна стегнатост, конфузия, епилептични припадъци, ступор и кома. Могат да се получат фотофобия, дифузна миалгия, акционен или интенционен тремор, асиметрия в сухожилните рефлекси, рефлекс на Babinski, хемипареза, миоклонии, екстрапирамидни синдроми и хорея. След 4-14 дни симптомите изчезват и 12% от пациентите остават само остатъчните неврологични симптоми – екстрапирамидни, Паркинсонов синдром, паметови, слепота, глухота, хемиплегия, епилептични припадъци. При 12% от пациентите може да настъпи смъртен изход.

Изследването на ликвора показва повишени ликворно налягане и брой клетки, предимно левкоцити и протеинорахия. Промените са по-силно изразени при пациенти с източен конски енцефалит. МРТ може да покаже лезии в базалните ганглии, thalamus и ствола при пациенти с източен конски енцефалит.

Диференциалната диагноза включва бактериални и туберкулозни менингити със засягане на мозъчния паренхим.

Прогнозата е лоша при пациенти с източен конски енцефалит, който има 50% смъртност, а преживелите пациенти остават с трайни неврологични последици – когнитивни нарушения, пареза на краниални нерви, хемиплегия, афазия и епилептични припадъци. При пациенти със западен конски енцефалит смъртността е до 10% и има остатъчни неврологични симптоми. При пациенти с Венецуелски конски енцефалит смъртността е 0,5%. При St. Louis енцефалит смъртността е до 20%, при 25% има остатъчни неврологични симптоми. При западно Нилският вирусен енцефалит смъртността е до 12%, а при 60% от пациентите остават деменции или парези. При Японския енцефалит смъртността достига до 50%, а при La Crosse енцефалитът – 1%.

Лечението е симптоматично.

Кърлежови енцефалити

Етиология. Актуални за България са Руският пролетно-летен, далекоизточният и централноевропейският вариант на кърлежов енцефалит.

Епидемиология. Кърлежовите енцефалити са природоогнищна инфекция. Основен резервоар за източните райони на Русия е Ixodes persulcatus, за западните райони на Русия и европейските страни – Ixodes ricinus.

Далекоизточен кърлежов енцефалит

Клинично протича със симптоми на обща инфекция с фебрилитет, менинго-радикулерно дразнене, дифузно и огнищно увреждане на главния и гръбначния мозък. Още през първия ден заедно с повишението на телесната температура са налице главоболие и симптоми на менинго-радикулерно дразнене, повръщане, съзнанието се променя. Клиничните синдроми през острата фаза включват менинго-радикулерен, менинго-енцефалитен или полиоенцефаломиелитен синдром. Рядко протича с мезенцефални и паркинсонови прояви. Психичните промени се изразяват с делирни и аментивни прояви и повишена възбудимост, които често се съчетават с Кожевникова епилепсия.

Централноевропейски кърлежов енцефалит

Клинична картина. Виремичната фаза има внезапно начало, с втрисане, висока температура, силно главоболие, болки в ставите и кръста. След афебрилен период настъпва втората фаза с тежки токсо-инфекциозни и менинго-радикулерни симптоми и фебрилен делир. Наблюдават се вяли парализи и атрофия на шийната мускулатура. Болните изпадат в кома и завършват летално.

Диагноза. В ликвора се установяват лимфоцитна плеоцитоза и леко повишение на протеина при нормални стойности на глюкоза. В серума и ликвора чрез ELISA метода се установяват IgM антивирусни антитела. МРТ изследването е нормално или показва мозъчен оток.

Лечение и профилактика. Няма лекарствени средства които могат да спрат или забавят прогресията на arbo енцефалитите.

Лечението е симптоматично (антиконвулсанти, седативни, обезболяващи) и с кортикостероиди. Специфичната профилактика на застрашените контингенти е с ваксина, получена от мозъчната тъкан на заразени мишки. Важно е системното унищожаване с инсектициди на преносителите – кърлежи и комари, както и използването на репеленти.

4.2.3. Грипен менингоенцефаломиелит

Етиология и епидемиология. Грипни вируси тип А, В и С, както и подтип А1 и подтип А2..

Неврологичните усложнения при грип варират от 0,01 до 3%, най-често около 0,3%. Различават се следните клинични форми на увреда на нервната система при грип: енцефалити, менингоенцефалити, миелити, радикулити и полирадикулоневрити.

Патоморфология. Промените в ЦНС се проявяват с капиляротоксична енцефалопатия – мозъчен оток, застойна хиперемия, точковидни и по-големи хеморагии, понякога лимфоцитни периваскуларни инфилтрати. Могат да се открият и огнища на перивенозна демиелинизация.

Клинична картина. Развитието на *енцефалит* по време на острата инфекция или след 1-2 афебрилни дни се манифестира с ново покачване на температурата, силно главоболие и повръщане. Тежките форми протичат с епилептични припадъци, помрачено съзнание, кома и смъртен изход (особено при деца и старци). При други болни преобладава менингеалната симптоматика с вратна стегнатост и положителен симптом на Kernig. Ликворът е примесен с кръв. *Менингомиелита* се развива по време на фебрилния период или 1-2 дни след спадане на температурата. Следва нова фебрилна

вълна, съчетана с менингеален синдром. Поради напречна или дисеминирана увреда на гръбначния мозък се развиват сетивни смущения от проводников тип, вяла или спастична парапареза и тазоворезервоарни нарушения.

Диференциална диагноза. При подчертана менингитна симптоматика с хеморагичен ликвор по време на грипна епидемия диференцирането на грипен менинго-енцефалит от субарахноиден кръвоизлив е трудно.

Лечението се провежда с *Oseltamivir,* който е инхибитор на вирусната невроаминидаза. Блокира репликацията на всички грипни вируси (А и В) и се приема двукратно в капсули от 75 mg за пет дни. Може да се използва и zanamivir интраназално. *Remantadine* таблетки от 50 mg, приеман по схема, не намира широко приложение, поради бързото развитие на резистентност към него .

4.2.4. Фокални енцефалити протичащи с двигателни нарушения

Летаргичният енцефалит (болест на von Economo) обхваща епидемично цяла Европа, Америка и Китай (1917 г.), а през 1919 година добива пандемично разпространение, като обхваща Индия, Япония, Африка и Австралия. Пандемията с пик през 1925 година, постепенно отзвучава до 1926 година, до 1935 година се появяват единични случаи и след 1940 година няма съобщени нови случаи на заболяване. Причинителят на заболяването не е изолиран, вероятно е мутирал от групата на influenza вирус. *Патоанатомично* при пациентите с постенцефалитен паркинсонизъм в substantia nigra, locus ceruleus, ретикуларната формация, хипокампа, nucleus basalis Meynert, неокортекса и гръбначния мозък се установяват неврофибрилерни кълба, каквито не се установяват при Паркинсонова болест. Изградени са от абнормни тау протеини – триплети подобни на тези при болестта на Alzheimer и различни от тау дублетите при прогресивна супрануклеарна парализа и кортикобазална дегенерация.

Клинично заболяването е дебютирало като неспецифична вирусна инфекция с фарингеални симптоми и субфебрилитет, типичните сомнолентно-*офталмоплегични клинични прояви*, ажитираност вместо сомнолентност, както и брадикинезия, мутизъм, хорея и миоклонии. При лумбална пункция при 50% от пациентите се установява хиперпротеинорахия с лимфоцитна плеоцитоза. Острата фаза на заболяването е продължавала няколко седмици, при 30 – 40% от пациентите е завършвала със смъртен изход. Останалите пациенти са се възстановявали напълно или са имали остатъчни симптоми: нарушение на цикъла сън-бодърстване, когнитивни и поведенчески нарушения, афазия, епилептични пристъпи, тикове, миоклонии, дистония, булимия и

затлъстяване. Тези симптоми предполагат засягане и на мозъчната кора. След латентен период от 5 до 10 години се развиват *три основни синдрома: паркинсонов, окулогирни кризи и централни дихателни нарушения.*

Окулогирните кризи се проявяват едновременно с паркинсоновия синдром или малко преди него и персистират. Придружават се от страх, тревожност и депресия със суицидни намерения. Окулогирните кризи се дължат на нарушено равновесие между повишената холинергична и намалената допаминергична мозъчна активност и се повлияват от антихолинергични лекарствени продукти. *Паркинсоновият синдром* се развива при 80% от пациентите и се отличава с по-слабо проявен тремор, но по-изразена ригидност, ежедневни флуктуации в изразеността на двигателните симптоми и липса на изразена прогресия.

През острата фаза на **различни енцефалити**, особено на Японския енцефалит тип В и западния конски енцефалит могат да се развият преходни и непрогресиращи паркинсонови симптоми. Някои автори смятат, че се касае за *спорадични форми на летаргичния енцефалит*. Японският енцефалит се среща често ендемично в югоизточна Азия. Паркинсоновите симптоми се появяват 1 до 4 седмици след началото на заболяването, когато съзнанието започне да се прояснява. По-рядко вирусът на Epstein-Barr, herpes simplex, varicella zoster, coxsackie B, полио, морбили, западно-Нилският и Централно-Европейският кърлежов енцефалит могат да предизвикат паркинсонов синдром. В България са описани такива случаи, предизвикани от неидентифициран вирус.

Съвременният остър паркинсонов енцефалит, описан от С. Божинов и сътр. протича още в *първите фебрилни дни с остър паркинсонов синдром (ОПС).* Последният най-често има обратно развитие и по-рядко е свързан с остатъчни паркинсонови симптоми.

Патоморфологично се характеризира със стволов полиоенцефалит с тежка възпалителна симетрична некроза в substantia nigra и единични глиомезенхимни възелчета в thalamus, hypothalamus, oliva bulbaris, nucleus dentatus. Характерно е пунктиформеното засягане на substantia nigra, на периакведукталните сиви ядра и множеството невронофаги.

Клиничната картина е с повишена температура, често дву- или тривълнова, безапетитие, главоболие, сънливост, леко изразен менингеален синдром. Температурата продължава 5-12 дни. Паркинсоновите симптоми възникват в първите 2-3 дни и бързо се задълбочават: паркинсонова мускулна ригидност, брадикинезия, хипомимия,

втренчен поглед, редки мигателни движения, микрография и изчезване на нормалните синкинезии на ръцете при ходене. Мазната и потна кожа, слюноотделянето, кризите на зачервяване и побледняване на лицето са характерни симптоми при някои от болните.В еволюцията на заболяването се появяват малкомозъчни симптоми (атаксия, статичният тремор се засилва при интенция) и епизоди на страхово-хипохондричен синдром.

Диференциална диагноза. Клинико-анатомичната картина на съвременния остър паркинсонов енцефалит дава основание той да се отграничи от летаргичния енцефалит на von Economo, arbo вирусните и други вирусни енцефалити. За разлика от летаргичния енцефалит паркинсоновият синдром при ОПЕ има обратно развитие.

Лечението е *симптоматично*, в острия стадий с прибавяне на *кортикостероиди, миорелаксанти и антипаркинсонови средств*а.

Прогнозата е благоприятна при пациентите преживели острата фаза на заболяването. Паркинсоновият синдром има обратно развитие до пълно оздравяване за 3-5 седмици.

4.2.5. Ентеровирусни полиоенцефаломиелити

Ентеровирусите са голяма група, съставена от 70 различни серотипа. В нея се включват polio-, coxsackie- A и B, echo- вирусите и други ентеровируси. Инфекцията се разпространява по орално-фекален и по-рядко по респираторен път. Епидемиите възникват през късното лято и есента и в повечето случаи водят до фарингеални и гастроинтестинални симптоми. Често предизвикват асимптомни менингити и по-рядко – енцефалити или енцефаломиелити.

Полиомиелит на Heine-Medin

Етиологията е свързана с полиовируса от ентеровирусната РНК група (сем. Picorna вируси), които се размножават в цитоплазмата на клетката. Открити са три различни антигенни типа (I, II, III), като инфекцията с един от тях не води до имунитет към другите.

Епидемиология. Заболяването има глобално разпространение, с тенденция за значително намаляване на заболеваемостта в резултат на агресивната имунизационна програма на СЗО. Възниква предимно през лятото и ранна есен. При епидемия 90% от пациентите са на възраст под 5 години. Повечето пациенти (95-99%) са без клинична изява (абортивна форма) или само с неспецифични фебрилни симптоми, фарингит или гастроентерит. Те са основният преносител на инфекцията.

Патогенеза. Хората са единствените гостоприемници, а главният път на инфекцията е фекално-оралния, чрез контаминирана вода и ръце. Инкубационният период е между 1 и 3 седмици. Орално попадналите вируси се размножават във фаринкса и в интестиналния тракт, разпространяват в кръвта и към шийните и мезентериалните лимфни възли. Вирусът е невротропен, предизвиква невронофагия на моторните неврони на предните рога на гръбначния мозък и мозъчния ствол, което обуславя характерната вяла мускулна парализа със спинално или булбарно разпределение.

Клиника. Представя се в 4 различни клинични форми: *асимптомна инфекция, абортивна форма, непаралитичен полиомиелит и паралитична форма*.

Продромалните симптоми са адинамия, дифузно главоболие, температура до 38-40°C, скованост и болки в мускулите и гърлото, анорексия, гадене и повръщане. Последват се след 3-4 дни от втора фаза на засилване на температурата, главоболието, мускулната скованост и болки (предимно в шията и гърба). Появяват се вратна стегнатост, симптомите на Kernig и Brudzinski и характерните ликворни промени за асептичен менингит. Заболяването може да приключи при някои пациенти само с тези продромални симптоми.

Паралитичните симптоми се развиват по време на най-високата температура или при спадането с максималната изразеност между 48 ч. и 7 дни. Парезите обхващат различни мускулни групи, предимно проксимално и по-често на долните крайници с преходни фасцикулации в засегнатите мускули, тонусът спада, а сухожилните рефлекси отслабват и изчезват. Мускулната атрофия възниква до 3 седмици от началото на парализата, с максимум през 12 – 15 седмица. Булбарната парализа е по-честа при млади пациенти, като най-често увредени са краниални мускули , инервирани от nucl. Ambiguus или изолирана увреда на лицевия нерв. При засягане и на диафрагмалните и интеркостални мускули се налага спешно настаняване на пациента в интензивно отделение.

Изследването на ликвор показва плеоцитоза от полиморфонуклеарни левкоцити, която след няколко дни се заменя от лимфоцити, лека протеинорахия. ЕМГ изследването показва засягане на преднороговите неврони. PCR в ликвора е положителна. Полиомиелитните вируси се изолират от фекални проби или смив от носоглътката на болния или носителя на вирус.

Диагнозата е свързана с температурното начало, промени в ликвора, асиметрични вяли парези вследствие на преднорогови лезии, епидемиологични данни и вирусологичното изследване.

Диференциалната диагноза при спинална форма на полиомиелита е с полиневрит, трансверзален и дисеминиран миелит и енцефаломиелит. Полиомиелит, протичащ като възходяща парализа на Landry трябва да се диференцира от полиневрит и дисеминиран миелит. Булбо-понтинната форма на полиомиелита – от острия булбарен полиневрит, острата форма на множествена склероза и параинфекциозния енцефалит. Менингитна форма на полиомиелит трябва да се диференцира преди всичко от вирусния менингит (Coxsackie и ECHO).

Лечение няма. При булбарни форми се налага механична белодробна вентилация с трахеална тръба или трахеостомия. Полезна във възстановителния стадий е подходящата физиотерапия и рехабилитация. *Профилактика*- ваксиниране с противополиомиелитна ваксини.

Пост-полио синдрома се развива 20 до 40 години след инфекцията при пациенти, които са се възстановили напълно или частично от полиомиелита. Засяга 15-80% от пациентите. Характерно е, че лицата които са били по-засегнати и са имали по-добро възстановяване от основната инфекция развиват по-тежък пост-полио синдром.

Етиологията на синдрома е неясна. Клинично се характеризира със слабост или бърза уморяемост, засягащи основно големите проксимални групи мускули, развитие на мускулна атрофия, фасцикулации, мускулни крампи, миалгия, невропатии, артрити, сколиози и непоносимост към студ.

Диагнозата се поставя на базата на клинични критерии. Трябва да има период на поне частично функционално възстановяване, последван от период на непроменено неврологично състояние с последващо развитие на прогресивна и персистираща мускулна слабост или патологична уморяемост, придружена или не от мускулна атрофия, обща слабост, мускулни и ставни болки. Симптомите трябва да персистират поне 1 година. **Лечението** на пост-полио синдрома се свежда до изграждане на баланс между режимите на мускулна активност и почивка, съчетано с физиотерапия за избягване на скованост или болка в мускулите и ставите.

Полиомиелитоподобни ентеровирусни заболявания

Етиология и епидемиология. Причиняват се ентеровируси – Coxsackie A и B и ECHO (чревни, цитопатогенни, човешки, сираци) с фекално-орален тип на

разпространение. Епидемии от хеморагичен конюнктивит (причинен от ентеровирус 70) в малък процент от случаите се съчетават с мотоневронна парализа, наподобяваща полиомиелит. Наблюдават се предимно през лятото и есента. Прогресията на мускулната слабост може да настъпи години след острата паралитична фаза (пост-полио синдром).

Клинична картина. Над 50% от случаите на инфекция остават асимптомни. Ентеровирус 70, който причинява остър хеморагичен конюнктивит или асептичен менингит, се последва рядко от енцефалит или енцефаломиелит и в 1 на 10 000 случая от полиомиелит. Инкубационният период е 2 до 10 дни. Заболяването започва с температура и асептичен менингит, последвани от болки в гърба, обширни вяли асиметрични полиомиелитоподобни парализи (включително и на орофарингеалните мускули), придружени от радикулерни болки. Парализите са трайни при повече от половината болни. Наблюдавани са лезии на изолирани краниални нерви (предимно на лицевия) и на пирамидните пътища, световъртеж, тазоворезервоарни нарушения и сетивни промени.

Ентеровирус 71, който причинява респираторни инфекции и гастроентерит, може да предизвика неврологични симптоми при 25% от пациентите, по-често при деца. Протичат със симптоми на асептичен менингит, малкомозъчна атаксия и различни форми на полиомиелит (вяли монопарези или засягане на булбарни мускули). Има случаи на по-тежко протичане с добавяне на миоклонии, тремор, кома и респираторни нарушения. В тези случаи смъртният изход достига до 11% от пациентите. При МРТ се установяват T_2 високо интензни лезии в ствола.

При Coxsackie вирусите се наблюдават херпангина, плевродиния, епидемична миалгия, хеморагичен конюнктивит и миокардит. Заболяването започва остро или подостро с неразположение, температура, главоболие, гадене и коремна болка. Възможно е развитието и на менингитни и менингоенцефалитни симптоми след 24-48 часа. Възникват парези и сетивни нарушения.

Клиниката при инфекциите с ECHO вируси (особено 7, 9, 11 и 30 серотипове) е сходна с тази на другите ентеровируси. Главните оплаквания са температура, хрема, фарингит, повръщане, диария и рубеолоподобен обрив. Прибавянето на главоболие, вратна стегнатост, летаргия и раздразнителност показват включване на нервната система в инфекциозния процес. При деца може да настъпи остро атаксия. В някои случаи се развива пареза на мускулите инервирани от n. oculomotorius (без засягане на зеничните реакции) и на други краниални нерви.

Изследването на ликвор показва лека плеоцитоза и протеинорахия. PCR е положителна.

Диференциалната диагноза се прави с туберкулозен менингит, лептоспироза, Лаймска болест, Listeria monocytogenes, микоплазма, рикетсии, токсоплазмоза и менингити с друга етиология.

Прогнозата е добра. При всички ентеровируси заболяването има доброкачествен ход за 1 - 2 седмици без остатъчни прояви. Нерядко протичането е тежко дори с фатален изход. При пациенти с нарушен имунитет се наблюдава хронична, неремитираща форма на ентеровирусен менингоенцефалит.

4.2.6. Бяс

Етиология. Вирусът на бяса е от групата Rhabdo вируси. Внася се от слюнката при ухапване от болни домашни или диви животни – кучета, котки, лисици, миещи мечки, скунксове и прилепи. Честотата на заразяване нараства при големи рани от ухапване и в близост до главата. Инкубационният период е от 20 до 60 дни. Той е по-къс при множествени ухапвания близо до главата. За да достигне до ЦНС, вирусът се разпространява по периферните нерви до спиналните ганглии където се размножава и в последствие инвазира гръбначния и главния мозък. По еферентните нерви достига до субмаксиларните слюнчени жлези, където достига значителни концентрации.

Клинична картина. Характерно е изтръпването или безчувствеността в мястото на ухапването, дори след заздравяване на раната. Продромалният период се изразява с повишена температура, анорексия, неразположение и главоболие. След 2-4 дни се развиват неврологичните симптоми, които се изразяват в дизартрия, безпокойство и психомоторна възбуда, последвани от дисфагия с изтичане на слюнка от устата, хидрофобия - спазми на мускулите на гърлото при пиене на вода (по-рядко само при нейния вид), диплопия, безчувственост и спазми на лицевата мускулатура. Тези симптоми се дължат на засягане на тегментните медуларни ядра. Те се последват от генерализирани епилептични припадъци, объркаост и състояние на крайна възбуда, психоза, остра асцендираща парализа на фарингеалната и дихателната мускулатура и кома до смъртта, която настъпва след 4 до 10 дни.

Рядката паралитична форма се дължи на засягане на гръбначния мозък.

Диагноза: Най-сигурна е имунохистохимичната или с флуоресцентни антитела нефиксирана проба от мозъчна биопсия на евтаназираното болно животно. В специализирани лаборатории може да се докаже и с култивация на вируса от ликвор,

слюнка или от мозъчна биопсия. Наличието на антитела в ликвора също могат да поставят диагнозата. При МРТ се установяват T_2 лезии в ствола, хипокампа и хипоталамуса.

Лечение. При нарушение на кожата е необходима и профилактика на тетануса.

Ако животното е болно или е избягало и не може да се изследва, се започва профилактика. Човешкият противобесен имуноглобулин *Rabies immunoglobulin се назначава в доза от 20 IU/kg (1/2* се инфилтрира около раната и другата ½ - интрамускулно). Тази пасивна имунизация за 10-20 дни дава време за провеждане на *активна имунизация с HDCV (човешка диплоидна клетъчна ваксина) 1 ml i.m. в деня на ухапването и на 3, 7, 14, и 28 де*н. Ваксината повишава образуването на антитела към чуждия протеин.

4.2.7. Демиелинизиращи вирусни енцефаломиелити

Остър дисеминиран енцефаломиелит (ОДЕМ). "Виж Множествена склероза и други демиелинизиращи заболявания."

Остър некротизиращ хеморагичен енцефаломиелит (остър хеморагичен левкоенцефаломиелит на Weston-Hurst). Представлява най-тежката форма на ОДЕМ.

Енцефалити и енцефаломиелити при остри обривни инфекции и след ваксинации (Постинфекциозни и поствакcинални дисеминирани енцефаломиелити)

Етиопатогенеза. Възникват в периода на оздравяване на инфекциозната болест и са незадължително усложнение на обривни и други инфекции (морбили, рубеола, вариола, варицела, паротит) и ваксинации (против вариола, морбили, заушки, грип, антирабична, жива ваксина на Sabin и при прилагане на тетанусов антитоксин). Най-чести са след рубеола и морбили. Счита се, че са демиелинизиращи автоимунни заболявания. Вероятно вируса тригерира имунно медиирана реакция срещу миелина в ЦНС и предизвиква заболяване. Не може напълно да се отхвърли възможността за директна инфекция на ЦНС. Срещат се по-често при деца. Клинично и патоанатомично са неразличими от ОДЕМ, който възниква и след банални респираторни инфекции, грип, инфекциозна мононуклеоза, cytomegalovirus, Epstein-Barr, mycoplasma pneumoniae и дори след HIV инфекция. Проявяват се и като параинфекциозни енцефаломиелити – започват още по време на инфекциозното заболяване.

Патоморфологично се установяват перивенозна серодиапедеза, демиелинизация и глиоза. Лезиите са пръснати в кората, подкоровото бяло вещество, мозъчния ствол, гръбначния и малкия мозък, с предимно засягане на едни или други части на нервната система в зависимост от основното инфекциозно заболяване. Мозъчните лезии са овални, а аксоните са относително запазени.

Клинично се проявява няколко дни или седмици след фебрилното заболяване, когато пациента привидно оздравява. Могат да протекат в различна клинична форма – като енцефалит или като миелит с повишаване на температурата до 39-40°C и менингеална реакция.

Енцефалитната форма има остро начало с объркаост, сомнолентност, главоболие, атаксия, огнищни или генерализирани епилептични припадъци, децеребрационна спастичност, помрачено съзнание или делирни преживявания, ступор и кома. Няколко дни по-късно, след проясняване на съзнанието, се появяват огнищните прояви (пирамидни симптоми, корова слепота, миоклонии, афазия, хореоатетоза и тежки автономни дисфункции). По-рядко има неврит на зрителния нерв или церебеларна атаксия. В много случаи, особено след паротит заболяването протича по-леко, само с менингеален синдром, главоболие и объркаост.

Морбилният енцефалит се развива 3-7 дни след екзантема с начални епилептични припадъци, хеми- и квадрипарези, пареза на очедвигателните нерви, мехурни смущения и др. Остатъчните явления в около 20 до 40% от случаите се изразяват в симптоматична епилепсия, спастични парези, афатични разстройства и др.

При предимна локализация на процеса в малкия мозък, както е при болните с енцефалит след *варицела*, преобладават острата атаксия, дизметрията, интенционният тремор и др.

Миелитната форма е типична след ваксинация против бяс и варицела. Протича като остър или подостър трансверзален миелит (най-често с торакално ниво) с болки в гърба, пълна или частична вяла пара- или квадри- пареза, загуба на сухожилните рефлекси, сфинктерни и сетивни нарушения с ниво. В други случаи може да протече като асцендиращ, дифузен или частичен миелит – синдром на Brown-Sequard, засягане на задните колони или територията на предната спинална артерия. След антирабична ваксинация миелитният процес е с дорзо-лумбална локализация или възходящ тип Landry. Смъртността е голяма при булбо-понтинните форми.

Изследванията показват леко повишаване на лимфоцитите и протеина в ликвора. Чрез МРТ се установяват двустранни конфлуиращи T_2 хиперинтензни лезии

на бялото мозъчно вещество в двете хемисфери. ЕЕГ изследването показва генерализирана активност с ниска честота (4-6 Hz) и висока амплитуда.

Диференциална диагноза. Постваксиналните и постинфекциозните енцефаломиелити се разграничават от вирусните въз основа на анамнезата, клиничната картина и лабораторните изследвания – ликворни, високи серумни концентрации на чернодробните ензими и др. Трябва да се направи диференциална диагноза и с множествена склероза.

Лечението е с кортикостероиди. *Плазмаферезата и интравенозното вливане на имуноглобулини също са ефективни.*

Прогнозата - смъртността е между 30 и 50%. В много случаи след оздравяването остават трайни нарушения в поведението, изоставане в умственото развитие, парези или епилептични припадъци.

Остър церебелит (остра атаксия в детството)

Етиологията най-често се свързва с варицела, но може да настъпи след детските инфекциозни заболявания (дребна шарка, коклюш, скарлатина), ентеровируси (coxsackie), Epstein-Barr вирус, микоплазма, цитомегаловирус, Q-треска, рядко при herpes simplex и varicella-zoster вирус, при ваксинации и при респираторни инфекции.

Клинично менингоцеребелита настъпва остро, за 1-2 дни, най-често след първия ден от заболяването. Протича с атаксия, по-рядко с дизартрия и нистагъм. Появяват се конфузия, повишен мускулен тонус в крайниците, рефлекс на Babinski. Възстановяването е бавно, с остатъчни симптоми.

Изследванията показват лека плеоцитоза, повишен или нормален ликворен протеин, нормален МРТ.

<u>Лечение на острите вирусни менингоенцефалити</u>

(Табл.4. 4.)

Herpes simplex менингоенцефалит и миелит

acyclovir 10 mg/kg /8 часа (30 mg/kg дн.) в продължение на 14 дни i.v. в 100 ml физиологичен р-р.

Herpes zoster менингоенцефалит и миелит

acyclovir в по-високи дози.

Epstein-Barr менингоенцефалит и миелит

acyclovir 10 mg/kg /8 часа (30 mg/kg/дн.) в продължение на 14 дни i.v. в 100 ml физиологичен р-р.

Табл.4. 4. Терапия на вирусните менингоенцефалити

Вирус	**Лечение**
HSV 1 и 2	Acyclovir 30 mg/kg i.v. разделен на 3 приема за 14-21 дни при неонатални енцефалити 20 mg/kg на 8 часа i.v. за 21 дни Acyclovir, Famciclovir, Valacyclovir per os при менингити, асоциирани с генитален херпес
VZV	Acyclovir 60 mg/kg i.v. разделен на 3 приема
CMV	Gancyclovir Foscarnet
EBV	Acyclovir (ограничена ефективност)
Enterovirus	Pleconaril Имуноглобулин i.v. при хипогамаглобулинемия и новородени със сепсис

<u>Лечение на острите и хронични спирохетни менингити, менингоенцефалити и енцефаломиелити</u>

Остър лимфоцитарен менингоенцефалит и миелит в стадий II на невроборелиоза:

Ceftriaxone 2 g за 24 ч. i.v. в продължение на 14 дни

Cefotaxime 3 x 2 g i.v. за 14 дни

*Penicillin*4 x 5 000 000 ME за 14 дни

Хроничен енцефалит или Енцефаломиелит в стадий III на невроборелиоза:

Провежда се същата схема на лечение както при острия

Асимптомен менингит при невролуес

Penicillin 4 x 6 000 000 i.v. в продължение на 14 дни.

<u>Лечение на подостри и хронични микотични менингити и менингоенцефалити</u>

Cryptococcus neoformans менингоенцефалит

- *Amphotericin B* до обща доза 1500-2000 mg + flucytosine перорално 150 mg/kg дн. в 3 или 4 приема в продължение на 14-20 дни
- *Amphotericin B* се назначава след тест-доза за поносимост от 0,2 mg/kg/24 ч. в 500 ml 5% глюкоза в инфузия за 4-6 часа, като в следващите дни дозата се увеличава с 0,2 mg/kg до 1 mg/kg/24 ч.

Кандидозен менингоенцефалит

- *имунокомпетентни болни:* Amphotericin B + flucytosine както при криптококов менингит.
- *имунокомпрометирани болни:* fluconazol в начална доза 400 mg дн. в продължение на 8 дни.

Аспергилоза

- *Amphotericin B* + flucytosine, както при криптококовия менингоенцефалит.

Лечение на подострите и хронични паразитни менингоенцефалити

Цистицеркозен менингоенцефалит

- P*raziquantel50* mg/kg/24 ч. дн.15-30 дни.

Токсоплазмен менингоенцефалит

- *Spiramicine* 3 g и комбинацията pyrimethamine25 mg и sulfadiazine2-4 mg дневно за 3-4 седмици.

5. Левкодистрофии, невролипидози, обменни енцефалопатии, церебеларни дегенеративни заболявания или атаксии (ЦДЗ, ЦДА)

Левкодистрофиите, невролипидозите, обменните енцефалопатии, церебеларни дегенерации са редки дегенеративни или дизметаболитни заболявания на ЦНС. Класифицират се като:

-Болести с натрупване в лизозомите (невролипидози): **ганглиозидози** (сфинголипидози)- **цереброзидози** (Болест на Gaucher, Болест на Fabry), **сфингомиелинози** (Болест на Nieman-Pick), **сиалидози**; **мукополизахаридози; други миоклонус епилепсии**.

-Левкодистрофии и левкоенцефалопатии

-Засягащи горен и долен моторен неврон и пирамидни пътища (Латерална амиотрофична склероза, Фамилна спастична параплегия, Спинална мускулна атрофия)

-Базални ганглии:

-С начало в детската възраст: dystonia progressiva deformans, Болест на Hallervorden-Spatz, Болест на Fahr;

- **Малък мозък: Церебеларни дегенеративни заболявания** (спиноцеребеларни, церебеларни и цереброцеребеларни атаксии) **Автозомно-доминантни атаксии (**АД спиноцеребеларни атаксии; Епизодични атаксии -ЕА1-7; АД митохондриални болести с атаксия)**; Автозомно-рецесивни атаксии** /при вродени дефекти в развитието; при метаболитни дефекти; при нарушения в ДНК възстановяването; дегенеративни прогресиращи и асоциирани с други симптоми /; **Х-свързани** /Синдром Х чуплива хромозома –тремор/атаксия; Х-свързани митохондриални болести и атаксия (XLSA/A)/; **Хередоатаксии с майчино унаследяване; Спорадични атаксии /** Церебеларна атаксия с късно начало; Оливо-понто-церебеларна атрофия (OPCA); Церебеларен тип мултисистемна атрофия/

Диагностициране на дегенеративните и дизметаболитни заболявания на ЦНС:

- Неврологично изследване в динамика с данни за прогресиращ неврологичен дефицит;
- Офталмологично изследване - амблиопия, амавроза;
- КТ/ МРТ на главен мозък - обширна демиелинизация, обща или локализирана прогресираща мозъчна атрофия;
- Ликворно изследване - увеличен белтък →ДД при ЛАС, за наследствена спастична парапареза, за SMA, за болест на Friedreich, болести с натрупване в лизозомите, левкодистрофии
- ЕЕГ - при епилептични пристъпи и миоклонии
- ЕМГ- за диагноза на LAS, за наследствена спастична парапареза, SMA, полиневропатия при някои видове левкодистрофии и церебеларни дегенерации), треморограма (при изявен тремор), вродени миастении, миопатии , мускулни дистрофии, НСМН
- Метаболитен скрининг - съответен за отделните нозологични единици дефект
- Ензимен дефицит - в култура от фибробласти
- Невропсихологично изследване- за когнитивни нарушения в динамика
- Мускулна биопсия (мозъчна биопсия?) при индикации.

Генетично изследване: левкодистрофии, натрупване в лизозомите, ЛАС, наследствена

спастична параплегия, SMA, болест на Huntington.

Невролипидозите и левкодистрофиите са наследствени дегенеративни заболявания на нервната система с начало в детската възраст, които са резултат от определен метаболитен дефект. Характеризират се с абнормни липидни натрупвания в мозъчните неврони (невролипидози или полиодистрофии) или с нарушен миелинов синтез или демиелинизация (левкодистрофии и левкоенцефалопатии).

5.1.Невролипидози

Невролипидози (болести с натрупване в лизозомите) са редки болести.

Невроналните цероидлипофусцинози са най-честите болести на натрупването със заболяемостта от невронна цероидлипофусциноза е от 0,56/100000 до 5/100000, като най-честа е инфантилната форма. Честотата на болестта на Tay-Sachs (G_{M2} ганглиозидоза, дефицит на хексозаминидаза А) еоколо1/112 000 население , като е значително по - висока при евреите (1/3 900). Болестта на Nieman-Pick е с честотата е от 1/40 000 до 1/150 000 население.

Табл.5.1. Болести с натрупване в лизозомите

Болест	Предаване/ локус	Ензимен дефект	Натрупване в лизозомите
Болест на Tay-Sachs	АР/15q23-q24; 5q11.2-q13.2.3.	Хексозаминидаза А	G_{M2} ганглиозиди
Късна инфантилна и детска G_{M1} ганглиозидоза	3 хромозома	β-галактозидаза	G_{M1} ганглиозиди (Гликосфинголипиди)
Болест на Niemann-Pick C (NPA, NPB, NPC)	АР/ 11p15.1(NPA); 18q11 (NPC 1), 14q24.3 (NPC 2)	Сфингомиелинидаза	Сфингомиелин, нарушен холестеролов вътреклетъчен транспорт
Болест на Gaucher	Хромозома 1	Кисела β-глюкоцереброзидаза	Глюкоцереброзиди
Болест на Fabry	ХР/Х21.33-q22	α-галактозидаза А	Церамид-глюкоза-галакто-галактоза

Невронална цероид-липофусциноза (NCL 1,2,3, 5,6,7,8,10)	**АР** • CLN 1- 1p32 • CLN 2- 11p15.5 • CLN3-16p12.1 • CLN 5- 13q21.1-q32 • CLN 6- 15q21-q23 • CLN 7-4q28.1-q28.2 • CLN 8- 8p23 • CLN 10-11p15.5	• Палмитоил-протеин-тиоестераза (NCL 1); • Трипептидил-пептидаза(NCL 2)	Цероид и липофусцин
Мукополизахаридози (MPS)- 7 типа: болести на Hurler (1), Hunter (2), Sanfilippo (3), Morquino (4), Maroteaoux – Lamy (6), Sly (7)	АР (4 хромозома-болест на Hurler), ХР (Xq28-болест на Hunter)	α-L-идуронидаза (болест на Hurler, болест на Hunter), хепаран –N сулфатаза (Sanfilippo), Галактоза-6-сулфат-сулфатаза (Morquino) β-глюкоуронидаза (Sly)	Глюкозоаминогликани
Муколипидози (Сиалидози)	6 p21.3.; 10 и 20 хромозома	α-невроаминидаза/ β-галактозидаза	Мукополизахариди, сфинголипиди и гликолипиди

Изследвания: *КТ и МРТ* показват прогресираща мозъчна и малкомозъчна атрофия в началото и с Т2-хиперинтензитет на бялото вещество перивентрикулно. *ЕЕГ:* При ранната инфантилна форма основната активност не се потиска при отваряне на очите, сънните вретена изчезват между 1 и 2 годишната възраст, а около 3 г. амплитудите на вълните се снижават до изоелектричната линия. При късната инфантилна форма ЕЕГ е с високоамплитудни окципитални острия при фотостимулация с ниски честоти (1 - 2 Hz).*Зрителните евокирани потенциали (ЗЕП) и ретинограмата* са абнормни с потискане до пълно изчезване на нормалните потенциали. При флаш-стимулация при късната инфантилна форма са налице гигантски ЗЕП. *Ликворът* е с нормални показатели. При ранната инфантилна форма с начало под 2 г. има ензимен дефицит на *PPT 1,* в редки случаи на *TPP1; при късната инфантилна - на TPP1. Хистологичното изследване* на кожа, конюнктива или ректална

мукоза показва наличие на автофлуоресценция, а *електронно – микроскопското изследване* - грануларни осмофилни натрупвания в лизозомите.

Алгоритъмът за диагнозата «невронална цероидлипофусциноза» включва: 1. *При начало под 2 г.*- изследване за *дефицит на PPT 1* и на *TPP1*(възможен в редки случаи); *2.* При начало между 2 и 4 г.- изследване за *дефицит на TPP* и *на PPT 1* (възможен в редки случаи), а при нормални стойности на ензимите- *кожна биопсия с електронна микроскопия за* установяване на натрупване в лизозомите и *генетични изследвания за* CLN5, CLN6 и CLN8*; 3. При начало от 5 до 12 г.*- при наличие на вакуолни лимфоцити- *генетични изследвания за* CLN3 и изследване за *ензимен дефицит на PPT 1 и TPP1* (възможен в редки случаи),а при липса-*кожна биопсия с електронна микроскопия за натрупване в лизозомите; 4. При възрастни*-кожна биопсия и електронна микроскопия за натрупване в лизозомите и генетични изследвания за CLN8 при финландци и турци.

Диагностицирането на типа на невролипидозите се основава на **(Табл.5.1.)**

- *Клиничната картина* с прогресиращ квадрипаретичен, церебеларен, дементен синдром, слепота, характерни промени в макулата (тип "черешово петно"), епилептични припадъци, миоклонус и наличие на хепато - спленомегалия при болестта на Nieman – Pick и на Gaucher.
- *Установен ензимен дефицит*: на хексозаминидаза А при болест на Tay-Sachs; на сфингомиелиназа при болест на Nieman - Pick; на глюкоцереброзидаза при болест на Gaucher, на галактозидаза А при болест на Fabry; на палмитоил – протеин - тиоестераза 1 и трипептидил-пептидаза 1 при невронните цероид липофусцинози; дефицит на α-невроаминидаза или β-галактозидаза при сиалидози.
- *Невроизобразяващите изследвания (КТ и МРТ)*визуализират прогресираща мозъчна атрофия.
- *Генетични изследвания* с доказване на характерни генни дефекти

Диференциална диагноза на невролипидозите. Разграничават се от:

- *Левкодистрофии*. При част от тях има уточнен метаболитен дефект. МРТ находката е с обширни демиелинизации. Установява се и полиневропатен синдром при метахроматичната левкодистрофия и глобоидоклетъчната левкодистрофия тип Krabbe.
- *Хронично - персистиращите невроинфекции*. При субакутния склерозиращ паненцефалит (SSPE) и HIV енцефалопатията в ликворните изследвания има повишени интратекален синтез на Ig G и антитела срещу вирусния причинител.

Лечение:

Патогенетично лечение се провежда при някои невролипидози:

- **болест на Gaucher 1** тип - ензимозаместително лечение с*imiglucerase* - 60 U /kg през 14 дн
- **болест на Fabry** - ензимозаместително лечение с*agalsidase beta* -1 mg/kg през 14 дни;.
- **болест на Nieman-Pick C и при болест на Gaucher I тип**, неподходящи за лечение с ензимозаместителна терапия се прилага *субстрат- редуцираща терапия* с *Miglustat,* нискомолекулен обратим инхибитор на синтезата на гликосфинголипидите, сфингозина и холестерола, в доза до 3x200 mg/дневно .

Симптоматично лечение според клиничните изяви:

- Антиепилептични лекарствени продукти (виж лечение на епилепсиите)
- Миорелаксанти:
  - *Baclofen* (0,4 до 2 mg/kg) с ниска начална доза в 3 - 4 приема и повишаване през 3 дни съобразно ефекта. При деца на 1 - 2 г. дозата е 10 - 20 mg/дневно, на 2-6 г.- 20 - 30 mg/дневно, 6 - 10 г.- 30 - 60 mg/дневно.
  - *Biperiden* - 0,5 - 1 mg/дневно за деца от 1 до 3 г., от 1 до 3 mg/дневно при деца от 3 до 15 г.
  - *Tolperisone* - от 50 mg до 300-450 mg според клиничния ефект.
  - *Botulinum Toxin A* чрез локални апликации в спастичния мускул се редуцира рязко спастицитета за 4 до 8 месеца
- **Общи грижи**

5.2. Левкодистрофии и левкоенцефалопатии

Левкодистрофиите и левкоенцефалопатиите са редки прогресиращи дегенеративни заболявания на нервната система с начало в детската възраст с нарушен миелинов синтез в централната нервна система (ЦНС), по-рядко и в периферните нерви с изяснен или все още неясен генен или метаболитен дефект. Включват широк кръг заболявания с начало в различни възрастови периоди на детството, с разнообразна клинична изява (**Табл. 5.2.**)

Табл.5.2.Детски левкодистрофии и генетични левкоенцефалопатии

Левкодистрофия	**Генен дефект**	**Основни изяви**	**Диагностичен тест**
Болест на Alexander	GFAP	Макроцефалия при инфантилния тип	Молекулярно-

			генетичен анализ (МГА)
Болест на Canavan	ASPA	Макроцефалия при инфантилния тип	NAA в серум, МГА
Болест на Krabbe	*GALC*	Бърз регрес при кърмачета, полиневропатия, бавна прогресия при юношеските форми	Снижена *β*–галактоцереброз идаза
Метахроматична левкодистрофия	ARSA	МРТ- левкоенцефалопатия, възможно и полиневропатия	Снижена арилсулфатаза, МГА
Метахроматична левкодистрофия с множествен сулфатазен дефицит	SUMF 1	Лицев дизморфизъм, ихтиоза, лимфоцитни гранули	Сулфатази, МГА
Х-свързана адренолевкодистрофия	ABCD 1	Поведенчески разстройства у момчета, МРТ с левкодистрофия	Дълговерижни мастни киселини в кръв
Болест на Pelizeaus – Merzbacher	PLP1	Вроден преходен стридор, ранен нистагъм, хипомиелинизация	МГА
Pelizeaus – Merzbacher-подобни заболявания I и II тип	GJC2, GJA12, AIMP 1	Хипомиелинизация	МГА
Синдром на Aicardi-Goutieres	TREX 1	Микроцефалия, СТ с мозъчни калцификати	МГА
Левкоенцефалопатия с калцификации и кисти	-	Ретинопатия, МРТ- кисти, СТ с мозъчни калцификати	-
Мегаленцефална кистична левкоенцефалопатия	MLC1, глиален CAM	Макроцефалия, кистични лезии, левкоенцефалопатия	МГА
Кистична	RNAS	МРТ-кистични лезии	МГА

левкоенцефалопатия без мегаенцефалия	ET2		
Детска атаксия с централна хипомиелинизация (Vanishing white matter disease)	EIF21 B1-5	Влошаване, предизвикано от стрес или травма; МРТ левкоенцефалопатия; възможно и полиневропатия	МГА
Хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и (H-ABC)	TUBB 4A	МРТ: хипомиелинизация, атрофия на базалните ганглии и малкия мозък	-
Левкоенцефалопатия със стволово и гръбначномозъчно засягане и повишен лактат	*DARS 2*	МРТ: характерна локализация на лезиите, повишен лактат при МР спектроскопия	МГА
Хипомиелинизация с тремор и атаксия	10q22.3-10q23.31	Регрес между 1 и 5 г.	-
Хипомиелинизация с конгенитална катаракта	*FAM126A*	МРТ хипомиелинизация, катаракта и възможна невропатия	МГА
Хипомиелинизация, хиподонтия, хипогонадотропен хипогонадизъм	612440	Зъбни аномалии, късен пубертет, МРТ хипомиелинизация	Ендокринни изследвания
Митохондриални болести	MIT	Голяма хетерогенна група болести, често с мултиорганни симптоми	Ликворният лактат може да е повишен
Сиалидоза	SLC17 A5	Междинна форма между неонатална лизозомна болест, болест на Salla; МРТ - хипомиелинизация	
Разстройства на органичните киселини		Голяма хетерогенна група заболявания, възможна макроцефалия	Органичникисели ини в урината

Глицинова левкоенцефалопатия	-	Бързо прогресираща вакуолна левкоенцефалопатия	Ликворен глицин
Фолатен рецепторен дефект	FOLRI1	МРТ- хипомиелинизация	Нисък фолат в ликвор
Фукозидоза	FUCA1	МРТ- хипомиелинизация	Фукозидоза
Церебрална АД артериопатия със субкортикални инфаркти и левкоенцефалопатия (CADASIL)	NOTCH3	Доминантна фамилност или спорадични мозъчни кръвоизливи	МГА
Вродено разстройство на гликолизирането (CDG)		Хетерогенно разстройство	Атипични трансферини

Основното изследване за диагностицирането на левкодистрофиите и левкоенцефалопатиите е магнитнорезонансната томография (МРТ) на главния мозък. Визуализират се обширни лезии в бялото вещество, хипомиелинизация в Т2 измерването, а в някои случаи и кисти или калцификати, на базата на което левкодистрофиите и левкоенцефалопатиите могат да се разделят на 4 основни групи:

1. *Заболявания с обширни МРТ лезии: Болест* на Alexander; Болест на Canavan; Глобоидоклетъчна левкодистрофия (тип Krabbe); Х-свързана адренолевкодистрофия; Метахроматична левкодистрофия; Метахроматична левкодистрофия с множествен сулфатазен дефицит; Митохондриални болести.

2. Заболявания с МРТ лезии с кисти: Мегаленцефална кистична левкоенцефалопатия; Кистична левкоенцефалопатия без мегаенцефалия; Левкоенцефалопатия с калцификати и кисти; Глицинова левкоенцефалопатия.

3. *Заболявания с хипомиелинизация*: Болест на Pelizeaus–Merzbacher и Pelizeaus–Merzbacher-подобни заболявания; Хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и малкия мозък (H-ABC); Хипомиелинизация и конгенитална катаракта; Тремор-атаксия и централна хипомиелинизация; Хипомиелинизация, хиподонтия, хипогонадотропен хипогонадизъм; Хипомиелинизация с монокарбоксилат транспортер 8-дефицит; Фукозидоза; Фолат-рецепторен дефицит; Сиалидоза.

4. *Заболявания с калцификати:* Синдром на Aicardi–Goutieres; Левкоенцефалопатия с калцификати и кисти.

Левкодистрофиите и левкоенцефалопатиите започват в ранната детска, детската, юношеската и младата възраст и според възрастта на началото на заболяването са описани ранни и късни инфантилни, детски, юношески и късни форми. За всеки период са установени преобладаващите форми на заболяванията (**Табл. 5.3.).**

Табл.5.3. Характерни форми на левкодистрофиите и левкоенцефалопатиите според възрастта на изява на симптомите

Възраст при началото на симптомите	**Левкодистрофии и левкоенцефалопатии (според вероятната честота)**
Кърмаческа възраст (до 1 г.)	• Глобоидоклетъчна левкодистрофия (болест на Krabbe) • Болест на Canavan • Детска атаксия с централна хипомиелинизация (Vanishing white matter disease) • Мегаленцефална левкоенцефалопатия с кисти • Синдром на Aicardi-Goutieres
Детска възраст - между 1 и 5 г.	• Метахроматична левкодистрофия • Болест на Alexander • Детска атаксия с централна хипомиелинизация (Vanishing white matter disease) • Мегаленцефална левкоенцефалопатия с кисти • Хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и малкия мозък • Левкоенцефалопатия със стволово и гръбначномозъчно засягане и повишен лактат • Гигантна аксонна невропатия тип I
Юношеска възраст	• Х-свързана адренолевкодистрофия • Метахроматична левкодистрофия • Детска атаксия с централна хипомиелинизация (Vanishing white matter disease) • Мегаленцефална левкоенцефалопатия с кисти • Болест на Alexander • Левкоенцефалопатия със стволово и

	гръбначномозъчно засягане и повишен лактат
Юношеска и млада възраст	• Метахроматична левкодистрофия • Детска атаксия с централна хипомиелинизация (Vanishing white matter disease) • Левкоенцефалопатия със стволово и гръбначномозъчно засягане и повишен лактат

Левкодистрофиите са дегенеративни заболявания на бялото вещество на ЦНС (олигодендроцити и миелин), в някои случаи съчетани и с периферна демиелинизация. Причиняват се от генетично обусловена *дисмиелинизация* - *хипомиелинизация (*непълен миелинов синтез) или *деструкция на миелина*. Тук се включват болестта на Krabbe, метахроматичната левкодистрофия, Х- свързаната адренолевкодистрофия, болестта на Pelizeaus – Merzbacher, болестта на Alexander и болестта на Canavan. (**Табл.5.4**) Честота им общо е около 25/100 000 население.

Табл. 5.4. Левкодистрофии - генни дефекти, ензимен дефицит, биохимични маркери, лабораторни изследвания и клинични особености

Болест	**Предаване, ген/ локус**	**Ензимен дефицит /биохимичен маркер**	**МРТ, ликвор, ЕМГ и клинични особености**
Метахроматична левкодистрофия (Лизозомна сфинголипидоза)	АР • ARSAген(22q13.31) • PSAP ген (10q21-22)	• ↓Арилсулфатаза А • ↓ Просапозин	• Обширна подкорова демиелинизация • ↑Ликворен протеин (0,7 - 4,5g/l). • ЕМГ - данни за демиелинизираща полиневропатия
Болест на Krabbe (Глобоидоклетъчна левкодистрофия)	АР • GAL Сген (14q31)	↓ β – галактоцереброзидаза	• Обширна подкорова демиелинизация • ↑ Ликворен протеин (0,7 - 4,5g/l). • ЕМГ - данни за демиелинизираща полиневропатия
Х-свързана	Х-свързано	• ↓ Ко-синтетаза на	• Обширна окципито-

адренолевкодистрофия (пероксизомна болест)	• ABC D1 ген (Xq28)	дълговерижни мастни киселини • ↑ дълговерижни мастни киселини (C22-30)	париетална демиелинизация • ↑ Ликворен протеин • ЕМГ - данни за демиелинизираща полиневропатия
Болест на Pelizeaus – Merzbacher и подобни заболявания	Х-свързано • PLP1, GJC2,GJA12, AIMP1 (Xq21-q22)	Дефицитен синтез на PLP1	• Обширна демиелинизация • Ранен церебеларен и екстрапирамиден синдром
Болест на Alexander	АД; • GFAP (17q21)	GFAP, Розенталови фибри, ↑ Ликворен αβ-кристалин	• Обширна фронтална демиелинизация • ↑ Ликворен αβ- кристалин • Макроцефалия
Болест на Canavan	АР; • ASPA (17 pter-p13)	• ↓N-аспартоацилаза • ↑ N-ацетиласпартат– кръв (NAA), урина, ликвор	• Дифузна хипомиелинизация, оток, късна атрофия • Макроцефалия

Общите клинични симптоми при левкодистрофиите са резултат от прогресираща увреда на кортикоспиналния, кортикобулбарния, церебеларните и зрителните пътища. Те се манифестират с прогресиращи зрителни нарушения (амблиопия и амавроза), деменция, пирамиден, церебеларен, екстрапирамиден и епилептичен синдром. С *MPT* на главен мозък при T_2 измерване се визуализират обширни подкорови, най-често симетрични зони на демиелинизации, контрастиращи се с gadolinium. **(Табл.5.4.)**

Левкоенцефалопатиите са нов клас наследствени заболявания на бялото вещество, с ненапълно изяснен генен дефект: “Vanishing white matter” disease (детска атаксия с централна хипомиелинизация); Мегаленцефална левкоенцефалопатия със субкортикални кисти; Хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и cerebellum (H-ABC); Левкоенцефалопатия със стволово и гръбначномозъчно засягане и повишен лактат, но са описани и случаи с нормален лактат (Табл. 5.5.)Протичат със забавено нервно-психично развитие, бавно прогресираща квадрипареза и церебеларна атаксия, а

е възможна и екстрапирамидна симптоматика (при *H-ABC)*. В МРТ е налице хипомиелинизация/ демиелинизация, в някои случаи и субкортикални кисти (при мегаленцефалната левкоенцефалопатия със субкортикални кисти). При магнитно-резонансната спектроскопия (МРС) се разкрива характерна патология- аксонопатия при *детската атаксия с централна хипомиелинизация*, глиоза (при H-ABC) или повишен лактат (при левкоенцефалопатията със стволово и гръбначномозъчно засягане).

Табл.5.5.Клинична характеристика и **МРТ/МРС при левкоенцефалопатиите**

Болест	**Предаване/ локус**	**Генен дефект**	**МРТ/МРС диагноза**	**Клинична характеристика**
“Vanishing white matter” disease (детска атаксия с централна хипомиелинизация)	АР, 12;14q24; 1;2p23;3q27	Еукариотен фактор инхибиращ транслацията: EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5	левкоенцефалопатия с избледняване на бялото вещество; МРС- първична аксонопатия	Бавно прогресираща атаксия и пирамидна увреда оптична атрофия, епилепсия; епизоди от бързо влошаване при фебрилни заболявания, травми на главата
Мегаленцефална левкоенцефалопатия със субкортикални кисти	АР	MCL 1 ген	МРТ: левкоенцефалопатия с обширни симетрични подкорови демиелинизации, субкортикални кисти	Макроцефалия, прогресиращ спастицитет и атаксия
Хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и cerebellum (H-	АД	*TUBB4A*	МРТ проследяване: атрофия на бялото подкорово	Нарушено ранно развитие, екстрапирамиден синдром (хореоатетоза, ригидност, дистония),

ABC)			вещество, неостриатум (putamen >pallidum) МРС проследяване: глиоза	атаксия, спастицитет. Различна степен на умствен дефицит
Левкоенцефалопатия със стволово и гръбначномозъчно засягане и повишен лактат	АР		МРТ: обширни симетрични подкорови демиелинизации в corpus callosum, мозъчния ствол и гръбначния мозък МРС: повишен лактат в областите с демиелинизация	Бавно прогресираща пирамидна, церебеларна и задностълбцова увреда

Диагностицирането на типа и клиничната форма на левкодистрофията е на базата на:

1. *Клиничната картина* с прогресиращ неврологичен дефицит от засягане на пирамидните и церебеларни пътища, епилептични припадъци, оптична атрофия, липса на макулна дегенерация, периферна полиневропатия (в някои случаи); особености в симптоматиката – ранен нистагъм при болестта на Pelizeaus -Merzbacher, макроцефалия при болестта на Canavan и Alexander.

2. *Характерна локализация на демиелинизациите в МРТ* (парието - окципитална - при Krabbe, фронтална - при Alexander)

3. *Откриване на определен биохимичен дефект*: арилсулфатазен дефицит при метахроматичната левкодистрофия, дефицит на β-галактоцереброзидазата при болестта на Krabbe, увеличен N-acetylaspartat при болест на Canavan и високи стойности на дълговерижните мастни киселини при адренолевкодистрофията.

4. *Генетични изследвания* за разкриване на специфичен генен дефект

Диференциална диагноза. Левкодистрофиите се диференцират от:

- *Левкоенцефалопатии.* По-бавно прогресиращи заболявания, без специфичния ензимен и генен дефект, характерни за левкодистрофиите.
- *Невролипидози.* Характеризират се с ранна изява на миоклонус, епилептични припадъци, ретинална дегенерация, екстрапирамидни хиперкинези, хепатоспленомегалия (болест на Niemann - Pick и на Gaucher), макроцефалия при болестта на Tay – Sachs. Установяват се характерни лизозомни клетъчни включвания. МРТ и КТ визуализират дифузна мозъчна атрофия. Установява се характерен за отделните форми ензимен дефицит.
- *Детска церебрална парализа*. Има непрогресиращ двигателен и интелектуален дефицит с различна етиология (вродени мозъчни малформации, генен дефект, хипоксично - исхемична енцефалопатия, родов травматизъм).
- *Вродени инфекции на ЦНС* (цитомегаловирусна, херпес симплекс вирусна инфекция, вродена рубеола, токсоплазмоза). Диагностицират се по характерната клинична картина, КТ находка с калцификати и серологичните данни.
- Подостри енцефалити (SSPE, HIV енцефалопатия). Доказва се вирусен причинител.
- *Митохондриални енцефаломиопатия* при вроден дефект в лактатния метаболизъм с прогресиращо мултисистемно засягане на ЦНС, периферните нерви и мускулите, зрението (пигментен ретинит) и слуха. Много характерна е прогресиращата външна офталмоплегия, полимиоклонусът, атаксията, високите стойности на лактат в серума и ликвора и мускулната биопсия с разкъсани червени влакна.
- *Епилептични енцефалопатии*. Синдромите на West, Dravet и Lennox - Gastaut протичат с прогресиращ когнитивен и неврологичен дефицит.

Лечение при левкодистрофиите и левкоенцефалопатиите: Симптоматично лечение според клиничните изяви:

- Антиепилептични лекарствени продукти (виж лечение на епилепсиите)
- Миорелаксанти:

- *Baclofen* (0,4 до 2 mg/kg) с ниска начална доза в 3 - 4 приема и повишаване през 3 дни съобразно ефекта. При деца на 1 - 2 г. дозата е 10 - 20 mg/дневно, на 2-6 г.- 20 - 30 mg/дневно, 6 - 10 г.- 30 - 60 mg/дневно.
- *Biperiden* - 0,5 - 1 mg/дневно за деца от 1 до 3 г., от 1 до 3 mg/дневно при деца от 3 до 15 г.

- *Tolperisone* - от 50 mg до 300-450 mg според клиничния ефект.
- *Botulinum Toxin A* чрез локални апликации в спастичния мускул се редуцира рязко спастицитета за 4 до 8 месеца
  - Лечение на екстрапирамидния синдром с леводопа лекарствени продукти и допаминови агонисти
  - Витамини от група B, C
  - Водно-солева реанимация
  - Корекция на нарушенията на алкално-киселинното равновесие
  - Лечение в интензивно отделение при необходимост

5.3. Церебеларните дегенеративни заболявания или атаксии (ЦДЗ, ЦДА)

Церебеларните дегенеративни заболявания или атаксии (ЦДЗ, ЦДА) са хетерогенна група от невродегенеративни заболявания. Те се характеризират с церебеларна дисфункция в резултат на изолирана дегенерация на церебелума, неговите аферентни и еферентни пътища и добавяне на неврологични прояви от увреждане на ретините, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви.

I. Хередитарните атаксии" с установен генетичен дефект

1. Автозомно-доминантни атаксии

- *АД спиноцеребеларни атаксии* (SCA)
- *Епизодични атаксии* -EA1-7)
- *АД митохондриални болести с атаксия* - Синдром на Leigh (LS), АД- оптична атрофия и глухота (ADOAD), АД- хронична прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром (AD-CPEO +)

2. Автозомно-рецесивни атаксии (при вродени дефекти в развитието; при метаболитни дефекти; при нарушения в ДНК възстановяването; дегенеративни прогресиращи и асоциирани с други симптоми)

- Friedreich фенотипно - подобни атаксии
  - Атаксия на Friedreich
  - Атаксия при дефицит на vitamin E
  - Abetalipoproteinemia
  - Болест на Refsum
- Friedreich фенотипно - подобни атаксии с церебеларна атрофия
  - Болест на Tay-Sachs с късно начало

- Церебротендинозна ксантоматоза
- Спиноцеребеларна атаксия с аксонна невропатия
- АР митохондриални болести с атаксия : АР хронично прогресираща външна офталмоплегия (ARCPEO); сензорна атаксична невропатия, дизартрия и офталмоплегия (SANDO); синдром на митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS), ювенилна спиноцеребеларна атаксия и епилепсия (SCAE); Синдром на Alpers (AS); инфантилна спиноцеребеларна атаксия (IOSCA); Миоклонична епилепсия, миопатия и сензорна атаксия (MEMSA); Спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q10; дефицит на пируват-дехидрогеназния комплекс (PDC)

- Атаксии с ранно начало и церебеларна атрофия
  - Ataxia telangiectasia
  - Ataxia telangiectasia-подобен синдром
  - Атаксия с околомоторна апраксия 1 (AOA1)
  - Атаксия с околомоторна апраксия 2 (AOA2)
  - Charlevoix-Saguenay спастична атаксия
  - Cayman ataxia
  - Синдром на Marinesco-Sjogren

3. Х-свързани

- Синдром Х чуплива хромозома –тремор/атаксия
- Х-свързани митохондриални болести и атаксия (XLSA/A)

4. Хередоатаксии с майчино унаследяване

- Точкови мутации
  - t-РНК или r-РНК гени - митохондриалната енцефаломиопатия с лактатна ацидоза и инсултоподобни епизоди (MELAS); миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна (MERRF)
  - гени, кодиращи субединиците на дихателната верига - Леберова наследствена оптична невропатия (LHON); невропатия, атаксия и пигментен ретинит (NARP); Синдром на Leigh (LS); синдром на Leigh с майчино предаване (MILS)
- Единични, големи делеции/дупликации (спорадични)- Хронична прогресираща външна офталмоплегия (CPEO); синдром на Kearns-Sayre (KSS); синдром на Pearson (PS)

II. Спорадични атаксии

- Церебеларна атаксия с късно начало
- Оливо-понто-церебеларна атрофия (OPCA)

- Церебеларен тип мултисистемна атрофия

Епидемиология. Заболеваемостта от ЦДА общо е около 6/100 000. Най-чести са идиопатичната церебеларна атаксия тип Dejerine - Thomas (8/100 000). Заболеваемостта от АР атаксии е 2,2- 7/100 000, като на Фридрайховата атаксия е 0,6-2/100 000. Честотата на АД спиноцеребеларни атаксии е 1-5/100 000. В изолирани популации с кръвно родство заболяемостта на наследствените ЦДЗ нараства до 13-184/100 000. В България честотата на наследствените атаксии е 3.39/100 000, а на атаксията на Friedreich – 1,87/100 000.

<u>Автозомно – рецесивни атаксии</u> (конгенитални, с известен метаболитен дефект, с нарушения в ДНК възстановяването, дегенеративни). Представляват генетично и фенотипно хетерогенна група от редки заболявания, ангажиращи едновременно ЦНС (малкия мозък, мозъчния ствол, гръбначния мозък и спиноцеребеларните пътища), периферната нервна система и други органи и системи. (**Табл. 5.6**) *Типично за тях е ранното начало (преди 20-годишна възраст).* Протичат без прогресия, интермитентно или с прогресиращ ход.

Табл.5.6. АР атаксии- генни дефекти/локуси

	Заболяване	**Ген**	**Локус**	**Възраст в началото (г.)**
Конгенитални атаксии	**Синдром на Joubert** **JBTS1** **JBTS2** **JBTS3** **JBTS4** **JBTS5**	 JBTS1 CORS2 (JBTS2) AHI1 (AHI1) (NPHP1) (CEP290 или NPHP6)	9q34 9q34 11p12-p13.3 6q23 2q13 12q21.32	Вродени
Атаксии с известен метаболитен дефект	**Атаксия с дефицит на витамин Е**	Alpha tocopherol transfer protein	8q13	2-52
	Абеталипопротеинемия	Microsomal triglyceride transfer	4q22-24	След 10 г.

		protein		
	Болест на Refsum	Phytanoyl-CoA hydrixylase (PhyH) Peroxisomal biogenesis factor-7 (PEX7)	10pter-p11.2 6q22-q24	От кърмаческа до 28 (50)
	Церебротендинозна ксантоматоза	(CYP27)	2q33-qter	От кърмаческа до 16
	Метахроматична левкодистрофия	ARSA	22q13	От кърмаческа възраст
	Болест на Krabbe	GALC	14q31	От кърмаческа възраст
	Niemann-Pick C	NPC1	18q11-121	
	GM1 ганглиозидоза	GLB1/3p21.33		Детска възраст
	Болест на Tay-Sachs (GM2-ганглиозидоза, хексаминидазен дефицит	HEXA/15q23-24		Детска възраст
	Болест на Wilson	ATP7B/13q14-21		3-50
Атаксии, обусловени от нарушения в ДНК възстановяването	**Ataxia telangiectasia**	ATM	11q22.3	2–22
	Ataxia telangiectasia-подобен синдром (ATLD)	MRE11A	11q21	7–22
	Атаксия окуломоторна апраксия 1 (AOA1)	APTX	9p13	2–16
	Атаксия окуломоторна апраксия 2	SETX	9q34	10–22

	(AOA2=SCAR1) **Атаксия окуломоторна апраксия 3** **Атаксия окуломоторна апраксия 4**	PIK3R5 PNKP	17p13 19q13-33	4.3 14
	Спиноцеребелерна атаксия с аксонна невропатия (SCAN 1)	Tyrosyl DNA phosphodiesterase 1	14q31	След 10
	Xeroderma Pigmentosum (XP) **XP група A** **XP група B** **XP група C** **XP група D** **XP група E** **XP група F** **XP група G** **XP вариант с нормална ДНК репарация**	 XPA XPB/ERCC3 XPC XPD/ERCC2 XPE (DDB2) XPF/ERCC4 XPG/ERCC5 POLH (POLH)	 9q22.3 2q21 3p25 19q13.2-q13.3 11p12-p11 16p13.3-p13.3 13q32-q33 6p21.1-p12	1-2
	Cockayne синдром	SCN1		кърмаческа възраст
Дегенеративни атаксии	**Болест на Friedreich**	frataxin	9q13	2 – 48
	Спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay		13q12	1-10
	Ранна церебеларна атаксия със съхранени CHP		13q11-12	кърмаческа възраст
	Спиноцеребеларна атаксия с начало в детска възраст	Twinkle (C10orf2)	10q22.3-q24.1	5-10
	Синдром на Marinesco-Sjogren • **Класическа форма** • **Съчетана с**	SIL1 (SIL1)	5q32 18qter	кърмаческа възраст

	миоглобинурия			
	Митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS)	Polymerase □ (POLG)	15q25	Юношеска възраст
	Спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q10		9p13	1-3
	Задностълбцова атаксия и пигментен ретинит	AXPC1	1q31	След 1
	Церебеларна атаксия с нистагъм и засягане на периферния двигателен неврон	ANO10	3p21.32-p22.3	След 1
	“Vanishing white matter” disease (детска атаксия с централна хипомиелинизация)	EIF2B1, B2, B3, B4, B5	12, 14q24, 1, 2p23, 3q27	От детска възраст

Автозомно-доминантни церебеларни дегенеративни атаксии.

Автозомно-доминантните церебеларни дегенеративни атаксии са хетерогенна група наследствени заболявания, клинично многообразие, начало след 20 г. възраст и честота 1 – 5 / 100,000. Изяснени са 34 локуса /SCA1-8, 10-15, 17-23, 25-36 и денторубропалидолуйзиева атрофия (DRPLA)/ и 21 гени в различни хромозоми. (**Табл. 5.7)** Мутациите са най-често повтарящи се екстремно триплети цитозин- аденин-гуанин (CAG), установени при SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 и DRPLA. Налице са и други мутации: β-III Spectrin (SCA 5), TTBK2 (SCA11), PPP2R2B (SCA 12), ITPR1 (SCA 15 и 16), PDYN (SCA 23), FGF14 (SCA 27); каналопатии на Ca^{2+} волтажно-зависими йонните канали (CACNA1A/Cav2.1 при SCA6 и EA2, CACNB4/Cav2.1 при ED5), на K^{+} канали (/Kv1.1 при EA 1 и KCNC3/Kv3.3 при SCA13), Na^{+} канали (SCN1A при SMEI), глутаматните рецептори (SCA5, DRPLA и EA 6), точкови мутации. За AD SCA е характерна антиципацията.

Церебеларният дегенеративен процес е изолиран при SCA 5, 6, 11, 14, 15, 16, 26 (т.нар. «чиста корова церебеларна дегенерация» или церебело-оливарна атрофия тип Holmes),

съчетава се с пигментна дегенерация на ретината (SCA 7) или са налице различни комбинации от дегенерация на малкия мозък и базалните ганглии, мозъчната кора, зрителните нерви, понтомедуларна система, спинални пътища и периферни нерви (SCA 1, 2, 3, 4, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 35 и DRPLA). (Табл. 5.7). Основната клинична изява при всички АД SCA е атаксията и дизартрията. *Полиневропатен синдром* се наблюдава при SCA1, 2, 3, 4, 7, 8, 12, 14, 27, 18 и 25. Прогресираща *деменция* е налице при SCA2, 13, 17, 19, 21, DRPLA, *психози* - при DRPLA, SCA3, 17, 27. *Епилептичен синдром* е характерен за SCA10, 17, DRPLA. *Хореичният синдром* е водещ при SCA17, DRPLA, а *треморът и паркинсонизмът* – при SCA3, 9, 12, 2, 21; *Офталмопареза* се развива при SCA3, 2, 1 и 9, а *бавни сакади*- при SCA7, 1, 2, 3,17. (Табл.5.7.) В зависимост от локализацията на дегенеративния процес при КТ /МРТ се визуализират оливо-понто-церебеларна атрофия (SCA 1, 2, 3, 7, 13 и DRPLA) или кортико-церебеларна атрофия (SCA 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 25). . (Табл.5.8.)

Табл.5.7. АД Спиноцеребеларни атаксии- гени/локуси, мутация, клинична характеристика

SCA тип	**Локус**	**Ген/протеин**	**Мутация**	**Клиника**	**Възраст в началото (г.)**
SCA1 (OPCA)	6p22.3	ATXN1/ Ataxin 1	CAG повтаряне	Пирамидна увреда, нистагъм, бавни сакади, Полиневропатия, деменция, офталмопареза	4-74
SCA2	12q24.13	ATXN2/ Ataxin 2	CAG повтаряне	Бавни сакади, паркинсонизъм, невропатия, миоклонус, деменция, офталмопареза	6-67
SCA3 (Machado-Joseph)	14q32.12	ATXN3/ Ataxin 3	CAG повтаряне	Екстрапирамиден синдром, спастицитет, нистагъм, офталмопареза,	5-65

SCA тип	**Локус**	**Ген/протеин**	**Мутация**	**Клиника**	**Възраст в началото (г.)**
				полиневропатия, офталмопареза	
SCA4	16q24-qter	SCA4/ Puratrophin-1	точкова	Чист церебеларен синдром или и аксонна сензорна невропатия	19-72
SCA5	11q13.2	SPTBN2/ Beta-III spectrin	делеция, безсмислена	Чист церебеларен синдром, нистагъм, бавна прогресия	15-50
SCA6	19p13.13	CACNAIA/ CACNAIA	CAG повтаряне	Чист церебеларен синдром, бавна прогресия, алел с EA2 и фамилната хемиплегична мигрена	19-77
SCA7	3p14.1	ATXN7/ Ataxin 7	CAG повтаряне	Пигментна ретинопатия, офталмоплегия, глухота, пирамидна увреда	0.1-76
SCA8	13q21	KLHL1AS/ Kelch-like 1	CTG повтаряне	Сензорна невропатия с бавна прогресия	0-70
SCA9	-	-	неизвестен	Атаксия, офталмоплегия	
SCA10	22q13.31	ATXN10/ Ataxin 10	ATTCT повтаряне	Епилептични припадъци, пирамиден и екстрапирамиден синдром	10-40
SCA11	15q14-q21.3	SCA11/ TTBK2	Точкови, делеции, инсерции	Чист церебеларен синдром, бавна прогресия	17-33
SCA12	5q32	PPP2R2B/ PPP2R2B	CAG повтаряне	Тремор на ръцете и главата, паркинсонизъм, хиперрефлексия, деменция,	8-55

SCA тип	**Локус**	**Ген/протеин**	**Мутация**	**Клиника**	**Възраст в началото (г.)**
				Полиневропатия	
SCA13	19q13.33	KCNC3/ KCNC3	безсмислена	Забавено моторно развитие и умствена изостаналост	4-60
SCA14	19q13.42	PRKCG/ PRKCG	безсмислена	Лицева миокимия, миоклонус и фокална дистония, бавна прогресия	10-50
SCA15	3p24.2-pter	ITPR1/ ITPR1	точкови, делеции	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия или и тремор на главата	10-66
SCA16	8q23-q24.1	ITPR1	делеции, точкови	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия или и тремор на главата	10-66
SCA17	6q27	TBP/ TBP	CAG повтаряне	Деменция, хорея, психоза, поведенчески отклонения, гърчове, пирамиден и екстрапирамиден синдром	10-70
SCA18	7q31-q32	-	-	Аксонна сензорна невропатия	10-37
SCA19	1p21-q21	-	-	Деменция	20-45
SCA20	11q12	-	-	Дистония, калцификати в nucl. dentatus, тремор	19-64
SCA21	7p21.3-p15.1	-	-	Екстрапирамиден синдром, когнитивна	6-30

SCA тип	**Локус**	**Ген/протеин**	**Мутация**	**Клиника**	**Възраст в началото (г.)**
				увреда	
SCA22	1p21-q23	-	-	Чист церебеларен синдром	10-46
SCA23	20p13-p12.2	PDYN	-	Чист церебеларен синдром или и сензорна и пирамидна увреда	43-56
SCA24	1p36	-	-		
SCA25	2p21-p15	-	-	Тежка сензорна невропатия, FA-подобна	1.5-39
SCA26	19p13.3	-	-	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия	26-60
SCA27	13q33.1	FGF14/ FGF14	Безсмислена	Постурален тремор, дискинезия, деменция и поведенчески отклонения, бавна прогресия	12-40
SCA28	18p11.22-q11.2	AFG3L2	-	Офталмопареза, нистагъм, птоза, бавна прогресия	12-36
SCA29	3p26	-	-	Непрогресираща, вариабилен фенотип	вродена
SCA30	4q34.3-q35.1	-	-	Бавно прогресираща атаксия ataxia, пирамидна увреда, нистагъм	След 20
SCA31	16q22	-	TGGAA повтаряне	Чист церебеларен синдром	
SCA32	7q32	-			
SCA35	20p13	TGM6;		Периферна невропатия	

SCA тип	**Локус**	**Ген/протеин**	**Мутация**	**Клиника**	**Възраст в началото (г.)**
SCA36	20p13	NOP56;		Фасцикулации, мускулна слабост, късно начало	Късно начало
DRPLA	12p13.31	ATN1/	CAG повтаряне	Епилептични припадъци, хорея, деменция, миоклонус	0-59

Табл.5.8.Синдроми и невропатология при АД спиноцеребеларните атаксии.

AD-SCA	Клинична характеристика	Невропатология	Гени/локуси
AD-SCA I	Церебеларен синдром + други синдроми от ЦНС (офталмоплегия, пирамиден, екстрапирамиден синдром, деменция, периферна невропатия	Дегенерация на малък мозък, базални ганглии, мозъчна кора, зрителни нерви, понтомедуларна система, спинални пътища, периферни нерви	SCA1, 2, 3, 4, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 35, DRPLA
AD-SCA II	Церебеларен синдром с пигментна ретинопатия	Церебеларна и пигментна ретинална дегенерация	SCA7
AD-SCA III	Чист церебеларен синдром	**Церебеларна дегенерация**	SCA5,6, 10,11,14,15, 22,26,30, SCA NLa

Диагноза, диференциална диагноза и лечение на ЦДЗ

Диагностицирането на ЦДЗ се базира на характеризиране на типа според възрастовото начало, клиничната характеристика, начина на унаследяване и генетичните изследвания при фамилните случаи, инвалидизацията, невроизобразяващите изследвания и ЕМГ. *Невроизобразяващите изследвания* са важни за диагнозата и диференциалната диагноза на ЦДЗ. *МРТ* е по-информативна. Тя по-добре визуализира атрофичните промени в структурите на малкия мозък, pons, разширението на IV вентрикул и атрофичните промени в гръбначния мозък при Фридрайховата атаксия, както и в други структури на главния мозък при церебро-церебеларните атрофии. *PET* установява снижен метаболизъм в малкомозъчните

хемисфери, вермиса, фронталните и префронтални области. ЕМГ разкрива перифернонервна увреда, ЕЕГ- епилептична активност при епилептичен синдром. *Генетичните изследвания* доказват наличие на локуси, генни и метаболитни дефекти (Виж Таблици 5.6 и 5.7.)

- Идиопатични церебеларни дегенеративни атаксии с късно начало са спорадични церебеларни дегенеративни заболявания, при които не се разкрива генен дефект, а началото е между 3-то и 6-то десетилетие (тип Marie, Foix, Alajouanine и типDejerine – Thomas (без автономна и с автономна недостатъчност) .

Диференциална диагноза на ХДЗ

При ранно начало се извършва отдиференциране от нехередитарните заболявания, протичащи с атаксия/церебеларен синдром:

- *Малформации в развитието на малкия мозък и задна черепна ямка*(Синдром на Dandy-Walker, Arnold Chiari, Joubert, сирингобулбия, платибазия и базиларна импресия). В тези случаи диагнозата се поставя чрез невроизобразяващи изследвания – МРТ на кранио - спинално ниво.
- *Персистиращи невроинфекции* с подостро протичане (SSPE, прогресиращ рубеолен паненцефалит, енцефалопатия при СПИН) с начален прогресиращ церебеларен синдром. Диагнозата се поставя чрез вирусологични и ликворни изследвания с доказване на интратекален синтез и ликворни антитела срещу персистиращите вирусни причинители.

При прогресиращ ход се извършва диференциране от дегенеративни заболявания или дизметаболитни енцефалопатии, протичащи и с прогресиращ церебеларен синдром:

- *Невролипидози.* Началният церебеларен синдром е съчетан с прогресиращи квадрипареза, деменция, полимиоклонус, епилептични припадъци, ретинална и макуларна дегенерация. Доказва се определен ензимен дефицит на лизозомните ензими, характерен за различните типове невролипидози (болест на Niemann - Pick, Gaucher, Tay - Sacks, цероидлипофусцинози, сиалидози) (Виж “Невролипидози и левкодистрофии”).
- *Левкодистрофии.* Прогресиращият церебеларен синдром е успореден с пирамидна увреда, прогресираща амавроза, полиневропатия при дефицит на арилсулфатаза (метахроматична левкодистрофия), β-галактоцереброзидаза (глобоидоклетъчна левкодистрофия тип Krabbe), натрупване на дълговерижни мастни киселини (адренолевкодистрофия) (Виж “Невролипидози и левкодистрофии”).

При късно начало диференциране на ЦДЗ от:

- *Неопластични заболявания, паранеопластична церебеларна дегенерация* при болест на Hodgkin, у жени с карцином на гърдата или овариален карцином с образуване на антитела срещу клетките на Purkinje (anti-Yo; anti-Hu).
- *Недоимъчни заболявания* – Vit. E дефицит, Vit. B_{12} дефицит, фолиева киселина, биотидин.
- *Токсични фактори (алкохолизъм*, лекарствена злоупотреба).

Лечение. Липсва сигурно лечение на ЦДЗ. С *acetazolamide* се повлиява единствено периодичната церебеларна атаксия. Прилагат се *vit. E* при атаксия с дефицит на vit. E (2100 IU/дневно). *Coenzyme Q* (400 mg/дневно като антиоксидант е прилаган при малък брой болни) с АР- атаксии с установен CoQ_{10} дефицит, свързани с митохондриална дисфункция.

С*имптоматично лечение* на повишения мускулен тонус (baclofen), на епилептичния синдром, на миоклониите (*valproate, clonazepam*).

Физикалната терапия има ограничени възможности. Болните се обучават в техники за стабилност и поддържане на максимална сигурност.

Ортопедично оперативно лечение се предприема при някои спинални деформации (атаксия на Friedreich) и деформации на стъпалата.

6. Дегенеративни заболявания на нервната система

Невродегенеративните заболявания са хронични, бавно прогресиращи, предизвикващи загуба на специфични неврони. Представляват хетерогенна група по отношение на типа нервни клетки, който се уврежда и по отношение на клиничните симптоми. Това, което ги обединява е ранимостта на определени нервни клетки, сходните патофизиологични механизми и терапевтични стратегии. В тази група освен невро- и хередодегенеративни двигателни нарушения, се включват и заболявания със сходни патофизиологични механизми, като атаксията на Friedreich, болестта на Alzheimer и амиотрофичната латерална склероза. Дегенеративно заболяване не е точен термин, защото не указва неговата етиология и патогенеза. С развитието на науката все повече заболявания ще отпадат от тази група с неизвестна етиология.

Класифицират се въз основа на преобладаващият клиничен синдром, тъй като етиологията и генетиката не са добре изяснени. Различават се следните групи: с двигателни нарушения, с преобладаваща деменция, с атаксия, с мускулна слабост и хипотрофия, с невропатия, със слепота и с глухота.

6.1. Невродегенеративни заболявания с двигателни нарушения

„Двигателни нарушения" е термин, обозначаващ заболяванията, които се проявяват с абнормни или прекомерни движения, възникващи при пациенти, които са в съзнание. Двигателните нарушения се разделят на хиперкинетични и хипокинетични. Хиперкинетичните се проявяват с прекомерни движения, а хипокинетичните с бедност на движенията. Хипокинетичните двигателни нарушения се проявяват с Паркинсонов синдром. Хиперкинетичните двигателни нарушения се проявяват с тремор, дистония (дискинезия), хорея, тикове, миоклонии и мускулна хипотония. Треморът е симптом, който въпреки че е хиперкинетичен придружава и хипокинетичния Паркинсонов синдром и е част от неговата диференциална диагноза.

За диагностициране на хиперкинетичните двигателни нарушения **общопрактикуващият лекар** трябва да установи наличието на един или повече от симптомите:

- Тремор
- Дистония
- Хорея
- Тикове
- Миоклонии
- Мускулна хипотония

След установяване на тези симптоми е необходимо да насочи пациента към невролог, без използване на други диагностични методи.

Неврологът трябва да постави диагнозата на симптома. Етиологичното изясняване на заболяването се извършва в специализиран център за двигателни нарушения.

6.1.1. Невродегенеративни заболявания с хипокинетични двигателни нарушения

6.1.1.1. Паркинсонови синдроми

Паркинсоновият синдром се причинява от различни патологични процеси, увреждащи екстрапирамидната система.

Класифицират се в четири основни групи, според етиологията.

1. Първичния (идиопатичен) невродегенеративен синдром при Паркинсоновата болест.

2. Паркинсон-плюс синдроми: кортикобазална дегенерация, заболявания с преобладаваща деменция (болест на Alzheimer, болест на Pick, болест с дифузни телца на Lewy), синдромът паркинсонизъм-амиотрофична латерална склероза, множествена системна атрофия (стрионигрална дегенерация, синдром на Shy-Drager, оливопонтоцеребеларна атрофия), прогресивна палидална атрофия и прогресивна супрануклеарна парализа.

*3. В*торичен паркинсонов синдром са различни възпалителни (енцефалит, СПИН, субакутен склерозиращ паненцефалит, болест на Creutzfeldt-Jakob, гъбични инфекции), метаболитни (хипокалциемия, хронична хепатоцеребрална дегенерация) и съдови заболявания (мултиинфарктни, болест на Binswanger), мозъчни тумори, хидроцефалия, травми, интоксикации (MPTP, въглероден окис, манган, цианид, метанол) и медикаментозно въздействие.

*4.*Паркинсонов синдром при хередодегенеративни заболявания, като: цероидна липофусциноза, болест на Gerstmann-Straussler-Scheinker, болест на Hallervorden-Spatz, болест на Huntington, х-свързана дистония-паркинсонизъм, болест на Machado-Joseph, митохондриалните цитопатии със стриарна некроза, невроакантоцитоза, синдром на таламична деменция и болест на Wilson.

Клинично Паркинсоновият синдром се проявява с четири основни *симптома: тремор в покой, брадикинезия, мускулна ригидност и нарушение на постуралните рефлекси.* Те са изразени в различна степен при всеки пациент в зависимост от заболяването, което причинява синдрома и фазата на развитието му. Докато за Паркинсоновата болест е характерна липсата на симптоми от увредата на други системи, в останалите случаи към основните се добавят и други симптоми, свързани с основната причина за синдрома. При групата на невродегенеративните заболявания се формират характерните Паркинсон-плюс синдроми. При хередодегенеративните заболявания на преден план излизат симптоми, характерни за заболяването.

6.1.1.2. Невродегенеративни паркинсонови синдроми

В тази група се включват Паркинсоновата болест и паркинсон-плюс синдромите.

Епидемиологията на невродегенеративните паркинсонови синдроми не е достатъчно проучена. *Болестта с дифузни телца на Lewy* е втората по честота деменция (20% от пациентите с деменция), след болестта на Alzheimer. Болестността от *мултисистемната атрофия* е 4,5 на 100 000 души население, а заболяемостта е 0,6 на 100 000 души население. Малко по-често се засягат мъжете. *Прогресивната*

супрануклеарна парализа е честа форма на атипичен паркинсонов синдром. Болестността е от 1,5 до 5/100 000 население или около 1% от тази на Паркинсоновата болест, а заболяемостта е 1,1 на 100 000 население. Засяга два пъти по-често мъжете, отколкото жените. *Болестта на Hallervorden-Spatz* и *кортикобазалната дегенерация* са редки заболявания, тяхната болестност и заболяемост не са известни. *Фронтотемпорална деменция с паркинсонизъм* досега е установена само при 470 пациенти, от 62 фамилии.

Паркинсоновата болест е най-честата причина (в 80%) за паркинсонов синдром. Засяга 0,15% от цялото население, за възрастта от 55 до 65 години *болестността* нараства до 1%, за възрастовата група 65 – 80 години достига до 3%, а над 80 годишна възраст достига до 10%. Бялата раса боледува по-често от черната, жълтата и ромското население, което вероятно се дължи на генетични различия. Засяга 1,5 пъти по-често мъжете, отколкото жените. *Заболяемостта* варира от 4,9 до 25,6 пациента на 100 000 души население.

По-голямата физическа активност, тютюнопушенето и кофеинът предпазват от развитие на Паркинсонова болест и прогресивна супрануклеарна парализа. Физическата активност и никотинът активират допаминергичната система и повишават количеството на допамина в striatum. Кофеинът е неспецифичен антагонист на аденозиновите A_{2A} рецептори.

Патоморфологично, някои невродегенеративни заболявания имат като обща характеристика интраневронни цитоплазматични филаментозни включвания от различни неразтворими протеини. Такива включвания са телцата на Lewy, състоящи се предимно от алфа синуклеин протеин, неврофибрилаторни кълба, състоящи се от абнормно хиперфосфорилирани тау протеини и интрануклеарните включвания съставени от хънтингтин протеин. Различните интраневронни включвания се състоят от различни протеини, но заболяванията имат общ патофизиологичен механизъм, представен от абнормни протеин-протеин взаимодействия, агрегация и депозиране на абнормни протеини, които са невротоксични и последващи невронни лезии.

Етиологията на *мултисистемната атрофия, болестта с дифузни телца на Lewy, прогресивната супрануклеарна парализа и кортикобазалната дегенерация* не е известна. В повечето случаи се появяват спорадично, но са описани и фамилни случаи. *Фронтотемпоралната деменция с паркинсонизъм* е с автозомно-доминантно унаследяване, свързано със 17q21-22 хромозома. *Болестта на Hallervorden-Spatz* се унаследява по автозомно-рецесивен тип или възниква спорадично. Мутацията на гена

за пантотенат киназа 2 (PANK2 ген) в хромозома 20p12.3-13, води до изчерпване на коензим А, поради дефектната му мембранна биосинтеза. Натрупва се цистеин, който нормално кондензира с фосфопантотената. Цистеинът формира комплекси с желязото и предизвика оксидативно увреждане на мозъка. В патогенезата участват феритинът и обменът на желязо.

Етиологията на *Паркинсоновата болест* е мултифакторна, поради взаимодействие между генетична предиспозиция, фактори от околната среда, токсичното въздействие на свободните радикали и възрастовия фактор. Не е изяснено кои фактори играят по-важната роля.

1. ***Генетични фактори.*** При фамилна история за Паркинсонова болест, рискът минаващ от поколение на поколение е засилен около 10 до 20 пъти. При фамилии с автозомно-доминантен или рецесивен тип на унаследяване са установени 16 генни локуса в различни хромозоми, отговорни за 30% от пациентите с Паркинсонова болест. Генните локуси се означават с PARK от 1 до 16, като PARK 1, 3, 4, 5 и 8 се унаследяват по автозомно доминантен тип и някои от тях засягат α-синуклеин гена. Генетичните фактори са свързани с повишена продукция и нарушено почистване на абнормни протеини, които се натрупват в невроните и водят до невродегенерация. Независимо от генетичната и клинична хетерогенност на заболяването патогенетичният механизъм при всички установени генни мутации е свързан с нарушение в убиквитин протеозомният биохимичен път на разграждане на нежеланите клетъчни протеини.

α-синуклеин генът локализиран в локус **PARK1** на хромозома 4q21-22 е отговорен за кодирането на α-синуклеин протеин. Генните мутации водят до замяна на аминокиселини (A53T) в протеина, при което се образуват протофибрили от α-синуклеин протеин в нервните клетки, които повишават чувствителността на клетките към невротоксичността на допамина.

Паркин генът в локус **PARK2** на хромозома 6q25.2-q27 е отговорен за кодирането на ензима паркин (убиквитин протеин лигаза), участващ в разграждането на абнормните протеини от протеозомите. Генните мутации водят до загуба на активността на ензима поради което в клетките се натрупват невротоксични протеини и те загиват. Убиквитин е също основен компонент в телцата на Lewy. Този ген е отговорен за ювенилната автозомно-рецесивна Паркинсонова болест, при която не се установяват телца на Lewy.

Предполага се и мутация на **митохондриалната ДНК**, която кодира някои от звената на комплекс 1.

2. Токсичните агенти на околната среда се обсъждат след откриването на токсичният агент MPTP (1-метил 4-фенил 1,2,3,6 тетрахидропиридин)**.** MPTP се съдържа в синтетичния хероин и предизвиква селективна деструкция на допаминергичните меланин съдържащи клетки на компактната част на substantia nigra. Възможно е влиянието на генетичните фактори да повишава податливостта към някои невротоксини, както и алтернативно, генетичния дефект да генерира ендогенни невротоксини или да уврежда способността на организма да се справи с токсични субстанции, продукт на нормалния мозъчен метаболизъм.

3. С **възрастта** заболяемостта от Паркинсонова болест прогресивно нараства, в резултат от продължителното въздействие на екзогенни или ендогенни фактори. От друга страна, краткотрайното въздействие на токсини в млада възраст, може след дълъг период от време, като ефект на остаряване свързано с намаляване на количеството на нигралните клетки, да предизвика появата на Паркинсонова болест.

Патогенезата е свързана с комплексни взаимодействия между няколко биохимични аномалии, като оксидативен стрес, дисфункция на митохондриалната респираторна верига, ексцитотоксичност и възпалителни промени. Те създават взаимно потенциращ се цикъл от събития, които в крайна сметка довеждат до невронна дисфункция и смърт вследствие на апоптоза.

*1. Оксидативният стрес*е състояние, при което генерирането на свободни радикали е патологично повишено и е по-голямо от това на антиоксидантите, вследствие на което се получава неконтролируема оксидация на липиди, протеини и ДНК. Повишена продукция на такива радикали се получава при токсични въздействия (паракват алоксан, менадион, MPTP) и нарушена фагоцитна активност на тъканите. При Паркинсонова болест естествения антиоксидант глутатион в substantia nigra е намален с до 60%, поради повишение на ензима гама-глутамил транспептидаза, който го разгражда. Повишена е активността на митохондриалната супероксид дизмутаза и натрупването на желязо в микроглията и олигодендроцитите на substantia nigra pars compacta. Substantia nigra на болните е атакувана от оксирадикали. Това може да е първопричината за нигралната дегенерация или да е последствие от друго събитие, но дори и ако е последствие, свободните радикали предизвикват вторична ескалация на нигралната дегенерация. Допаминът също е източник на кислородни свободни радикали. Допаминергичните неврони са предразположени към оксидативен стрес, а наличието на мутантен алфа-синуклеин ги прави по-податливи към оксидативен стрес.

Взаимодействието между алфа-синуклеинът и оксидативната увреда е важно звено в патофизиологията на заболяването.

*2. Нарушенията в респираторните митохондриални функции*може да предизвика деструкцията на substantia nigra. При пациенти с Паркинсонова болест се установява намаление на комплекс I от митохондриалната респираторна верига с 39% в substantia nigra. Това води до нарушение на митохондриалната респирация, намаляване на енергийното ниво в неврона и когато то спадне под определен минимум, настъпва клетъчна смърт..

3. Възможно е *токсичното действие на вещества,* които са продукт на допаминовия метаболизъм. Глутаматът е възбуден невромедиатор в централната нервна система, който чрез ексцитотоксичен механизъм предизвиква клетъчна смърт и участва в етиопатогенезата на невродегенеративните заболявания. Субталамично ядро при Паркинсонова болест е освободено от нормалното потискане от външния globus pallidus, което води до неговата ексцесивна възбуда. То отделя повишено количество глутамат към ретикуларната и компактната част на substantia nigra и води до ексцесивна активация на NMDA глутаматните рецептори. Това довежда от една страна до формиране на токсични свободни радикали, които засилват прогресията на заболяването, а от друга до ексцитотоксично увреждане, клетъчна смърт и дегенерация на нигралните допаминергични неврони, което също засилва прогресията на заболяването. Свръхактивността на субталамичното ядро предизвиква смърт чрез апоптоза на допаминергичните неврони в компактната част на substantia nigra и допринася за прогресията на Паркинсоновата болест. Свръхактивността на субталамичното ядро предизвиква и ексцитотоксично увреждане на медиалния pallidum и педикуло-понтинното ядро, което води до възникване на недопаминергични симптоми: постурална нестабилност, говорни и автономни нарушения.

Леводопа е възможно да потенцира невродегенерацията и да засилва прогресията на заболяването, тъй като допаминовият метаболизъм засилва продуцирането на свободни хидроксилни радикали и намалява глутатиона, който е бездруго намален при пациенти с Паркинсонова болест.

4. Възпалението, предизвикано от автоимунни механизми засилва увредата на substantia nigra. Микроглията в областта на substantia nigra се активира, без реактивна астроцитоза. Активираната микроглия продуцира инфламаторни цитотоксични цитокини, които засилват възпалителния процес в околната микроглия. Глиалните клетки отделят невротрофични фактори и участват в катаболизирането на

допамина и свободните радикали. Увреждането на невроглията, която заобикаля допаминергичните неврони има значение за дегенеративния процес.

5. Убиквитин протеозомната система участва в патогенезата на заболяването. Поради нарушен капацитет на тази система да почиства нежеланите и неправилно нагънати протеини, настъпва протеолитичен стрес и смърт на засегнатите неврони с развитие на телца на Lewy. Нарушени са функциите на протеозомната и лизозомната почистващи системи.

6. Хипотезата за *прионна болест* се базира на възможността алфа-синуклеин протеина да бъде прион, тъй като се пренася от засегнати към здрави неврони. Прионите са инфекциозни протеини, които разпространяват определени заболявания и могат да предизвикат невродегенерация.

Неврофармакологията на Паркинсоновата болест се характеризира с намаляване на съдържанието на допамин в нигростриарните пътища и нивата на допаминовия транспортер, вследствие на намаляването на броя на невроните в substantia nigra. Намаляването на стриарния допамин (повече в putamen, отколкото в nucleus caudatus) с 57 – 80% и на допаминовия транспортер с 56% предизвиква двигателните симптоми. Поради намаленото съдържание на потискащият невромедиатор допамин (от substantia nigra към striatum) се нарушава балансът с възбудните невромедиатори ацетилхолин и глутамат (от мозъчната кора към striatum) на нивото на допаминергичните стриарни рецептори. С намаляването на количествата на допамина намаляват стимулацията на D_1 рецепторите, стимулиращия G протеин, отделянето на аденилат циклаза и съответно количествата на субстанция Р и динорфин. Намалената стимулация на D_2 рецепторите води до намалено синтезиране на потискащ G протеин, повишено отделяне на аденилат циклаза и нарастване на количествата на енкефалин. Този невромедиаторен дисбаланс довежда до основните симптоми на синдрома. При допаминергичен дефицит активирането на D_1 рецепторите повишава нивата на субстанция Р, докато активирането на D_2 рецепторите намалява нивата на енкефалин в индиректния път.

Патофизиологията на хипо- и хиперкинетичните синдроми от базалните ганглии е свързана с балансът на активността между директния и индиректния път и последващата промяна в активността на изхода на базалните ганглии (вътрешния globus pallidum и substantia nigra pars reticulata).

Клиничното протичане на невродегенеративните заболявания е относително типично, което дава възможност в повечето случаи за правилно поставяне на диагнозата.

1. Болестта с дифузни телца на Lewy протича с широк спектър от клинични прояви, в резултат от развитието на патологичен процес в различни области на мозъка. При 50% от пациентите дебютира с *деменция* и не по-рано от 12 месеца от началото на заболяването се добавят паркинсоновите симптоми, докато при останалите пациенти е обратното. В ранните стадии на заболяването *когнитивният дефицит*. Флуктуациите в когнитивните функции, паметовите нарушения, вниманието и будността, могат да се придружават от сомнолентност, епизодичен делир, периодични добре оформени и детайлни зрителни халюцинации и паркинсонов синдром. Особено изразени са ограничението на вниманието, фронто-подкоровите умения и визуално-пространствената ориентация. Има белези на темпоро-париетално увреждане, като апраксия, афазия, агнозия и акалкулия. В хода на заболяването при 80% от пациентите се проявява *паркинсонов синдром* с мускулна ригидност, брадикинезия, постурални нарушения и слаб тремор в покой. Могат да се добавят чести падания, синкопи, преходна загуба на съзнание, систематизирани делюзии и халюцинации в другите модалности, депресия, REM-поведенческо нарушение и свръхчувствителност към невролептици.

2. Мултисистемната атрофия започва в по-млада възраст (средно 49 – 54 г.). Протича с комбинация от изразени в различна степен паркинсонов синдром, малкомозъчни, автономни и пирамидни нарушения. Само при около 30% от пациентите клиничната картина е напълно разгърната, със съчетание и на четирите синдрома. Автономни и пирамидни нарушения се установяват при почти всички пациенти, а въз основа на останалите двигателни симптоми се различават *два основни клинични подтипа*: стриониграла дегенерация с предимно паркинсонов акинетично-ригиден синдром (80% от пациентите) и оливопонтоцеребеларна атрофия (20%), с предимно малкомозъчна атаксия.

Заболяването започва с асиметричен акинетично-ригиден *паркинсонов синдром* при 50% от пациентите, но по-късно той е преобладаващият в клиничната картина при 90% от тях. При 2/3 от пациентите се установява едър постурален тремор, а при 1/3 от тях треморът е в покой. Често се установяват орофациална дистония, дизартрия и хипокинетична реч. Постуралната нестабилност се появява рано, но честите падания не са характерни за началото на заболяването, за разлика от прогресивната

супрануклеарна парализа. Характерна е силно приведената напред поза, с допиране на брадичката към гърдите. Пациентите започват да използват инвалидна количка рано.

Малкомозъчните симптоми се установяват в началото при 5% от болните, по-късно се развиват при 50%, но преобладават само при 20%. Проявява се с атаксия на походката, нестабилност и падания, но могат да се проявят атаксия на крайниците и речта, интенционен тремор, мускулна хипотония и нарушение на очните движения.

Автономните нарушения са начален синдром при 41% от болните, но в по-късния стадии достигат до 97%. Най-честият симптом при мъжете е ранната импотентност (37%), а при жените уринарната инконтиненция или ретенция. Ортостатична хипотония има при 68% от болните, но синкопи се наблюдават едва при 15% от тях. При останалите пациенти преобладават замаяност, зрителни нарушения и сънливост. Могат да се проявят нарушения на гастроинтестиналния тракт (запек), респирацията (инспирационен стридор и сънна апнея поради булбарна пареза на ларингеалните мускули) и на терморегулацията.

Пирамидните белези не са изразени и се установяват при 61% от болните, предимно при тези с паркинсонов синдром. Установяват се рефлекс на Babinski, белези на псевдобулбарна пареза и хиперрефлексия, без типични парези или спастична походка.

Допълнителните симптоми включват дизартрия (атаксична, спастична и хипокинетична) и дизфагия, очни симптоми (анизокория, синдром на Horner, диплопия, нарушени погледни движения в хоризонтална или вертикална посока), дистония, сензомоторна аксонна невропатия, нарушения на съня (дневна сънливост, инсомния, аритмично дишане, сънна апнея, REM нарушения и респираторен стридор), когнитивни нарушения, депресия, чувствителни към стимули постурални и акционни миоклонии на пръстите, супрануклеарна офталмоплегия, обонятелни нарушения и болкови синдроми. Прогресията е значително по-бърза от тази при Паркинсонова болест. Над 40% от болните са значително инвалидизирани 5 години след началото на заболяването. Средната продължителност на живота (около 6 години) е еднаква и при двата подтипа, но при пациентите с предимно паркинсонови симптоми инвалидизацията настъпва по-бързо.

Лечение:

- *Леводопа* до 1-1,5 g дневно.
- *Антихолинергични средства* до 10-12 mg дневно в три приема
- *Amantadine* 200-300 mg дневно

- Лечението на автономните нарушения - ортостатичната хипотония и инконтиненцията
- *Минералкортикостероиди* или *НПВС*
- При чести позиви и инконтиненция на урина се прилагат антихолинергични средства.

3. Болестта на Hallervorden-Spatz в класическата форма започва около 3-4 годишна възраст, а атипичната форма – около 13-14 годишна възраст. Дебютира с нарушение на походката и постурални нарушения, вследствие на спастично повишен мускулен тонус, поради засягане на пирамидния път. Проявяват се *дистония, дизартрия, хореоатетоза, ригидност, спастичност, ретинопатия и когнитивни нарушения.* Атипичната форма на заболяването е с по-слабо изразени симптоми и по-бавна прогресия на екстрапирамидните симптоми. Рано се проявяват нарушения в речта. При някои пациенти се появяват епилептични припадъци, атрофия на зрителния нерв и retinitis pigmentosa. Характерни са деформациите на стъпалото и по-рядко кожни пигментации. Заболяването прогресира и неговата средна продължителност е 11 години.

4. Прогресивната супрануклеарна парализа (синдром на Steele-Richardson-Olszewski) започва средно на 58 години. Клиничната картина се характеризира със съчетаването на няколко синдрома – постурални нарушения, паркинсонов, псевдобулбарна парализа, супрануклеарна вертикална погледна пареза и деменция. По-рядко се установяват пирамидни и малкомозъчни симптоми. Всеки от тези синдроми се отличава с някои особености и съчетанието им определя характерните прояви на болестта.

Паркинсоновият синдром се характеризира с двустранно симетрични брадикинезия, ригидност и постурални нарушения, статичният тремор се среща рядко (5-10%). Мускулната ригидност е по-изразена аксиално, в горната част на тялото и шийната мускулатура. Това предизвиква типично екстензионно положение на главата и изправена поза на тялото.

Постуралните нарушения са чести и характерни, проявяват се с нарушение на походката и падания назад и се срещат още през първата година от началото на заболяването при 90% от пациентите. При пациенти с Паркинсонова болест нарушенията на походката са начален симптом само при 11% от пациентите.

Екстензираната назад глава и парезата на погледа надолу предразполагат към чести падания, особено при слизане по стълби.

Вторият по честота начален симптом е *фронтолимбичнадеменция* със затруднение в планирането на действията, паметови нарушения, апатия или възбудимост, експресивна дисфазия и апраксия на крайниците. Дизфункцията на фронталния лоб прогресира бързо.

Псевдобулбарния синдром, офталмопарезата и вертикалната погледна пареза са елементи на *супрануклеарната увреда*. Вертикалната погледна пареза е най-отличителния симптом. Тя е изразена при поглед надолу, но не се появява в началото на заболяването, а средно след 4 години, което затруднява поставянето на диагнозата. При 50% от пациентите може да не се изяви в хода на заболяването. Един от първите симптоми е затруднение при четене, както и невъзможността за потискане на оптокинетичния нистагъм. Специфично е забавянето в отклоняването на погледа при подаване на команда от лекаря. Придружава се от хоризонтална погледна и псевдобулбарна пареза и симптоми от фронталния лоб. Често има спастична дизартрия, хипофония и дизфагия.

По-рядко се описват пирамидни, малкомозъчни нарушения и фокални дистонии в горните крайници или блефароспазъм. Наличието на дистонии и апраксия (често апраксия на отварянето на клепачите), налага диференциална диагноза с кортикобазалната дегенерация. Нарушението на съня, с намаляване на REM стадия, както и дневната сънливост са чести симптоми на заболяването.

Заболяването прогресира, след около 8 години пациентите са приковани към инвалидна количка и след 2 до 12 години завършват със смъртен изход поради хипостатична пневмония или фрактура на бедрената кост след падане.

Лечение

- *леводопа*
- *amantadine*
- *amitriptyline*

5. Кортикобазалната дегенерация не се проявява със специфичен клиничен фенотип. Клиничните прояви са различни, а от друга страна пациенти с различна патоморфологична находка могат да проявят типични за кортикобазалната дегенерация симптоми. Поради тази причина напоследък се говори за синдром на кортикобазална дегенерация. Началото на заболяването е след 60 годишна възраст. Най-характерните

клинични белези са необичайна комбинация от двигателни и перцептивни нарушения. Наличието на три или повече от основните симптоми подкрепят диагнозата.

Двигателните нарушения се представят от асиметричен паркинсонов акинетично-ригиден синдром, неповлияващ се от леводопа, фокални дистонии и миоклонии в крайниците и супрануклеарна вертикална погледна пареза. Дистониите се асиметрични и засягат едната ръка, като китката и предмишницата са във флексия, а ръката е аддуктирана в рамото. Пръстите се флексирани в метакарпофалангеалните стави, екстензирани или флексирани в дисталните и проксимални интерфалангеални стави. Тази фиксирана поза може да доведе до контрактури. При 40% от пациентите дистониите и особено контрактурите се придружават от силна болка. В някои случаи се добавят и хореоатетозни движения в засегнатия крайник или лицето. По-рядко се появяват дистонии на главата, шията, тялото, краката или пръстите на краката. Появява се тремор, който не е паркинсонов, а е постурален и акционен, с по висока честота (6-8 Hz) и неритмичен. Фокални, предимно акционни и зависими от стимули миоклонии се появяват по-късно в хода на заболяването. Често те се наслагват върху тремора на крайниците, придават му неритмичен характер и се засилват при движение.

Перцептивните нарушения се проявяват с корови сетивни нарушения от париеталния дял и апраксия. Типични са апраксията на крайниците (70% от пациентите), коровото нарушение на сетивността и невъзможността за познаване на предметите чрез опипване. В по-тежки случаи се развива симптома на чуждия крайник, при който той извършва произволни, привидно целенасочени движения. Характеризира се в невъзможност за познаване на крайника, като свой, ако не се използва зрението.

Кинетичната апраксия на крайника преобладава и пациентът не може да извършва фини движения на пръстите. По-рядко апраксията засяга тялото или орофациалната област.

Нарушенията в *очните движения* са проявяват със забавеност, а по-късно и невъзможност за извършване на хоризонтални сакадични движения при вербална команда..

Могат да се развият фронто-темпорални *когнитивни* нарушения (до деменция), афазия и орална апраксия. Нарушенията на паметта са в резултат на прекъсване на подкорово-фронталните пътища. Много типична е фронто-подкоровата деменция, с нарушения на жестовете. Често се проявяват депресия, апатия, тревожност, ажитация, нарушения в речта, монотонен глас, дисфония, ехолалия или палилалия.

Налице са и *автономни симптоми* от страна на гастроинтестиналния тракт (хиперсаливация, дизфагия, гадене, запек), тазоворезервоарни нарушения (често и спешно уриниране) и ортостатична хипотония.

По-рядко се появяват пирамидни белези, блефароспазъм, постурална нестабилност, затруднена походка, дизфагия и дизартрия.

Заболяването е бавно прогресиращо, с продължителност от 6 до 8 години. Пациентите се инвалидизират и умират от аспирационна пневмония или уросепсис.

6. Фронтотемпоралната деменция с паркинсонизъм се проявява между 45 и 65 годишна възраст. Фенотипните вариации са големи, както в различните фамилии, така и в отделните членове на една и съща фамилия. Клиничното протичане наподобява това на прогресивната супрануклеарна парализа и кортикобазалната дегенерация, но началото е в по-ранна възраст. Клинично се характеризира с фронтотемпорална деменция (поведенчески и когнитивни нарушения) и афазия, а само в някои случаи по-късно се проявява паркинсонов синдром, неповлияващ се от леводопа. Поведенческите нарушения се проявяват с хиперфагия, обсесивно поведение, нарушена социализация и психоза. Когнитивните нарушения включват нарушени екзекутивни функции, при относително запазена ориентация, зрително-пространствени функции и памет. Паркинсоновият синдром се представя с акинезия и ригидност, без тремор. Добавят се дистонии, спастично повишен мускулен тонус, супрануклеарна погледна парализа и понякога амиотрофия.

Заболяването прогресира бързо, средната продължителност на живота е 8-9 години.

7. Паркинсонова болест. Може да се появи в различна възраст и в различни клинични форми. Съобразно възрастта на началото на заболяването, клиничната форма, психичното състояние, клиничният ход и данните за наследственост се класифицира по следния начин:

1. Според началото на заболяването- ювенилна (под 20 г. възраст), с ранно начало (от 21 – 40 г. възраст) и с късно начало (над 40 г. възраст).

2. Според доминиращите двигателни нарушения - предимно треморна и акинетично - ригидна форма.

3. Според психичното състояние - с или без деменция.

4. Според клиничното развитие- бавно прогресираща, с добро повлияване от леводопа или с по-бързо влошаване и поява на странични ефекти от леводопа терапията.

5. Според данните за наследственост - спорадични и наследствени форми

Началото на заболяването е постепенно и незабележимо. Появяват се неспецифични симптоми (продроми), като бърза уморяемост, неразположение, намалено обоняние и личностови промени. Двигателните симптоми се усещат от пациентите като слабост, затруднения при писане, леко нарушение на координацията, болки в рамото, в гърба, в мускулите и стегнатост на крайниците.

Паркинсоновата болест протича с двигателни, автономни и невропсихиатрични симптоми. В клиничното протичане се очертават две фази – ранна и късна, в зависимост от наличието на двигателни усложнения. В различните фази преобладават различни симптоми на заболяването.

Под ***ранна Паркинсонова болест*** се разбира периода от появата на заболяването до възникване на двигателните усложнения, средно 5 години. Заболяването най-често започва между 50 и 60 годишна възраст. Паркинсоновата болест с ранно начало се среща по-рядко (5 до 7% от всички пациенти) и още по рядък е ювенилния паркинсонизъм.

Двигателните симптоми клинично се манифестират с класическата триада от *брадикинезия, ригидност и тремор в покой*, към която по-късно се добавят и *постурални нарушения*. Първоначално симптомите обхващат единия крайник, обикновено ръката, след 8 до 14 месеца обхващат и другия хомолатерален крайник. След 2 до 3 години от засягането на едната телесна половина, с прогресията на заболяването се засяга и другата ръка и по-късно се обхваща цялото тяло. Заболяването дебютира с един от симптомите на триадата, като с прогресията се добавят последователно и останалите, изразени в различна степен.

При Паркинсоновата болест с ранно начало първият симптом при 14% от пациентите е дистония, най-често в долните крайници. След появата на паркинсоновите симптоми, дистонията продължава да бъде част от клиничната картина. Прогресията на заболяването е по-бавна, но пациентите развиват рано двигателни флуктуации и дискинезии. По-рядко се развиват когнитивни нарушения и психични усложнения от лечението.

Ювенилната Паркинсонова болест е по-рядка форма на заболяването. Често има данни за фамилност и в клиничната картина преобладават дистониите.

Паркинсоновата болест с начало в късна възраст по-често започва като ригидно-акинетична форма, без тремор. По-бързо се нарушават ежедневните дейности на пациентите и по-често се наблюдава деменция.

Еволюцията е бавно прогресираща, продължаваща 10 и повече години. Инвалидността приковава към леглото болните средно след 14 години. Тежестта на симптомите се засилва във времето, появяват се нови симптоми и се обхващат нови анатомични области. Изразеността на брадикинезията, ригидността и постуралната нестабилност нараства с 8-9% годишно, докато треморът почти не прогресира с времето. В хода на прогресията на заболяването възникват епизоди на замръзване, дизавтономии, падания и деменция. Прогресията е по-бърза през първите 4 - 8 години и по-бавна през следващите години от началото на заболяването.

Прогресията е бавна при начало на заболяването под 50 годишна възраст и когато първоначалният симптом е тремор. Прогресията е бърза при по-късно начало на заболяването, при преобладаващ ригидно-брадикинетичен синдром и при придружаваща деменция. Приложеното лечение определя времето за възникване на двигателни (двигателни флуктуации и дискинезии) и невропсихични усложнения от дълготрайната леводопа терапия. Тежестта на усложненията е по-голяма и тяхното начало е по-рано, когато болният е лекуван с високи дози леводопа.

Късната (усложнена) Паркинсонова болест е втората фаза от развитието на заболяването. Първоначалният ефект от приложението на леводопа е продължителен. Повечето болни имат значително подобрение през деня, като почти не усещат влиянието на всяка единична доза. След прилагане на леводопа се наблюдават два вида клиничен терапевтичен отговор. *Краткотрайният* терапевтичен отговор трае три и повече часа и се проявява с подобряване на двигателната активност след еднократен прием на леводопа. *Дълготрайният* терапевтичен отговор продължава до 1 седмица и се проявява с постепенно подобряване с продължаване на лечението или с възвръщане на състоянието на пациента на нивото преди започване на лечението. Дълготрайният фармакодинамичен ефект, далеч надминаващ фармакокинетичния профил, се дължи на пресинаптичното съхранение на синтезирания от леводопа допамин и продължителният фармакодинамичен постсинаптичен ефект, които допринасят за по-дългия и гладък терапевтичен отговор.

При продължителното лечение с леводопа, дълготрайният терапевтичен ефект постепенно изчезва, първоначалното добро повлияване от лечението се променя, ефектът от всяка доза леводопа става все по-кратък, докато се стигне до възникването на двигателните флуктуации. От този момент нататък при пациентите се наблюдава само краткотрайният терапевтичен ефект, при който клиничната ефективност се определя само от фармакокинетиката на леводопа. Клинично това се проявява с

двигателни флуктуации, които се определят от характеристиката на краткотрайния терапевтичен отговор. Краткотрайният терапевтичен ефект се проявява с внезапно начало, силен, но краткотраен (от 15 минути до 3 часа) двигателен отговор и влошаване на симптомите под изходното ниво след изчерпване на ефекта. След 5 години от започване на лечението с леводопа 50% от болните развиват двигателни усложнения (двигателните флуктуации и дискинезии), след поемане на всяка единична доза от лекарството. До 10 години 80% развиват усложненията. В този момент пациентите навлизат във фазата на късната Паркинсонова болест (фазата на “изгубения рай”), която се характеризира с възникване на различни усложнения, които постепенно прогресират и не се повлияват от леводопа терапия. Въпреки, че дискинезиите и флуктуациите са тясно свързани, неволевите движения могат да се появят по-рано от флуктуациите. Възникват и флуктуации в психичните и автономни симптоми.

Механизмите отговорни за възникване на двигателните усложнения са мултифакторни. Те се определят от тежестта (степента на нигралната дегенерация), формата (начало в по-млада възраст) на заболяването и продължителността на полуживота на допаминергичния лекарствен продукт, използван за лечение. Проявяват се предимно при лечение с леводопа и по-слабо при лечение с допаминови агонисти. Други рискови фактори са по-високите дневни дози и по-голямата продължителност на лечението с леводопа.

Двигателните флуктуации и дискинезии имат обща етиопатогенеза, но се предизвикват от различни патофизиологични механизми. Докато двигателните флуктуации зависят предимно от прогресията на заболяването, дискинезиите се предизвикват от пулсионната стимулация на допаминергичните рецептори от лекарствени продукти с кратък полуживот. В началото на заболяването, когато около 50 – 80% от нигростриарните допаминергични неврони са дегенерирали, флуктуациите в плазмената леводопа могат да бъдат буферирани от допаминните запаси в останалите все още не загинали допаминови нигростриарни неврони. С прогресиращата дегенерация на допаминергичните неврони, когато повече от 90% от тях не функционират, тази буферна способност намалява и нивата на стриарния допамин стават зависими от количествата внесена леводопа. Нарушава се складирането и регулирането на освобождаването на допамин, пропорционално на тежестта на заболяването. От този момент клиничният отговор започва да зависи директно от концентрацията на допамин в синапсите, тоест от плазмената концентрация на леводопа.

Отначало има повече или по-малко линеарно повишаване на подобрението с покачване на дозата, но по-късно тази крива придобива сигмоиден вид - болният е или подвижен (в „on" период) или почти неподвижен (в „off" период) или между двете състояния, в зависимост от плазмената концентрация на леводопа и нивото на мозъчния допамин. Става невъзможно да се получи добър клиничен отговор към леводопа, защото когато пациента е в „on" фазата има дискинезии, а когато няма дискинезии е в тежка "off" фаза. В този стадий дозата на леводопа става критична, като ниски дози не водят до достатъчно плазмено ниво за преминаване в „on" фазата. По-високи дози, достигащи прага за подобрение на състоянието, също биха могли да не действат, поради намеса на странични фактори. Забавеното стомашно изпразване или богатата на протеини храна, нарушава абсорбцията и преминаването на леводопа в мозъка, което може да предизвика бързо превключване от „on" в „off" фазата.

Двигателните флуктуации отначало имат формата на предвидим **„ефект на изчерпване"** (wearing off), който се определя като флуктуация в двигателната активност, свързана с поемането на всяка доза леводопа. Получава се изчерпване на ефекта на лекарството преди поемането на следващата доза. Дневните двигателни флуктуации стават клинично изявени, когато терапевтичната активност на всяка доза леводопа е по-къса от 4 часа. Първоначално двигателните флуктуации се появяват в сутрешните (сутрешна акинезия) а по-късно и в следобедни часове, през нощта (нощни акинезии), като пациентът се събужда от засилване на тремора или ригидността и брадикинезията, които му пречат да се обръща в леглото. Постепенно лекарствения продукт започва да **задейства по-бавно** (kick-in), така че изминава повече време след приема на дозата до повлияване на симптомите. Пациентите получават **забавена** (delayed on), **отслабена** (субоптимална) или **липсваща** (no on) двигателна реакция след поемане на единична доза леводопа. В началото на заболяването пациентът не усеща влиянието на приетата доза леводопа. По-късно клинично подобрение се появява около 45 до 90 минути след приемане на стандартните таблетки и 60 до 150 минути след приемане на такива със забавено освобождаване. Това забавяне в клиничната ефективност рефлектира забавената абсорбция на леводопа и преминаването през кръвно-мозъчната бариера. Епизодично се среща и състояние, когато не последва двигателен отговор след приема на леводопа (no on).

С продължаване на лечението и напредване на заболяването, двигателните флуктуации стават внезапни, непредсказуеми и несвързани с времето на приемане и серумната концентрация на леводопа. Те се явяват по всяко време, като по-късно се

оформя т.н. **„феномен на включване и изключване”** (on-off феномен). Той се определя като внезапна, непредсказуема флуктуация в двигателната активност, настъпваща в рамките на секунди или минути, несвързана с времето на приемане на леводопа. Най-често преди да е дошло времето за изчерпване на дозата, внезапно, пациентът изпада в off период или по-рядко внезапно, без да приемал следваща доза леводопа, навлиза в on период. Под on период се разбира времето през което пациента има добро повлияване на симптомите от лекарствения продукт, а под off период – времето през което симптомите на заболяването се засилват, поради слаб ефект на лекарствения продукт. Обикновено през on периода пациентът има и силно изразени дискинезии. Периодите на липса на ефект от леводопа могат да достигнат до 50% от времето през деня, което е сериозна инвалидизация за болния. Тези двигателни флуктуации трудно се подават на контрол чрез лекарствени продукти.

Понякога пациентите могат да останат за по-дълго време в off период и тогава се говори за **акинетични кризи**, които са изключително опасни. Те могат да възникнат поради интеркурентно заболяване, простуда, гастроинтестинални нарушения, травма, прием на невролептици, спиране на лечението, стрес, хирургична интервенция или без ясна причина. Характеризират се с внезапно начало, засилени до крайност паркинсонови симптоми и особено акинезия и афагия (нарушено гълтане) и преходна липса на ефект от антипаркинсоновото лечение. Появяват се и нарушения в температурната регулация. Продължителността на кризата е до няколко дни и може да завърши фатално.

Феноменът на “замръзване” (freezing) може да се появи при всеки двигателен акт, но има най-голямо значение когато ангажира ходенето. Постуралната нестабилност и феноменът на „замръзване” се наблюдават най-вече в „off” фазата, но при болни в по-напреднал стадии на заболяването се проявяват и по време на “on” фазата. Може да бъде свързан с недостатъчна или ексцесивна доза на леводопа, поради което е важно да се уточни времето на неговата поява спрямо приемът на леводопа. Епизодите на замръзване са преходни, продължават от няколко секунди до минути. Типичният феномен на замръзване се характеризира с внезапна неспособност да се вдигне крака при ходене – краката са залепнали за пода.

Kinesia paradoxa е обратният феномен на замръзването при пациенти с късна форма на заболяването, лекувани дълго с допаминергична терапия. Възниква при необичайни обстоятелства и се манифестира с внезапни и краткотрайни периоди на добра подвижност, несвързани с терапията.

Двигателните флуктуации почти винаги са придружавани и от дискинезии и дистонии свързани или не, с приема на лекарствения продукт. По-често се наблюдават при по-млади пациенти. Те са по-изразени, когато флуктуациите стават непредсказуеми. Тежки дискинезии се наблюдават при „on-off" двигателните флуктуации.

Дискинезиите варират по вид при различните болни, но са постоянни при един и същ болен. Най-често те са монофазни и хореиформени или двуфазни и дистонични, а по-рядко се проявяват като бализъм, миоклонии, акатизия или тикове. Дистоничните хиперкинези могат да бъдат както ранен симптом на нелекуваната Паркинсонова болест, така и симптом на недостатъчна терапия. За разлика от дистониите, хореичните дискинезии са проява единствено на лечението с леводопа. Хореичните хиперкинези са двустранни, но по изразени в по-засегнатата страна на тялото, по време на on фазата. Могат да еволюират в атетоза и дистония с прогресията на заболяването. Обикновено появата на дистонични дискинезии предшества появата на хореичните.

Дискинезиите се появяват най-напред в пръстите или крака на по-засегнатата страна, сутрин, след събуждане от сън, когато пациента е в off период. Причината за това е по-ранната загуба на допаминергични неврони в зоната на дорзолатералния striatum, която отговаря соматотопично на крака. Могат да засегнат устните, шията и тялото. Могат да се появят цервикална дистония, дистонии на крайниците или блефароспазъм. Характерни при лечение с антихолинергични лекарствени продукти са оро-фацио-лингвалните дискинезии.

Въпреки че дискинезиите са инвалидизиращи за пациентите, обикновено те не се безпокоят от хореичните движения толкова, колкото техните близки. Повечето пациенти предпочитат да бъдат в on фаза с дискинезии, отколкото в off фаза без дискинезии. Предизвиканите от леводопа дискинезии се делят и според времето на тяхното появяване.

Най-често се среща т.н. **„дискинезия в периода на пиковата доза"** (peak of dose), която се появява в „on" фазата, има хореичен, балистичен (в тялото и крайниците) или дистоничен (в краниоцервикалната област или в долните крайници) характер. Рядко засяга и респираторните мускули. Дискинезията е асиметрична и засяга по тежко или само, тази част на тялото, която е била засегната най-напред от заболяването. Появява се по време на максималния ефект на леводопа, когато плазмената леводопа и мозъчната допаминова концентрации са високи и са над прага на подобрение на двигателната активност.

Може да се наблюдава и “**дистония в периода на изчерпването”** на ефекта на единичната доза (off периода) през деня или сутрешната дистония при събуждането на болния, преди приема на първата сутрешна таблетка или през нощта. Появява се когато плазменото ниво на леводопа е ниско, като болезнена и мъчителна дистония. Дистонията е асиметрична, по-изразена на по-засегнатата страна и протича със стягане на подбедрицата, супинация и плантарна флексия на стъпалото и дорзална екстензия на палеца. Преминава спонтанно след 1 до 2 часа.

С прогресирането на заболяването, по-рядко (при 15 – 20% от пациентите) се срещат по-сложните **„двуфазни дискинезии”**, които се появяват в началото и в края на on фазата. Появяват се, когато плазменото ниво на леводопа се покачва след приемане на единична доза. С достигане на праговата концентрация за поява на on фазата, дискинезията намалява или изчезва, за да се появи отново, когато плазменото ниво на лекарството намалява. Между двете дискинезии пациентът е в on фаза, без дискинезии. Двуфазната дискинезия е по-тежка и по-трудно се понася от болните, особено в началото на фазата. Дискинезиите в пиковата доза са асиметрични, с хореиформен характер и стереотипно засягане на долните крайници. В края на on фазата дискинезиите са бавни, по продължителни и с дистоничен характер. В някои случаи пациентите могат да имат дискинезии в единия крайник, а изразени паркинсонови симптоми в другия.

Нощните миоклонии се срещат по-рядко, през нощта, когато плазменото ниво на леводопа спадне.

В напредналите стадии на заболяването пациентът е непрекъснато в различни фази: или е в on фаза с дискинезии или е в off фаза с тежка акинезия.

Дизфункцията на автономната нервна система (дизавтономии) е чест симптом (50 – 80% от пациентите). Автономните симптоми се проявяват клинично в началото на късната Паркинсонова болест. Появата им в началото на заболяването не е типично и предполага синдромът на Shy-Drager. Нарушенията се дължат на засягане на централните и периферни постганглионарни автономни структури. Обикновено са умерени и при малко пациенти са по-силно изразени. Могат да се появяват само по време на off периодите

Уринарните нарушения се манифестират с ноктурия, последвана от често уриниране, полакиурия, необходимост от спешно уриниране, инконтиненция на урина и затруднено уриниране. Те се дължат на хиперрефлексия или хипоактивност на детрузора, диссинергия на активността на детрузора и сфинктера и късна и непълна

релаксация на мускулите на тазовото дъно. Значение имат и страничните ефекти от прилаганите антипаркинсонови лекарствени продукти.

Сексуалните нарушения се проявяват с намалено либидо и нарушена ерекция или оргазъм. Често причината за намаляване на либидото е депресия. Хиперсексуалността може да бъде страничен ефект от лечението с високи дози леводопа и зависи от прилаганата доза.

Кардиоваскуларните симптоми се наблюдават при 50% от пациентите и се проявяват със замаяност, виене на свят, гадене, преходно нарушение на зрението и рядко загуба на съзнание.

Ортостатичната хипотония се проявява със замаяност, главоболие, чувство за нестабилност. Основна причина е намаленият симпатиков тонус и вазоконстрикцията.

Нарушенията в терморегулацията се дължат на дизрегулация на централните допаминергични системи. Наблюдава се ексцесивно изпотяване или абнормни усещания за студено и топло, както и хипотермия.

Сетивните нарушения се срещат при 50% от пациентите. Изразяват се с болки, парестезии, дизестезии, усещане за студ или тръпнене и дълбоки болки, предимно в долните крайници, наподобяващи полиневрит. Свързани са с нарушената стриарна обработка на аферентацията, постъпваща от сензорни центрове в thalamus.

Гастроинтестиналните нарушения се проявяват с дизфагия, забавена евакуация на стомашното съдържимо, удължен чревен пасаж и запек.

Дизфагията се среща при 40% от пациентите, в зависимост от тежестта на заболяването. Дължи се на засягане на орофарингеалните мускули и абнормен контрол на езика, което води до затруднение в избутването на храната към фаринкса. Често се наблюдава и нарушен мотилитет на езофага с аерофагия. Тези промени причиняват изтичане на слюнка от устата и аспирация на храна.

Запекът се дължи на нарушена контракция на мускулите на colon, дистонично нарушение в координираната контракция на rectum и релаксацията на аналния сфинктер. Значение има намалената физическа активност и начина на хранене.

Себореята, засягаща главата, лицето и врата, както и блефарита са често срещани нарушения. Блефаритът се дължи на рядкото мигане и може да доведе до кератит.

Нарушенията на речта се установяват при 90% от пациентите и се изразяват в намаляване на силата на гласа, до афония, дрезгав глас, нарушение на артикулацията на отделни звуци, намалена продължителност на говорене, намаляване на скоростта

(темпът) и нарушена модулация на речта. Разбираемостта на речта се нарушава, поради нарушеното произнасяне на отделни звуци и преминаване от произнасяне на един към друг звук. Обичайният темп на речта може да се забави или да се забърза, така че отделни звукове и срички или дори цели думи се изпускат и стават неразбираеми. В някои случаи пациентите повтарят първата сричка на думата (палилалия). Мелодията на изреченията се нарушава и речта става монотонна.

Мускулоскелетните деформации често се наблюдават в късната фаза на Паркинсоновата болест. Ригидно повишения мускулен тонус може да доведе до гръбначни изкривявания. В началото се появява сколиоза с конкавитет противоположно на засегнатата страна. По-късно се добавя и кифоза. Персистиращите дистонии могат да доведат до т.н. стриарна ръка или крак. Ръката е в улнарна девиация, флексия в метакарпофалангеалните и дистални интерфалангеални стави и екстензия в проксималните интерфалангеални стави. Големият пръст на крака е в тонична екстензия, а останалите са извити като нокти на граблива птица.

Паданията могат да бъдат свързани с постуралната нестабилност, феномените на замръзване, дискинезиите и ортостатичната хипотония. При всеки пациент причината може да бъде различна и трябва да бъде установена.

Невропсихичните нарушения се срещат при една трета от пациентите и могат да бъдат по-инвалидизиращи от двигателните нарушения.Те включват депресия, тревожност, брадифрения и леки паметови нарушения. Въпреки че заболяването може да започне с психични продроми, в ранните стадии не се наблюдават изразени психични симптоми.

Когнитивните нарушения се срещат при 19% от пациентите още в ранния стадии на заболяването. Включват предимно симптоми от челния дял, с нарушено планиране и внимание, забавена обработка на информацията (брадифрения), нарушени екзекутивни функции, паметови нарушения и неадекватно поведение. В ранните стадии се установяват леки когнитивни нарушения и брадифрения, която е когнитивен аналог на брадикинезията. Брадифренията се проявява със забавено мислене и отговаряне на въпроси.

Деменцията се намира при 20 – 30% от пациентите, което я прави третата по честота деменция при възрастни. По-често се развива при пациенти в по-напреднала възраст и по-тежко протичащо заболяване, с преобладаващ акинетично-ригиден синдром, масковидна мимика, нарушения на походката, депресия като ранен симптом и слаб отговор към анти-паркинсоновите лекарствени продукти или халюцинации

предизвикани от леводопа. Обикновено се развива в късния стадии на заболяването, след петата година. Нарича се подкорова, въпреки че показва някои от симптомите на коровата деменция. Проявява се с брадифрения, нарушение на вниманието, поведенчески нарушения, психомоторно забавяне и депресия, умерени паметови нарушения и липса на афазия. Паметовите нарушения са най-чести при този тип деменция. Наличието на депресия е лош прогностичен белег, защото често се усложнява с конфузия и психоза, което ограничава антипаркинсоновата терапия.

Паметови нарушения, като следствие от лечението са почти винаги предизвикани от лекарствени продукти с антихолинергично действие. Този ефект е много по-изразен при възрастните хора. Могат да се предизвикат и от amantadine и трициклични антидепресанти.

Психози, халюцинации и делир възникват при 20 – 30% от пациентите спонтанно или под влияние на антипаркинсоновото лечение, анксиолитици, антидепресанти и седативни лекарствени продукти. *Психозата* включва халюцинации, делюзии, параноидности, ажитация и делир. Обикновено прогресира от синдром на неспокойните крака, през ярки сънища, нощни кошмари и халюцинации до параноидни делюзии, психоза и делири. Психозите предизвикани от лекарствени продукти настъпват на фона на ясно и по-рядко помрачено съзнание, ажитираност и делир. Освен това се появяват мании и конфузии. *Халюцинациите* се срещат при 15 – 20% от пациентите, но ако се включат и илюзиите и усещането на присъствие, тогава тяхната честота нараства до 40%. Те са по-чести при възрастните хора, при пациенти с по-голяма давност на заболяването, лекувани по-дълго време с леводопа и при тези с депресия или когнитивни нарушения. Веднъж получени те персистират и прогресират с времето. Предизвикват се от лекарствени продукти, но персистират дълго след спирането на лечението. Могат да се провокират от много малка доза на всеки антипаркинсонов лекарствен продукт, особено в началото на неговото прилагане, но по принцип зависят от дозата. Всички антипаркинсонови лекарствени продукти могат да предизвикат халюцинации, особено при пациенти с когнитивни нарушения. Използването на много различни антипаркинсонови лекарствени продукти, както и комбинирането им с трициклични антидепресанти, инхибитори на обратния захват на серотонина или бензодиазепини, предразполага към халюцинации. Най-често се предизвикват от антихолинергични и допаминергични лекарствени продукти (допаминови агонисти), selegiline и леводопа. Инфекциозно заболяване, травма и хирургична интервенция с анестезия често предизвикват халюцинации. Те са предимно

зрителни, рядко слухови, тактилни или мирисни. Зрителните халюцинации са сложни, добре оформени, богати на детайли и цветове и включват познати и непознати хора, животни и предмети, но могат да бъдат странни и да включват изкривени лица на хора или животни. Продължават от няколко секунди до минути и могат да се появяват рядко или всеки ден и честотата им се променя. В началото са вечерни или нощни и не заплашителни, дори приятелски, често включват членове на семейството и домашните животни (кучета, котки), дървета, цветя, постройки или митологични картини. Могат да се проявят само с краткотрайно усещане за присъствие на хора или животни. По-късно стават неприятни и заплашителни за пациента и могат да бъдат през целия ден. Слуховите халюцинации обикновено не са заплашващи и се проявяват с гласове или звуци, придружаващи зрителните. Когато халюцинациите не са плашещи за пациента, той свиква с тях и не ги споделя, защото се срамува. Когато обаче те са чести и плашещи, водят до ажитираност, агресия, негативизъм, подозрителност, хиперсексуалност, объркаост за време и място и могат да прераснат в параноидни делюзии. Халюцинациите могат да прераснат в делир с дезориентация, импулсивност, неадекватно поведение, нарушения на съня, вниманието и паметта. Делирът може да започне внезапно и да не се задълбочи повече или да настъпи постепенно и да продължи да се задълбочава.

Делюзиите се наблюдават при 5% от пациентите без деменция и при 15% от тези с деменция. По-рядко без наличие на зрителни халюцинации възникват параноидни идеи за преследване, за нелоялност на съпруга или открадване на пари и вещи от близки хора.

Психозите, които са свързани с лечението могат да предизвикат тежка инвалидизация на пациентите, поради затруднението в дозирането на антипаркинсоновите лекарствени продукти.

Синдромът на допаминовата дисрегулация се дължи на сетивни и поведенчески off феномени, които водят до пристрастяване към леводопа. Трудно се отдиференцира от дизфорията по време на off периодите. Към диагнозата може да насочи използването на необичайно високи дози леводопа и безконтролната промяна в лечебната схема, както и непрекъснатото желание за повишаване на дозата, независимо от доброто състояние на пациента и наличието на дискинезии. Проявява се с множество различни симптоми, като стереотипни движения, повтарящо се безцелно поведение (напр. разглобяване на електрически уреди), каквото се наблюдава при пристрастеност

към кокаин или амфетамин. Наблюдава се непрекъснато търсене и складиране на лекарства, агресивно, раздразнително и друго асоциално поведение.

Поведенческите нарушения се изразяват най-често в депресия, тревожност, панически разстройства и ажитираност. При някои пациенти нарушенията се наблюдават само през off периода.

Лека до умерена *депресия* се наблюдава при 50 – 80% от пациентите. Тя може да бъде ендогенна – поради дефицит на моноамини (допамин и серотонин) или екзогенна поради съзнанието за хронично заболяване. Голяма депресия се среща само при 3 до 8% от пациентите, по-често при тези с деменция. Проявява се с апатия, паметови нарушения, ирационалност, песимизъм, психомоторно забавяне и суицидни идеи, без суицидно поведение. За разлика от идиопатичната депресия се наблюдава повече тревожност и тъга, без съществено чувство за вина и самообвинение. Когнитивните нарушения са по-силно изразени. При 45% от пациентите е налице само ахедония – загуба на възможността за изпитване на удоволствие. При някои пациенти се наблюдава синдром на апатия, пасивност, липса на мотивация и инициатива и намалена енергия, който не се придружават от тъга, чувство за безпомощност, разкаяние и вина и не се повлиява от антидепресанти. При част от пациентите без депресия има загуба на концентрация, умора, нарушения на съня и други.

Тревожността и паническите атаки се срещат често. Около 40% от пациентите имат тревожност, самостоятелно или в комбинация с депресия. Паническите атаки се проявяват с разнообразни психични, автономни и соматични симптоми. Често се наблюдават различни фобии, като агорафобия и социална фобия.

Ажитираността се установява по-рядко и може да бъде предизвикана от антипаркинсоновата терапия. Характеризира се с неспокойствие, раздразнителност и дисфория и може да бъде част от тревожността.

Нарушенията на съня се срещат при 75% от пациентите и могат да бъдат причинени както от самото заболяване, така и от деменцията, депресията, когнитивните нарушения, паническото разстройство, кошмарите, болките, затрудненията за обръщане в леглото поради феноменът на изчерпване, ноктурията, синдрома на неспокойните крака, акатизията и лечението с леводопа. Треморът и дискинезиите изчезват по време на сън, но нощните крампи и дистонии на крака могат да събудят пациента. Приемът на някои лекарствени продукти (selegiline и допаминови агонисти) късно вечер нарушава съня. Нарушенията на съня могат да започнат още в началото на заболяването, но с неговата прогресия се засилват.

Инсомнията се наблюдава при 98% от пациентите със затруднения в заспиването и поддържането на съня. Фрагментацията на съня е едно от най-ранните нарушения. Пациентите се будят много често (2 – 5 пъти) през нощта, наблюдава се и сомнамбулизъм. Намалено е общото време и ефикасността на съня. Нарушена е структурата на съня, особено фази 3 и 4 на REM съня.

Дневната сънливост се наблюдава при 30 до 50% от пациентите и представлява симптом на заболяването. Паркинсоновата болест предизвиква предразположение към дневна сънливост и сънни пристъпи, особено при пациенти с преморбидно по-силно изразена дневна сънливост. Може да се дължи на лечението с леводопа, допаминови агонисти, amantadine, COMT-инхибитори, антихолинергични лекарствени продукти, депресия, деменция с нарушение на циркадния ритъм, използване на анксиолитици, ортостатичната хипотония или недоспиване през нощта. Повишената дневна сънливост може да доведе до безсъние през нощта. При 60% от пациентите се наблюдават сънни пристъпи, продължаващи от няколко секунди до минути, които се появяват по време на различни активности. При 3,8% от пациентите настъпват по време на шофиране, но обикновено не внезапно, а се предшестват в 85% от случаите от сънливост. Прилагането на всички групи антипаркинсонови лекарствени продукти, включително и леводопа, допринася за възникване на сънни пристъпи.

Нощните кошмари или ярки сънища могат да бъдат идиопатични или да са причинени от деменция или лекарствени продукти, най-често от допаминови агонисти или леводопа. Честата поява на тези нощни кошмари е предвестник за появата на психоза.

REM поведенческото нарушение на съня е парасомния с комплексно нарушение на съня. Среща се при 50% от пациентите с Паркинсонова болест, но е много често при всички синуклеинопатии. По-често е при по-възрастни хора, при които е загубена физиологичната мускулна атония по време на парадоксалния сън, по-често при мъже.

Характеризира се с краткотрайни епизоди от агресия, извършване на някакви привидно целенасочени бурни действия през нощта, като удряне с юмруци, ритане, викане, псуване, ставане на сън, ходене и сънуване на кошмари. Епизодите се проявяват през втората половина на нощта и са свързани с REM съня. Често се придружават от периодични движения на краката по време на сън.

Заболяването протича в *остра и хронична форма*. *Острата форма* е свързана с ефекта от различни лекарствени продукти, като трициклични антидепресанти, инхибитори на обратния захват на серотонина, МАО-инхибитори, selegiline,

холинергични лекарствени продукти или поради прекъсване на приемането на барбитурати, бензодиазепини, алкохол или meprobamate. Често се отключва от приема на кофеинови напитки. В тези случаи синдромът е преходен и изчезва след няколко дни. *Хроничната форма* е идиопатично състояние при 25 до 60% от пациентите. Наблюдава се при 0,5% от населението и зачестява след 50 годишна възраст. Боледуват предимно (90%) мъже. Проявява се при различни синуклеинопатии свързани с допаминов дефицит (Паркинсонова болест, деменция с телца на Lewy, множествена системна атрофия) и често предшества тяхната клинична поява. Най-често се наблюдава при множествената системна атрофия (90%) и по-рядко при Паркинсонова болест (16%). Среща се и при множествена склероза, съдови енцефалопатии, стволови тумори, амиотрофична латерална склероза, синдромът на Guillain-Barre, митохондриалните енцефалопатии, нормотензивна хидроцефалия, субдурални хематоми, синдром на Tourette и нарколепсия. Често преди да се развие клинично синдрома, с години се наблюдават бурни сънища.

Синдромът на неспокойните крака е сензомоторно нарушение, което се наблюдава при 5 до 10% от популацията. Заболяването е генетично детерминирано (в 90%) или вторично. Унаследяването е автозомно-доминантно, вследствие на увреждане на хромозома 12q. Основните вторични форми са вследствие на бременност, бъбречна недостатъчност, дефицит на желязо, периферна невропатия, засягаща малките нервни влакна, Паркинсонова болест (8 до 20% от пациентите), диабет, дисфункция на щитовидната жлеза, невропатия, уремия, ревматоиден артрит и прием на някои лекарствени продукти като phenytoin, литий, трициклични антидепресанти и фенотиазини. Среща се по-често при нелекувани пациенти с Паркинсонова болест и като симптом при изчерпване на дозата.

Патогенезата е свързана с допаминергична дисфункция в нигростриарната система и намален свързващ капацитет на D_2 рецепторите.

Клинично може да започне във всяка възраст, дори и в детската, но най-често се наблюдава при възрастни. Протича с два различни фенотипа. При първичната, наследствена форма началото на заболяването е в по-млада възраст (преди 45 години) и прогресията е по-бавна, но симптомите са по-тежко изразени. Протича хронично прогресиращо, с флуктуации в изразеността на симптомите, понякога с ремисии. При пациенти с вторична форма, началото на заболяването е след 45 годишна възраст, симптомите се засилват бързо и не се наблюдават ремисии.

Проявява се с четири основни симптома: необходимост от движение на краката, двигателно неспокойствие (движение на крайниците в будно състояние за преодоляване на дискомфорта), поява на симптомите или влошаване в покой, частично или временно облекчение при движение и влошаване на симптомите вечер или през нощта. Основните симптоми са парестезии и дизестезии симетрично в долните крайници в покой, най-често през нощта, които карат пациента да се движи за да ги потисне. Те са най-силно изразени в началото на съня, обикновено между 12 и 1 часа през нощта, а се облекчават през ранните сутрешни часове. През нощта пациентите имат и периодични движения на краката. През деня могат да имат същите движения, които се наричат дискинезии в будно състояние. Често се наблюдава и трудно заспиване. Симптомите са засилват от консумация на кофеинови напитки (антагонисти на аденозиновите рецептори), тютюнопушене, допаминови агонисти и антидепресанти. В началото симптомите се появяват непостоянно, по-късно зачестяват.

Диференциалната диагноза включва парестезиите при полиневропатии, които не се подобряват при движение и не настъпват само при покой.

Периодичните движения на краката по време на сън се наблюдават при 80% от пациентите. Срещат се често и при пациенти в напреднала възраст, които не боледуват от Паркинсонова болест. Могат да се установят при различни неврологични заболявания, като синдрома на неспокойните крака, нарколепсия, сънна апнея синдром на Isaac, синдрома на скования човек, леводопа-зависима дистония, хорея на Huntington, амиотрофична латерална склероза, startle синдром, синдром на нарушено внимание и хиперактивност, миелопатии и полиневропатии. Считат се за патологичен феномен, само ако нарушават съня. Появяват се на равни интервали от време, засягат често само единия крак и са продължителни. Те са ритмични и стереотипни движения и включват екстензия на палеца (наподобява рефлекса на Babinski), придружена от флексия в глезенната, колянната и понякога в бедрената става, наподобяваща отдръпване на крайника. Засягат двата крака, по рядко ръцете и се появяват през фаза 1 и 2 на не-REM съня. Продължават около 6 s и се появяват на всеки 20 – 40 s. През нощта могат да се получат стотици неволеви движения, които водят до “микросъбуждания”, които се установяват само на ЕЕГ запис (краткотрайни залпове от алфа активност и К комплекси).

Диференциалната диагноза включва миоклониите при заспиване.

Нощната акатизия е по-рядка при пациенти с Паркинсонова болест. За разлика от синдрома на неспокойните крака движенията не се предшестват от парестезии и не

се облекчават от движение. Акатизията е усещане за вътрешно неспокойство и необходимост от движение, както и стереотипни движения. Засилва се от прилагане на леводопа, за разлика от синдрома на неспокойните крака.

Умората се наблюдава при 40 до 56% от пациентите и сериозно влошава тяхното качество на живот. Има данни, че тя е много ранен симптом и може да се появи до 12 години преди изявяването на първите двигателни симптоми на заболяването. Патогенезата вероятно е свързана с дисфункция на фронталния лоб, формиране на патологични цитокини в някои мозъчни области и допаминергична дисфункция на лимбичните структури. Не корелира с тежестта на заболяването, но се засилва с неговата прогресия и е свързана с депресията и нарушенията на съня.

Ранната диагностика е важна, поради наличието на лекарствени продукти, за които има данни, че оказват невропротективно действие и забавят прогресията на заболяването. Ранната диагноза може да бъде поставена чрез задълбочена анамнеза, разпит на близките и неврологично изследване с установяване на основните паркинсонови симптоми: ригидност, брадикинезия и тремор в покой. За установяване на леко изразените симптоми се използват различни прийоми.

Брадикинезията се изследва чрез наблюдение на походката, като болният се движи бързо с отпуснати ръце покрай тялото. Наблюдава се намалено движение (физиологична синкинезия) на болната ръка и походка с дребни крачки. Наблюдението показва забавеност при изпълнение на ежедневните движения – разкопчаване и закопчаване на копчета, завързване на връзки на обувки и др. Симптомът на Myerson е положителен – болният мига при всяко почукване върху glabella.

Мускулният тонус се засилва като болният държи тежък предмет в едната ръка или я стиска в юмрук, докато лекарят изследва тонуса в другата ръка (прийом на Noika-Froment). Сухожилните рефлекси може да са усилени на страната с повишен мускулен тонус.

Треморът на ръката се засилва когато болният ходи или стиска в юмрук здравата ръка.

Постуралните нарушения се диагностицират чрез наблюдение на походката. Болният, който ходи, се инструктира внезапно да се обърне и да тръгне в обратна посока, при което той губи равновесие. Полезен тест е лекарят да застане зад болният, който стои с прибрани крака (до нивото на раменете), като постави ръцете си на неговите рамене. Лекарят внезапно се опитва да изведе болният от равновесие чрез бутане напред, след което назад и встрани (като внимава болният да не падне).

Здравият човек запазва равновесие, докато при постурални нарушения болния залита с дребни крачки (повече от две) в съответната посока и губи равновесие. При четири и повече крачки или липса на опит за запазване на баланса, когато пациентът не може да запази равновесие и пада, постуралните нарушения са тежко изразени.

Разработени са различни **клинични критерии**: за поставяне на диагнозата е необходимо поне два от трите основни симптома *тремор, ригидност, брадикинезия* да бъдат налице, като се използват диагностичните категории възможна, вероятна и сигурна Паркинсонова болест. Постуралните нарушения не се приемат като основен симптом на Паркинсоновата болест, защото те могат да бъдат проява на нормалното остаряване и обикновено са последния симптом, който се появява при пациентите с Паркинсонова болест. Използването на клинични критерии повишава точността на диагнозата с 26%. Най-широко използвани са критериите на Calne, според които клинично *възможна* Паркинсонова болест може да се приеме при наличие на един от основните симптоми тремор в покой, брадикинезия, ригидност и постурални нарушения. Клинично *вероятна* Паркинсонова болест може да се приеме при наличие на комбинация от два от основните симптоми или един от симптомите тремор в покой, брадикинезия, ригидност, ако са асиметрични. Клинично *сигурна* Паркинсонова болест може да се приеме при наличие на комбинация от три от основните симптоми или два от симптомите тремор в покой, брадикинезия, ригидност, ако са асиметрични.

Важен отличителен белег на Паркинсоновата болест е доброто повлияване от леводопа или субкутанните апликации с apomorphine, едностранното засягане в началото и липса на клинични критерии, изключващи заболяването: анамнеза за прекаран енцефалит, за неколкократни остри разстройства на мозъчното кръвообращение, за лечение с допаминови антагонисти преди началото на заболяването или за продължителни ремисии. Важна е и липсата на малкомозъчни разстройства, пирамидни белези, супрануклеарна погледна пареза, рано развиваща се деменция, тежко изразени автономни нарушения или ранна поява на постурална нестабилност и падания. Трябва да се има предвид, че понякога първоначалното добро повлияване на симптомите от леводопа може да се загуби след 1 – 2 години. Поради тази причина трябва периодично да се поставя под въпрос диагнозата и тя може да бъде сигурна едва след няколко годишно проследяване на пациента.

Прилагането на *фармакологични диагностични проби* довежда до бързо подобряване с около 20% на симптомите, ако те се дължат на Паркинсонова болест. При пациенти с леко набелязани симптоми или с преобладаващ тремор

интерпретацията на тези проби е трудна. Пациентите с атипични паркинсонови синдроми също могат да имат известно повлияване на симптомите от леводопа в началото на заболяването. За да се приеме окончателно, че пациентът не се повлиява от леводопа терапия е необходимо да се приложи лечение с покачване на дозите до 1000 – 1500 mg. След като пациентът приема тази максимална доза поне 1 седмица, може да се приеме окончателно липсата на ефект от леводопа.

Диагностичният тест с леводопа се провежда като на болният се дава 1 таблетка 125 mg от дисперсната форма на леводопа с benserazide, разтворена в около 100 ml вода. Получава се бърз (след 15 минути) и отчетлив ефект, поради бързата резорбция на лекарствения продукт. Диагностичната точност на теста, приложен заедно с клиничните критерии, достига до 80%, а специфичността до 85%.

Електромиографското изследване може да се използва за ранна диагностика на паркинсоновият тремор и отдиференциране от есенциалния и други видове тремор. Паркинсоновият тремор има типична ЕМГ характеристика с честота 5-7 Hz и алтерниращa активност в мускулите антагонисти. Приблизително същата характеристика се установява и при есенциалният тремор тип В. Въпреки че Паркинсоновият тремор е предимно в покой, а есенциалният е предимно постурален, при голям процент от пациентите с Паркинсонова болест се установява и постурален тремор, а при част от пациентите с есенциален тремор се установява и тремор в покой. ЕМГ изследването на тремора повишава диагностичната точност на клиничните критерии, но не винаги е достатъчно за поставянето на диагнозата. При синдромът на скования човек ЕМГ изследването показва непрекъсната мускулна активност в покой, предимно в параспиналните и проксимални мускулни групи на крайниците, едновременно в агонистите и антагонистите.

Невроизобразяващи методи като КТ и МРТ на главен мозък могат да се приложат при съмнение за мозъчен тумор, инсулт, калцификация на базалните ганглии, хидроцефалия или паркинсон-плюс синдроми.

Компютърната томография при *Паркинсонова болест* не показва съществени промени, освен понякога корова атрофия. Основната находка при *прогресивната супрануклеарна парализа* е намалението на предно-задния диаметър на средния мозък (под 15 mm). Субталамичното ядро също е слабо изобразено, а substantia nigra и locus ceruleus са депигментирани. Характерна за *кортикобазалната дегенерация* е асиметричната фронтотемпорална корова атрофия. При *болестта на Hallervorden-Spatz* се установяват хиподензни зони вследствие на натрупване на желязо в базалните

ганглии, особено в globus pallidus. При *болестта с дифузни телца на Lewy* се установява генерализирана корова атрофия, но атрофията в темпоралния дял е по-слабо изразена, отколкото при болестта на Alzheimer. Основната, но неспецифична находка при *пациенти със СПИН* е мозъчната атрофия с разширение на вентрикулите. В някои случаи се установява и атрофия на nucleus caudatus. При пациенти с *хидроцефалия* се установява разширение на вентрикулната система, без съществена корова атрофия. При пациенти с *хронична краниална травма* се намира генерализирана мозъчна атрофия и често cavum septum pellucidum.

Магнитно-резонансното изобразяване при паркинсоновите синдроми показва области с намален интензитет в putamen. Намалението при Паркинсонова болест е значително по-малко в сравнение със силно отслабения сигнал при мултисистемна атрофия и други системни дегенерации. Хипоинтензитетът на putamen в T_2, който е по-изразен при тези състояния е свързан с постсинаптичната стриарна дисфункция и присъствието на големи количества желязо. Умерено и леко намален T_2 сигнал се среща и при възрастни хора, не боледуващи от паркинсонизъм, което показва, че тази находка не е типична за Паркинсонова болест. *Мултисистемната атрофия* се проявява с атрофия на мозъчния ствол. Дифузионната МРТ дава възможност за по-точно установяване на различията в putamen между пациенти с Паркинсонова болест и мултисистемна атрофия. При *кортикобазалната дегенерация* се установява асиметрична хемисферна атрофия. При *прогресивната супрануклеарна парализа* се установява изразен хипоинтензитет на putamen, като находката се различава от тази при Паркинсонова болест. При *болестта на Hallervorden-Spatz* се установява типична находка като “око на тигър” изразена в T_2 хипоинтензни зони в globus pallidus и substantia nigra pars reticulata, поради повишено съдържание на феритин и желязо. Във вътрешния сегмент на globus pallidus се установява малка хиперинтензна област, която се дължи на глиоза и вакуолизация на тъканите – “тигрово око”. При *пациенти със СПИН* се установяват хиперинтензни зони в бялото мозъчно вещество при T_2 и FLAIR изобразяване. Тези зони могат да бъдат отграничени или конфлуиращи и не засягат коровите U влакна. Могат да засягат и базалните ганглии. При пациенти с токсоплазмоза се установяват пръстеноподобни лезии в мозъка. При пациенти с *манганова интоксикация* се установяват висококосигнални T_1 лезии в globus pallidus.

Функционалните невроизобразяващи методи (Виж “Невроизобразяващи методи) могат да дадат информация за функцията на допаминергичните терминали, серотониновите клетки, норадренергичната и холинергична функция. Нито един от

тези методи не измерва директно загубата на неврони, а само дава възможност индиректно да се оцени нейният размер. Тази оценка не винаги е точна, защото оцелелите неврони синтезират повече допамин и отделят по-малко допамин в синапсите.

Позитронната емисионна томография (PET) може да отдиференцира Паркинсонова болест от есенциален тремор, медикаментозно индуциран или психогенен паркинсонов синдром. Методът е скъп, поради което не намира широко клинично приложение, а се използва предимно за научни проучвания.

Еднофотонната емисионна компютърна томография (SPECT) има по-малка пространствена резолюция, в сравнение с PET, но позволява по-точна оценка на невродегенеративния процес и се осъществява чрез стандартна гама камера с високо резолюционен колиматор. Изследването намира най-голямо приложение при пациенти с неясен тремор, без придружаващи брадикинезия или ригидност с оглед отдиференциране на паркинсонов от есенциален тремор.

Лабораторните методи за изследване на серум и урина намират приложение в диференциалната диагноза на паркинсоновите синдроми. При съмнение за *болест на Wilson* трябва да се изследва концентрацията на церулоплазмина и свободната мед в серума, както и екскрецията на мед в урината. При *болестта на Hallervorden – Spatz* се установяват абнормни цитозоми в циркулиращите лимфоцити, които са вакуолизирани и морско-сини хистиоцити при стернална пункция. При съмнение за *СПИН* трябва да се проведе ELISA тест за HIV-1 инфекция. При пациенти със *синдрома на скования човек* могат да се установят олигоклонални IgG фракции в серума и ликвора. Типично е наличието на антитела срещу декарбоксилазата на глутаматната киселина.

Ликворното изследване има стойност при отдиференциране на някои вторични паркинсонови синдроми. Олигоклоналният ликвор може да потвърди диагнозата *субакутен склерозиращ паненцефалит*.

Офталмологичното изследване има диагностична стойност при съмнение за тумор или болест на Wilson. В тези случаи се прави оглед на очни дъна или съответно се търсят пръстените на Kayser-Fleischer.

Диференциалната диагноза на Паркинсоновата болест е трудна и включва голям кръг от заболявания. Основен източник за грешка са други видове тремор (тремор на Минор) и атипични паркинсонови синдроми (паркинсон-плюс синдроми и вторичен паркинсонизъм) или неразпознаване на паркинсоновите симптоми. При липса на тремор диференциалната диагноза е трудна, защото трябва да се изключат

паркинсон-плюс синдромите и симптоматичния паркинсонизъм, които протичат без тремор. Преобладаването на постуралните нарушения и симетричността на симптомите налага да се изключат паркинсон-плюс синдромите.

Ранните неспецифични паркинсонови симптоми често се приемат погрешно за преумора, депресия, деменция, хемипареза, синдром рамо-ръка, коксартроза или болест на Бехтерев. Това води до хиподиагностика на Паркинсоновата болест при 15% от пациентите.

Най-сериозен диференциално диагностичен проблем е *треморът*. Отдиференцирането на паркинсоновия от есенциалния тремор е трудно, ако не са налице и други клинични екстрапирамидни симптоми. При част от пациентите с есенциален тремор, както и при 35% от здравите възрастни хора могат също да се установят екстрапирамидни симптоми. Погрешното диагностициране на пациенти с тремор на Минор, като Паркинсонова болест е най-честата причина за хипердиагностика. Около 30% от пациентите с поставена диагноза Паркинсонова болест, са всъщност пациенти с тремор на Минор. Типично треморът е в покой, но в някои случаи може да липсва тремор или той да не бъде типичен. Наличието на „феномен на зъбчатото колело" при изследване на мускулния тонус не е патогномонично за паркинсонов тремор, а може да се намери и при болните с тремор на Минор, защото част от болните несъзнателно стягат мускулите на крайника си, за да подтиснат амплитудата на тремора. Всъщност феноменът на зъбчатото колело се дължи на комбинация от тремор и повишен тонус на мускулите. Електромиографското изследване на тремора или SPECT изследването могат да бъдат от полза.

Паркинсоновите синдроми при невродегенеративните заболявания (паркинсонизъм-плюс синдромите), токсично, възпалително или медикаментозно индуцираните паркинсонови синдроми, псевдопаркисонизма при съдова мозъчна увреда и хидроцефалия с нормално налягане, трябва да се отдиференцират от Паркинсоновата болест.

Паркинсонизъм-плюс синдромите трябва да се подозират при наличието на двустранно симетрични паркинсонови симптоми, с липсващ тремор и белези на двустранна пирамидна увреда, координационни нарушения, недостатъчност при отвеждане на очните ябълки във вертикална посока (надолу). Не бива да се забравя, че тремор в покой се установява при 30% от пациентите с мултисистемна атрофия, 17% от тези с прогресивна супрануклеарна парализа, 29% от пациентите с кортикобазална дегенерация и 55% от тези с болестта с дифузни телца на Lewy. Също така при 56% от

пациентите с мултисистемна атрофия, 50% от тези с прогресивна супрануклеарна парализа и много често при кортикобазалната дегенерация, може да се наблюдава известна асиметрия в клиничните симптоми. Когнитивните нарушения са късна проява на Паркинсоновата болест, докато при паркинсонизъм-плюс синдромите се появяват значително по-рано в хода на заболяването. Дизартрията, дизфагията, постуралните нарушения, паданията, феномените на замръзване, ортостатичната хипотония и инконтиненцията на урина са късна проява на Паркинсоновата болест, но ранна проява на паркинсонизъм-плюс синдромите. Изразените постурални нарушения и стегнатата походка с изправено тяло и изпънати колена са типични за прогресивната супрануклеарна парализа. Някои пациенти, които са диагностицирани с Паркинсонова болест, по-късно развиват симптоми, характерни за множествена системна атрофия или прогресивна супрануклеарна парализа.

Важен опорен пункт в диагнозата е повлияването на паркинсоновият синдром от леводопа. Типично за паркинсонизъм-плюс синдромите е неповлияване или слабо повлияване на паркинсоновите симптоми от леводопа. В някои случаи пациентите с паркинсон-плюс синдроми могат да покажат повлияване от леводопа в началото на заболяването (87% от пациентите с болестта с дифузни телца на Lewy, 75% - с мултисистемна атрофия, 35% - с прогресивна супрануклеарна парализа), докато по-късно този ефект изчезва при 75% от тях. Поради тази причина е необходимо внимателно проследяване на хода на заболяването и понякога диагнозата може да бъде поставена едва след 3-4 години. От друга страна част от пациентите с Паркинсонова болест могат да покажат слабо повлияване от леводопа в началото на заболяването. Това може да се дължи на “ефекта на тавана” – пациентите с леко изразени симптоми се подобряват слабо или на прилагането на ниски дози леводопа. При липса на повлияване се прави широка диференциална диагноза, която се базира на допълнителните клинични симптоми.

Диференциалната диагноза между Паркинсоновата болест и другите дегенеративни заболявания е трудна. Дори и при най-прецизни клинични изследвания може да се постави точна диагноза само в 85-90% от болните. Ето защо освен оценка на фармакологичното въздействие и използването на невроизобразяващи методи, за поставяне на точна диагноза са необходими специфични клинични критерии за приемане или изключване на Паркинсонова болест. Диференциалната диагноза е особено трудна между Паркинсоновата болест, мултисистемната атрофия (МСА) и прогресивната супрануклеарна пареза (ПСП). Истинската честота на тези заболявания,

установена с клинично-патоанатомични проучвания показва, че около 70-75% от пациентите са с Паркинсонова болест, 10-15% - с мултисистемни атрофия, 5-10% - с прогресивна супрануклеарна парализа и 1-5% с кортикобазална дегенерация и други дегенеративни заболявания.

Характерна за паркинсонизъм-плюс синдромите е бързата прогресия на заболяването. Докато Паркинсоновата болест приковава пациентите средно след 14 години, при паркинсонизъм-плюс синдромите този срок е 3 – 5 години.

За да се постави диагнозата *болест с дифузни телца на Lewy* е задължително да се установи изразен и прогресиращ когнитивен дефицит, който пречи на нормалните социални и трудови дейности. Този дефицит може да не възникне още в началото на заболяването, а да се прояви с неговата прогресия, след развитието на паркинсоновите симптоми. За поставяне на диагнозата като възможна е необходимо поне един от тези основни симптоми да бъде проявен, докато при наличие на два от тях диагнозата се определя като вероятна.

Диференциалната диагноза между *мултисистемна атрофия*, протичаща с паркинсонови симптоми и Паркинсоновата болест е трудна, поради общите симптоми: тремор в покой, асиметрична брадикинезия и ригидност. Диагнозата се поставя въз основа на анамнезата и типичните клинични симптоми, показващи паркинсонов синдром, малкомозъчни, пирамидни и ранно възникващи и изразени автономни нарушения, нестабилност и падания. Наличието на неритмичен тремор или миоклонии, тежка дизартрия или дисфония, антероколис или атипични дискинезии, респираторен стридор по време на сън, по-бързия ход на заболяването и установяването на характерни промени при ЕМГ и уродинамичните изследвания подкрепят диагнозата. За поставяне на възможна и вероятна диагноза са създадени клинични критерии. За поставяне на сигурна диагноза се изисква и установяване на типичните олигодендроглиали включвания, позитивни за α-синуклеин протеин. Клиничната картина се разгръща напълно след 5 години, поради което при диагнозата може да бъде поставена по-късно в хода на заболяването.

Диференциалната диагноза на *прогресивната супрануклеарна парализа* с Паркинсоновата болест, мултисистемната атрофия, кортикобазалната дегенерация и болестта с дифузни телца на Lewy е трудна и преживе диагнозата се поставя при 75% от пациентите. Наличието на паркинсонов синдром с характерна аксиална ригидност (необичайно за паркинсоновия синдром изправено тяло), липса на типичен тремор, наличието на вертикална погледна пареза (втренчен поглед), тоничната контракция на

лицевите мускули, псевдобулбарен синдром и деменция, подсказва диагнозата. Таупатиите имат някои характерни морфологични разлики, които подпомагат диференциалната диагноза. Наличието на ахроматични балонирани неврони (клетки на Pick) и на множество глиални включвания помагат за отдиференциране на кортикобазалната дегенерация от прогресивната супрануклеарна парализа.

Някои от типичните клинични белези на прогресивната супрануклеарна парализа могат да настъпят по-късно, поради което поставянето на диагнозата се затруднява. За поставяне на диагнозата се използват диагностичните клинични критерии на Golbe и сътр., а напоследък предимно тези на Litvan и сътр. Те изискват заболяването да е започнало след 40 годишна възраст, да има прогресиращ ход, да е налице вертикална погледна парализа или забавеност на вертикалните сакадни очни движения и изразена постурална нестабилност още през първата година от началото на заболяването. Значително по-трудна е диагнозата, когато някои от типичните симптоми се развиват по-късно, но CT, PET и MPT помагат за по-точното диагностициране на заболяването.

Диференциалната диагноза на *фронтотемпоралната деменция с паркинсонизъм* с други паркинсон-плюс синдроми е трудна и обикновено се налага генетично изследване за поставяне на диагнозата.

Болестта на Alzheimer с паркинсонови симптоми е много трудно преживе да бъде отдиференцирана от болестта с дифузни телца на Lewy, Паркинсоновата болест протичаща с деменция, болестта на Creutzfeldt-Jakob и други синдроми свързани с паркинсонизъм и деменция. Появата на деменция още през първата година от появата на паркинсоновите симптоми предполага болестта с дифузни телца на Lewy. При болестта на Creutzfeldt-Jakob характерни са миоклониите, типичната ЕЕГ находка и бързата прогресия на заболяването.

Невролептично индуцираният паркинсонизъм трябва да бъде изключен чрез анамнеза на провежданото лечение. Трябва да се търсят и други невролептично индуцирани симптоми, като акатизия, стереотипии и дискинезии непредизвикани от леводопа.

Мозъчен тумор или мозъчен инфаркт могат много рядко да предизвикат паркинсонови симптоми. Тези заболявания трябва да се подозират когато освен паркинсоновите симптоми са налице и симптоми на едностранна увреда на пирамидната система. Едностранно оживените сухожилни рефлекси, без други белези

на увреда на пирамидната система се дължат на ригидно повишеният мускулен тонус и не бива да се приемат за увреда на пирамидната система.

Паркинсонизмът при хидроцефалия се придружава от уринарна инконтиненция и деменция, както и затруднена походка поради трудно повдигане на краката от пода (магнетична походка).

Съдовият паркинсонизъм започва в по-късна възраст, при пациенти с анамнеза за артериална хипертония, тютюнопушене, предходни мозъчни инфаркти или други рискови фактори. Началото на заболяването е остро, със стъпаловидно прогресиране. Преобладават постуралната нестабилност, нарушенията в походката с малки крачки и когнитивния дефицит. Тремор се наблюдава рядко, налице са пирамидни и псевдобулбарни симптоми.

Паркинсонизмът с инфекциозна етиология – постенцефалитен и при HIV инфекция също трябва да се има предвид в диференциалната диагноза.

Болестта на Wilson и хепато-церебрална дегенерация е необходимо да се изключат при наличие и на други белези на увреда на пирамидната или екстрапирамидната система (дискинезии, дистонии и хореични хиперкинези). Необходимо е лабораторно изследване на кръв и урина и консултация с офталмолог.

Синдромът на скования човек и *прогресивният енцефаломиелит с ригидност* с допълнително симптоми на стволова и гръбначно мозъчна увреда, *паркинсонови синдроми с различна етиология,* спинални тумори, амиотрофична латерална склероза, миелопатии, тетанус, стрихнинова интоксикация, миокимии, миотонии и някои миопатии също трябва да се отдиференцират от Паркинсоновата болест.

Леводопа зависимата дистония, както и Х-свързаната дистония-паркинсонизъм, които се характеризират с комбинацията от дистония и паркинсонов синдром, понякога може да се наложи да се отдиференцират от Паркинсоновата болест с ювенилно начало, която често започва с дистонии.

Болестта на Hallervorden-Spatz и хорея̀та на Huntington също могат да затруднят диагнозата. В диференциалната диагноза на болестта на Hallervorden – Spatz трябва да се изключат други заболявания протичащи с натрупване на желязо като невроферитинопатия и ацерулоплазминемия, както и болестта на Wilson, хорея̀та на Huntington, хорея-акантоцитоза и други неврометаболитни заболявания.

При *възрастни хора* над 65 годишна възраст могат да се развият нарушения в походката (паркинсонизъм в долни крайници), които наподобяват брадикинезията и постуралните нарушения на Паркинсоновата болест, но са свързани с процесите на

стареене. За разлика от паркинсоновият синдром, промените настъпващи с възрастта водят винаги до симетрично засягане на крайниците.

Психогенният паркинсонизъм се характеризира с остро начало и липса на по-нататъшна прогресия. Хипомимията от придружаващата депресия може да бъде погрешно приета за симптом на паркинсонизъм. Много често е налице тремор, който не е само в покой, но персистира при всички положения на крайника. Липсва типичното за Паркинсоновата болест потискане на тремора с поставянето на крайника в нова поза. Треморът намалява при отвличане на вниманието, докато Паркинсоновият тремор се засилва. Впечатлението за ригидност се създава от волевото мускулно съпротивление при изследване. При волево съкращение на другия крайник обаче мускулният тонус намалява, докато при Паркинсонова болест се засилва. При всички случаи е налице брадикинезия, която се отличава със своята театралност. Установява се нарушена походка, която понякога е доста странна и липса на физиологичните синкинезии на ръцете при ходене, като ръцете са в странна поза. Налице е постурална нестабилност, често с прекомерно залитане.

Паркинсонова болест- лечение

Първи избор

Rasagiline 1 mg дн.

Selegiline 10 mg дн.

Pramipexole 1,5 до 4,5 mg дн.

Ropinirole 7,5 до 24 mg дн.

Rotigotine 4 до 16 mg дн.

Втори избор

Леводопа лекарствени продукти

Amantadine sulfate до 400 mg дн.

Amantadine hydrochloride до 400 mg дн.

Трети избор

Apomorphine hydrochloride hemihydrate 10 mg/ml s.c. до 100 mg дн.

*Duodopa*100 ml (2000 mg levodopa/500 mg carbidopa)

Симптоматично лечение

clozapine 12,5 – 75 mg дн.

Alprazolam 0,5 – 1,0 mg дн.

Антидепресанти от група SNRI

Табл. 6.1. Лекарствена терапия при Паркинсонова болест

Медикаменти за лечение на Паркинсонова болест

Генерично наименование	**Опаковки** tabl. mg	**Средна доза** mg	**Максимална доза** mg
Levodopa/benzerazide		750	1500
Стандартна форма С контролирано действие Дисперсна форма	125, 250 caps. 125 125		
Levodopa/carbidopa		750	1500
Стандартна форма С контролирано действие Гел суспензия за дуоденално приложение	250 250 касета 100 ml (2000 mg Levodopa)	 2000 mg	
Pramipexol		1,5	4,5
Стандартна форма С удължено действие	0,25 и 1 0,52; 2,1; 3,15		
Ropinirole		9	24
Стандартна форма	0,25; 0,5; 1; 2		
С удължено действие	4		
Cabergoline	1; 2	2 - 5	5
Rotigotine	Трансдермален пластир 2-8 mg/ 24 ч.	8 mg/ 24 ч.	16 mg/24 ч.
Apomorphine hydrochloride hemihydrate	amp. 10 mg/ml		100 mg
Entacapone	200	600	800
Levodopa/ carbidopa/entacapone	100/25/200, 150/37,5/200 200/50/200		
Selegiline	5	10	10
Rasagiline	1	1	1
Amantadine hydrochloride	caps. 100	200	300
Amantadine sulfat	Инф. 200 mg/500 ml 100 mg	400 300	600 400
Biperiden	tabl. 2 mg	6	16
Trihexyphenidyl	tabl. 2 mg	6	15

Табл.6.2. Лекарствени продукти за симптоматично лечение на Паркинсоновата болест

Медикаменти за симптоматично лечение на Паркинсоновата болест

Симптом	**Генерично наименование**	**Опаковки** tabl. mg	**Средна доза** mg	**Максимална доза** mg
Уринарни нарушения				
1. Хиперфункция детрузора на пикочния мехур	Tolterodine	1 и 2	2	4
2. Повишен тонус на външния сфинктер	Baclofen	10	30	60
	Tetrazepam	50	50	100
Инсомния	Zolpidem	10	5	10
	Zopiclone	7,5	7,5	7,5
	Clonazepam	0,25; 1; 2	1	2
	Amitriptyline	25	12,5	25
Нощни кошмари	Clozapine	25; 100	12,5	25
Халюцинации			25	75
Синдром на неспокойните крака	Clonazepam	0,25; 1; 2	0,25	1
Тревожност	Alprazolam	0,25; 0,5; 1	0,5	1
Депресия	Amitriptyline	25	25	75
	Moclobemide	150	300	600
	Venlafaxine	75 и 150	150	300
	Mirtazapine	30 и 45	30	60

Лечението е *симптоматично* – насочено към възстановяване на допамина, подобряване на ежедневната активност и качеството на живот, *невропротективно* – въздействащо върху патофизиологичните механизми на болестта, с оглед забавяне на прогресията на заболяването и *възстановително* – възстановяване на функцията чрез различни хирургични техники. (Табл.6.2.)

Симптоматично лечение се назначава когато Паркинсоновата болест е диагностицирана като клинично сигурна, съобразно диагностичните критерии и пречи на ежедневната активност на болния. Свързано е с лекарствени продукти, които повишават синтеза на допамин в мозъка, стимулират постсинаптичните допаминови рецептори в стриатума, потискат обратното захващане на допамин в пресинаптичните структури и инхибират ензими, свързани с допаминовия метаболизъм. Има данни, че леводопа препаратите засилват прогресията на заболяването. Съвременното лечение изисква прилагането на леводопа щадяща терапия. Това означава, че се започва лечение

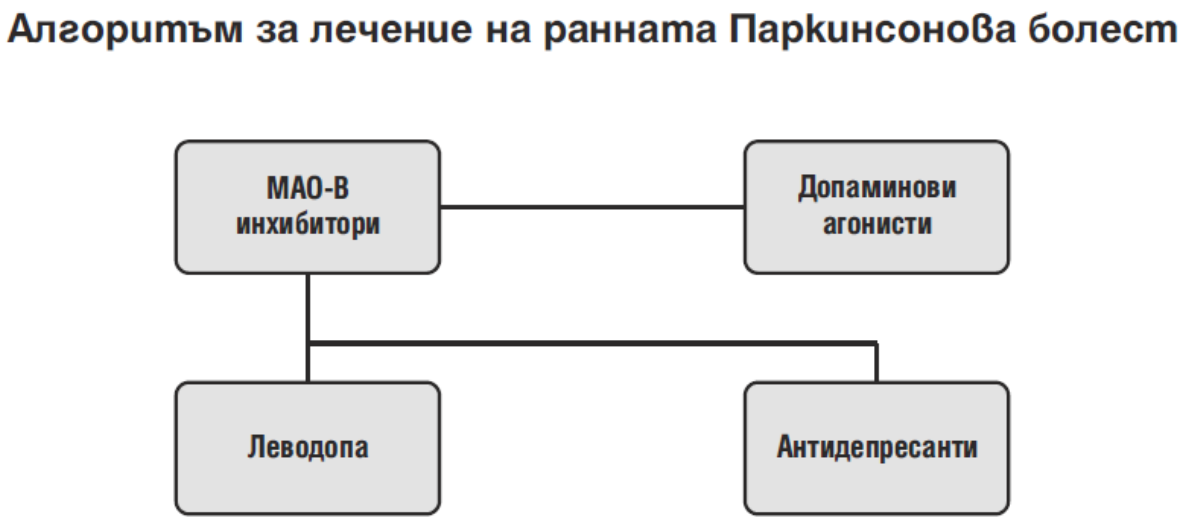
с други препарати, които повлияват паркинсоновите симптоми и чак, когато техните възможности се изчерпат, започва добавяне на леводопа препарати в ниски дози.

Когато заболяването навлезе в по-напреднала фаза, включването на леводопа или допаминов агонист става необходимо. Монотерапията с допаминови агонисти има по-слаб симптоматичен ефект, но когато стане необходимо включването на допаминергична терапия, допаминовите агонисти трябва да бъдат първи. Включването на директни допаминови агонисти в началото на заболяването е придружено с по-малка честота на дискинезии и флуктуации. Алтернативен подход може да бъде включването на ниски дози леводопа в комбинация с допаминови агонисти.

Основните симптоми на Паркинсоновата болест – ригидност и брадикинезия се повлияват добре от допаминергичната терапия, треморът не се повлиява много добре, а нарушенията на речта и гълтането, постуралната нестабилност и феномените на замръзване не се повлияват от терапията. Не се повлияват и невропсихичните, автономните и нарушенията на съня.

В хода на болестта към двигателните смущения се прибавят и такива от страна на автономната нервна система и психиката, което разширява кръгът от използваните лекарствени продукти и изисква съобразяване с лекарствените взаимодействия.

Ранната (неусложнена) Паркинсонова болест се лекува с лекарствени продукти, които имат невропротективно действие (МАО-В инхибитори и допаминови агонисти) и забавят прогресията на заболяването. (Фиг.6.1., табл.6.1.)



Фиг.6.1. Алгоритъм за лечение на ранната Паркинсонова болест

МАО-В инхибиторите повишават съдържанието на допамина чрез потискане на моноаминооксидазата (МАО), която го разгражда чрез деаминиране в стриатума. Блокират формирането на свободни радикали, образуващи се при оксидативния метаболизъм на допамина и имат антиапоптотичен ефект. Имат умерен симптоматичен ефект. Прилагат се като монотерапия през първата година от началото на заболяването, когато симптомите могат да бъдат контролирани с лекарствени продукти от тази група. Засилват и удължават ефективността на леводопа и позволяват намаляването на нейната дневната доза с около 30%, което отлага появата на странични ефекти от терапията с леводопа. Лечението трябва да започне с лекарствен продукт от тази група, предвид възможностите за забавяне на прогресията на заболяването. Не се прилагат едновременно с трициклични антидепресанти, инхибитори на обратния захват на серотонина и МАО-А инхибитори поради риска от развитие на „серотонинов синдром".

Rasagiline е второ поколение, невъзвратим, селективен МАО-В инхибитор. Не се метаболизира до амфетаминни съставки за разлика от selegiline. Прилага се еднократно дневно в доза 1 mg. Подобрява ригидността, брадикинезията и тремора. Предпочита се пред selegiline поради по-сигурните данни за невропротекция и по-малкото странични ефекти.

Selegiline (10 mg дн.) е първо поколение селективен и необратим МАО-В инхибитор. Метаболизира се до amphetamine, който блокира обратния захват на допамина и повишава неговото освобождаване. Има умерен симптоматичен ефект и повлиява добре когнитивните функции и депресията. Дневната доза може да се приема еднократно сутрин или сутрин и на обяд, защото полуживотът на лекарствения продукт е 40 часа. Приемането в късните следобедни или вечерни часове може да наруши съня на пациента.

Допаминовите агонисти стимулират директно допаминовите рецептори, защото тяхната молекулна конфигурация наподобява тази на допамина. Включват се в терапията след изчерпване на симптоматичният ефект от МАО-В инхибиторите. Могат да се прилагат както самостоятелно, така и в комбинация с всички останали групи антипаркинсонови лекарствени продукти. Симптоматичният им ефект е по-силно изразен от този на МАО-В инхибиторите, amantadine и антихолинергичните средства, но по-слаб от този на леводопа. Могат да се използват като монотерапия при болни с леко и умерено напреднала Паркинсонова болест. Редуцират оксидативния стрес от генерираните, по време на лечението с леводопа, свободни радикали. Могат да се включат преди настъпването на усложнения от дълготрайната терапия и дозата на

леводопа да бъде задържана релативно ниска. Те са лекарствени продукти на първи избор в комбинираното лечение на двигателните усложнения, поради по-дългия им плазмен полуживот и необходимостта от намаляване на леводопа. Позволяват редуциране дозата на леводопа с 20-40% и удължаване на „on" фазата с около 2,5 часа дневно. Намаляват двигателните флуктуации и дискинезии.

Имат няколко съществени предимства пред леводопа. Осъществяват ефекта си чрез директно стимулиране на допаминергичните рецептори в стриатума, заобикаляйки терминалите на дегенериралите допаминергични неврони. Не изискват метаболитно преобразуване в активен продукт, за да осъществят фармакодинамичните си ефекти, поради което техният ефект не зависи от дегенериралите допаминергични неврони. Ефектът им не зависи от абсорбцията и транспорта към мозъка, защото за разлика от леводопа те не се конкурират с аминокиселините от храната. Повечето допаминови агонисти имат по-дълготраен ефект от леводопа, поради което осъществяват по-дълготрайна, а не пулсионна стимулация на допаминовите рецептори. Стимулират селективно субпопулации на допаминовите рецептори (D_2 и D_3) и имат по-малко странични ефекти. Не претърпяват оксидативен метаболизъм, не образуват свободни радикали и не предизвикват оксидативен стрес. Стимулират D_2 авторецепторите и по този начин намаляват активността на допаминергичните неврони и допаминовият търновер и освобождаване и вследствие на това намаляват оксидативния стрес, свързан с метаболизма на допамина. Поради тези свойства те имат невропротективен ефект и практически не предизвикват двигателни усложнения. След 5 годишно лечение с допаминови агонисти двигателни усложнения могат да се проявят при около 5% от пациентите. Имат и директен антиоксидантен ефект чрез стимулиране на глутатионовата антиоксидантна система, почистване на хидроксилните, супероксидни и азотнооксидните свободни радикали, генерирани от допаминовия метаболизъм. Имат и директен антиапоптотичен ефект, чрез блокиране на отварянето на митохондриалните канали, което инициира генетично програмираната клетъчна смърт. Намаляват активността на субталамичното ядро, която предизвиква глутамат-медиирана ексцитотоксичност.

Поради селективното рецепторно въздействие на допаминовите агонисти върху D_2 и D_3 рецепторите, без да стимулират като леводопа D_1 рецепторите (което довежда до дискинезии при дълготраен прием) е възможен изборът на най-подходящ лекарствен продукт в зависимост от преследвания клиничен ефект. Стимулацията на D_1 рецепторите повлиява акинезията, докато стимулацията на D_2 рецепторите повлиява

дискинезиите. Ефективността на допаминовите агонисти, които не стимулират D_1 рецепторите е по-малка. Стимулацията на D_3 рецепторите повлиява депресията, а на D_3, D_4 и D_5 рецепторите може да предизвика психози и халюцинации.

Разделят се на две големи групи: ерготаминови (bromocriptine, pergolide, lisuride и cabergoline) и неерготаминови (pramipexole и ropinirole). Неерготаминовите имат по-силно изразен симптоматичен ефект и нямат страничните ефекти на ерготаминовите. Друго предимство е наличието на невропротективен ефект, което забавя прогресията на заболяването.

Страничните ефекти са различни при двете групи лекарствени продукти. Общият страничен ефект са сънните пристъпи, които се срещат често и при пациенти, които не се лекуват с допаминови агонисти. Друг страничен ефект е патологичното комарджийство, който може да се появи и при лечение с леводопа. Ерголиновите препарати предизвикват гадене, повръщане, ортостатична хипотония, психични нарушения, засилване на дискинезиите, умора и седиране, констипация и гръдни болки, еритромелалгия, рейноподобни синдроми, белодробни инфилтрати, плевропулмонална и ретроперитонеална фиброза. Неерголиновите препарати не предизвикват такива странични ефекти, дори и при продължително лечение с високи дози.

Допаминовите агонисти могат да контролират паркинсоновите симптоми до 5 години от началото на заболяването. Ранното им включване, като алтернатива на лечение с леводопа се препоръчва поради възможността за отлагане и редуциране на страничните ефекти, получаващи се от дълготрайната терапия с леводопа и забавяне прогресията на заболяването. Особено показани са при болни до 60 г. възраст, при които е най-важно прилагането на леводопа щадяща терапия.

Cabergoline (2 до 5 mg дн.) е ерготаминов допаминов агонист, който стимулира D_2 и по-слабо D_1 рецепторите. Има дълъг плазмен полуживот (65 часа), което позволява предписването му в единични дневни дози. Предизвиква увреждания на сърдечните клапи, поради което не се прилага вече в клиничната практика.

Pramipexole (0,5 mg до 4,5 mg дн.) е неерготаминов допаминов агонист, който действа селективно на D_2 и D_3 рецепторите от клас D_2. Плазменият му полуживот е до 9 часа. Има малко странични ефекти, защото не активира недопаминовите рецептори. Има сериозен ефект върху треморът в покой. Дозата се повишава бавно (за 3-4 седмици) до достигане на желания ефект.

Ropinirole е неерготаминов допаминов агонист с полуживот до 8 часа, който активира D_2 и D_3 рецепторите и почти не действа върху недопаминовите рецептори.

Прилага се в дневна доза от 7,5 до 24 mg (средно 9 mg). Има добър ефект върху тремора и депресията.

Rotigotine (4 до 16 mg) е неерготаминов допаминов агонист, който активира предимно D_1 и D_2 рецепторите и се прилага в трансдермална система (силиконова лепенка), която се поставя върху кожата веднъж дневно. Предимствата на този начин на приложение са по-стабилните плазмени концентрации, еднократното дневно приложение и при пациенти с нарушения в гълтането. Приемът на храна и стомашната евакуация не оказват влияние върху плазмената концентрация на лекарствения продукт.

Apomorphine hydrochloride hemihydrate (10 mg/ml инжекционен разтвор) е неерготаминов допаминов агонист, който активира предимно D_1 и D_2 рецепторите. Прилага се подкожно при пациенти с късна Паркинсонова болест и изразени off периоди, без съществени дискинезии. Инжектира се по време на off периодите, като общата дневна доза не бива да надхвърля 100 mg. Ефектът настъпва средно след 10 минути и продължава около 1 час. Пациентът трябва да приема domperidone 10 mg 3 пъти дневно за потискане на страничните ефекти – гадене и повръщане. Ако пациентът се нуждае от повече от 10 инжекции дневно е по-добре да премине на непрекъсната подкожна инфузия чрез мини помпа, като дозата не бива да превишава 10 mg/час.

Антихолинергичните лекарствени продукти може да се добавят към терапията. Най-употребяваните са *trihexyphenidyl* (до 6 mg дн.) и *biperiden* (Akineton до 4 mg дн.). Плазменият полуживот на trihexyphenidyl е 1,7 часа, а на biperiden – 1,5 часа, а клиничния ефект продължава само 2 до 4 часа. Те нормализират на по-ниско ниво съотношението допамин/ацетилхолин, намалявайки нивото на ацетилхолина. Механизмът на действие на антихолинергичните средства се свързва с централните мускаринови рецептори в стриатума.

Тази група лекарствени продукти има сериозни недостатъци и трябва да се прилага с изключително внимание. Почти не намират вече приложение в клиничната практика. Абсолютно контраиндицирани са при болни над 60 годишна възраст, при данни за деменция, хипертрофия на простата жлеза и глаукома. Напредналата възраст и когнитивните нарушения са предразполагащи фактори за възникване на психотични състояния при употреба на антихолинергични лекарствени продукти. Освен централните холинергични странични ефекти – седиране, дисфория, смущения в паметта, объркаост и халюцинации предизвикват и множество периферни холинергични странични реакции. Те включват сухота в устата, затруднения в

зрението, намалено изпотяване с нарушение на терморегулацията, констипация, гастроинтестинална обструкция (паралитичен илеус, гадене, ретенция на урината и тахикардия. Спирането на лекарствените продукти трябва да стане постепенно, за да се избегне влошаването на Паркинсоновата болест.

Антихолинергичните средства не са по-ефективни от леводопа по отношение на тремора. Прибавянето им към терапията с леводопа позволява да се намали дневната доза на леводопа и на съответния холинолитик. Поради данните, че забавят стомашния мотилитет и резорбцията на леводопа сега се препоръчва употребата на антихолинергични средства само като монотерапия. Освен това тези лекарствени продукти, също както леводопа предизвикват двигателни флуктуации и дискинезии, подобни на късните дискинезии и засилват наличните такива. Допуска се прилагането им само при болни под 60 годишна възраст с водещ симптом тремор в покой, защото те рядко развиват деменция.

Стандартните леводопа лекарствени продукти се включват в лечението, когато симптоматичният ефект от допаминовите агонисти се изчерпи и заболяването затруднява ежедневната активност на болните и възможността за изпълнение на професионалните им задължения. За предпочитане е към максималната дневна доза на допаминовият агонист да се добавят минимално ефективни дози от леводопа. С добавянето на *леводопа* започват да се развиват двигателните усложнения, поради нейният кратък плазмен полуживот и пулсовата стимулация на допаминовите рецептори. Те се прилагат в комбинация с *допа-декарбоксилазни инхибитори*, които повишават бионаличността и редуцират периферните й странични ефекти. Съществуват комбинирани лекарствени продукти на *Levodopa*, където се използват инхибиторите *benserazide u carbidopa.* Леводопа остава златният стандарт за лечение на Паркинсоновата болест и всеки един пациент има нужда от нея в хода на своето лечение. L-dopa (L-dihydroxyphenylalanine) е прекурсор на допамина, който може да се преработи от незагиналите все още ниграли клетки до допамин. Смята се, че е по добре още от началото на заболяването леводопата да се прилага на 5 дневни приема по 62,5 mg, с оглед избягване на резките пикове и спадове в плазмената концентрация и осигуряване на постоянна стимулация на допаминовите рецептори. Дозата се повишава при нужда до 500 – 750 mg дневно. Задължително се прилагат възможно най-ниските дози от лекарствения продукт, които повлияват достатъчно симптомите. Предимствата на леводопа терапията са бързото и значимо повлияване на симптомите, продължителната ефективност и удължаването на живота на пациентите.

Недостатъците са свързани с вероятните невротоксични ефекти и краткият плазмен полуживот.

Страничните ефекти са свързани с гадене и повръщане поради стимулиране на допаминовите рецептори в area postrema, които не са предпазени от кръвно-мозъчната бариера. Преходната ортостатична хипотония е страничен ефект от лечението, поради което дозите на леводопа трябва да се повишават бавно.

Леводопа лекарствените продукти с контролирано освобождаване (*levodopa/benserazide и levodopa/carbidopa*) нямат предимства пред стандартните леводопа лекарствени продукти. Клиничният ефект се удължава с 60 до 90 минути и достига до 4 часа. Поради по-ниската бионаличност на (50% - 70%), в сравнение със стандартните леводопа лекарствени продукти, прилаганата доза трябва да бъде с около 30% (леводопа/carbidopa) до 50% (леводопа/benserazide) по-висока. Това довежда до нарастване на общото дневно количество приемана леводопа. Обикновено се започва с 4 пъти дневно по 125 mg. При нарушения на съня, поради трудна подвижност в леглото се добавят още 125 mg преди лягане. По-бавната абсорбция довежда до по-бавно нарастване на пиковата плазмена концентрация на леводопа, което забавя клиничното подобрение. Ефектът от лекарствения продукт настъпва около 60 до 90 минути след приема му, поради което пациентите не усещат бързото подобрение, на което са свикнали при стандартните лекарствени продукти. Това налага към първата сутрешна доза да бъде добавен и 125 mg стандартна или дисперсна форма на леводопа. Задължително се прилагат възможно най-ниските дози от лекарствения продукт, които повлияват достатъчно симптомите.

Инхибиторите на катехол-орто-метил-трансферазата (*catechol-O-methyltransferase – COMT*) е желателно да се включат със започване на леводопа терапията. Те нямат самостоятелна антипаркинсонова активност, затова се добавят към всяка доза стандартна или с контролирано освобождаване леводопа. Приетата перорално леводопа се метаболизира периферно до допамин чрез допа-декарбоксилазата (70%) и 10% се метилира до 3-орто-метил допа (3-ОМД). Когато се блокира декарбоксилирането на леводопа чрез допа-декарбоксилазните инхибитори, компенсаторно нараства активността на COMT и неговата роля става доминираща. Този път на метаболизиране става основен за периферния метаболизъм на леводопа, в резултат на което се получава повишена продукция на 3-ОМД, която не може след това да бъде превърната в допамин. Поради по-дългия си плазмен полуживот (15-18 часа), сравнен с този на леводопа (1,5 часа) плазмените концентрации на 3-ОМД стават

няколко пъти по-високи от тези на леводопа. Поради структурната прилика с леводопа, 3-ОМД може да се конкурира с леводопа в транспорта през интестиналната мукоза и кръвномозъчната бариера. Тя няма терапевтичен ефект и допринася за появата на странични ефекти от дълготрайната терапия с леводопа. Метилирането до 3-ОМД се катализира от клетъчния ензим COMT. Инхибиторите на COMT увеличават бионаличността на леводопа и удължават нейната клинична ефективност, чрез блокиране на образуването на 3-ОМД, без да нараства максималната плазмена концентрация. Намалението на плазмената концентрация на 3-ОМД може да увеличи количеството леводопа, което преминава през кръвномозъчната бариера.

COMT инхибиторите удължават елиминационния полуживот на леводопа с 50%, което предпазва от възникване на пикови леводопа флуктуации, които предизвикват двигателни усложнения. Те дават възможност да се повиши клиничната ефективност без повишаване на дозата на леводопа.

Entacapone е високо селективен инхибитор на COMT. Постига намаляване на флуктуациите в двигателния отговор, поради по-стабилните плазмени концентрации и по-постоянна допаминергична мозъчна стимулация. Има полуживот 1,5 до 3 часа, който е близък до този на леводопа (1,5 часа) и дава възможност за едновременно приложение на единични дози от двата лекарствени продукти. Полуживота на леводопа се удължава до 2,4 часа, плазмената концентрация се повишава с 65%, а тази на 3-ОМД намалява с 58%. Увеличава се времетраенето на “on” и намалява времето на “off”-фазата средно с 1 час за деня. Подобряват се паркинсоновите симптоми и може да се намали дневната доза леводопа с 12 до 25%. Клиничната ефективност може да се поддържа за период поне от 3 години, без да се променят дозите на леводопа.

Могат да се появят допаминергични странични ефекти, като дискинезии, инсомния и ажитация, по-рядко гадене, повръщане, виене на свят и постурална хипотензия. Включването на entacapone често предизвиква дискинезии, които налагат намаляване на дозата на леводопа. Недопаминергичните странични ефекти включват жълто-кафяво оцветяване на урината, диария, абдоминални болки и сухота в устата.

Прилага се в доза 200 mg с всяка доза леводопа, максимално допустимата дневна доза е 2000 mg (до 10 пъти дневно по 1 таблетка). Може да се комбинира с всички форми на леводопа, допаминови агонисти, антихолинергични лекарствени продукти, amantadine, МАО-В инхибитори и различни групи антидепресанти.

Комбинираните леводопа препарати с допа-декарбоксилазен инхибитор и COMT инхибитор в една таблетка са биоеквивалентни с отделният прием на трите

съставки. Stalevo е комбинация от леводопа, carbidopa и entacapone в различни съотношения. Прилагат се филм-таблетки в съотношение 100/25/200 mg, 150/37,5/200 mg или 200/50/200 mg. При пациенти лекуващи се с комбинацията от леводопа и entacapone, може да се премине на лечение със Stalevo, с оглед удобството за пациента. Тройната комбинация дава възможност за намаляване на използвания брой таблетки. Тя е подходяща при пациенти приемащи много и различни лекарствени продукти и при такива с нарушение в гълтането. От друга страна такава тройна комбинация затруднява флексибилността на леводопа терапията.

Дисперсната форма на леводопа (levodopa 100 mg/benserazide 25 mg) има предимството на бързия ефект (след 20 – 25 минути), поради подобреният фаринго-езофагеален и стомашен пасаж, бързата резорбция и липсата на фаза на дезинтеграция на лекарствения продукт в стомаха. Продължителността на действието на дисперсната форма не се отличава от това на стандартните форми на леводопа. Не води до нарастване на дискинезиите. Това прави тази форма подходяща за повлияване на сутрешната и постпрандиална акинезия, периоди на акинезия настъпващи по друго време на деня, акинетичните кризи, феномените на замръзване и нарушенията в гълтането. При сутрешната акинезия болният трябва да приема по 125 mg от дисперсната форма, разтворена в 100 ml вода. Ако тези периоди са инцидентни, болният приема лекарствения продукт само при нужда.

Duodopa е форма на леводопа за трансдуоденално приложение. Представлява ентерален гел суспензия на levodopa/carbidopa, която се прилага чрез портативна помпа през постоянна сонда чрез перкутанна ендоскопска гастростома. Ежедневно се използва по една касета от 100 ml (2000 mg levodopa/500 mg carbidopa). Лекарственият продукт се подава директно в дуоденума, избягвайки проблемите със стомашния пасаж и конкуренцията с аминокиселините. Прилага се когато всички други възможности са изчерпани и двигателните усложнения застрашават живота на пациентите. Възвръща двигателната активност на пациентите. Подходяща е при пациенти с ясни “on-off” периоди, продължителност на “off” периодите под 3 часа и липса на ефект от перорална терапия. Предварително се тества повлияването на симптоматиката от леводопата приложена чрез временна назодуоденална сонда.

Глутаматните антагонисти –амантадините (*amantadine sulfat или amantadine hydrochloride*) намаляват глутаматната трансмисия във вътрешната част на globus pallidum и повлияват дискинезиите. Осъществяват симптоматичният си ефект чрез нормализиране на съотношението допамин/глутамат, като намаляват нивото на

глутамата. Няма данни за тяхната ефективност като монотерапия в ранната фаза на заболяването, но повлияват дискинезиите в късната фаза.

Двете форми – хидрохлорид и сулфат, се различават по степента на резорбция. Първият се резорбира по-бързо и достига по-високо плазмено ниво за по-кратко време. Amantadine sulfat има предимството, че се резорбира и елиминира по-бавно, поради което има по-малко странични ефекти, може да се прилага в по-високи дози. Поради по-дългия си плазмен полуживот (10 до 28,5 часа) се прилагат два пъти дневно в доза от 100 до 400 mg за хидрохлорида и до 600 mg за сулфата, средната дневна доза е 300 – 400 mg дневно. Лечението се започва със 100 mg дневно, като дозата се повишава през няколко дни до получаване на желания ефект с минималната ефективна доза. Могат да се появят обърканост, халюцинации, безсъние и кошмарни сънища, по-често при болни над 60 години и при комбинирана терапия. При поява на странични ефекти спирането на лечението трябва да става постепенно, за да се избегне влошаване в състоянието. По-редки усложнения са livedo reticularis и оток на глезена.

Clozapine в дневна доза 25 до 50 mg е ефективен при изразен паркинсонов тремор, който не се повлиява от стандартното лечение. Потиска и дискинезиите при пациенти в късна фаза на заболяването.

Стереотаксично хирургичното лечение, се прилага при пациенти с тежко изразена паркинсонова симптоматика, двигателни флуктуации и дискинезии, неповлияващи се от лекарствени продукти. Съвременната хирургия използва електронна навигация, базирана на мозъчна компютърна томография и множество навигационни параметри и е контролирана чрез компютър, с което достигането до целта е много прецизно. Неврофизиологичното картографиране с микроелектрод е много по-точен метод и се прилага заедно с радиографските методи за определяне на таргетната структура. След достигане до съответната структура, лезията се постига с радиочестотен електрод.

Вентролатералната интермедиерна **таламотомия** се прилага при по-млади болни със силно изразен, едностранен тремор или ригидност. Намалява значително тремора и ригидността в срещуположната страна при 80% от оперираните. При 20% от тях треморът се появява отново. Повлиява медикаментозно предизвиканите дискинезии и дистонии. Смъртността е по-малко от 0,3% от оперираните. Прилага се и постеровентрална **палидотомия**, която повлиява не само тремора, но и брадикинезията, ригидността и медикаментозно предизвиканите дискинезии. Напоследък се правят

опити за прилагане на **субталамотомия** (n. subthalamicus), която повлиява добре дискинезиите и дистониите.

Дълбоката мозъчна стимулация потиска паркинсоновия тремор. Оперативна интервенция е идентична на стереотаксичната хирургия, но вместо лезия на съответната структура, в нея се имплантира микроелектрод. Електродът се свързва с програмиращ се пулсов генератор, който се поставя в субклавикулната област. Симулира се ефекта от мозъчната лезия, като се блокира невронната активност, без да се унищожава мозъчна тъкан.

Най-често се прилага хронична високочестотна (135 – 185 Hz) електростимулация на *вентралното интермедиерно ядро на thalamus.* Треморът в контралатералните крайници се потиска напълно в 62% и значително намалява в 26% от пациентите. Тези резултати се задържат повече от 7 години. Предизвиква значително по-малко усложнения от деструктивната таламотомия, особено когато последната е билатерална.

Високочестотна стимулация на pallidum и на n. subthalamicus се прилагат с оглед подобряване не само на тремора, но и на другите паркинсонови симптоми. Намаляват off периодите, дискинезиите, тремора и другите паркинсонови симптоми. Подходящи за лечение са пациенти с добро повлияване на симптомите от леводопа. Основните странични ефекти са преходни психични симптоми (депресии, мании).

Дълбока мозъчна стимулация, Duodopa или apomorphine hydrochloride, се прилагат когато двигателните усложнения не могат да бъдат повлияни по друг начин. Трите метода на лечение изискват непрекъснат контрол и проследяване на състоянието на пациента в специализирани центрове.

Дълбоката мозъчна стимулация се предпочита като метод на лечение при пациенти на възраст до 65-70 години с преобладаващи дизкинезии, но добър отговор към леводопа терапия и липса на когнитивни и психични нарушения. Подбора на пациентите трябва да се извършва от мултидисциплинарен екип, включващ невролог, неврохирург и клиничен психолог.

Apomorphine се предпочита при пациенти с преобладаващи дълги off-периоди, ако нямат когнитивни нарушения.

Дуоденалната леводопа инфузия се предпочита при пациенти с ясни “on-off” периоди, дълга продължителност на “off” периодите (над 3 часа) и преобладаващи дизкинезии.

Трансплантацията на диференцирани допаминови неврони се извършва чрез части от медуларната област на собствената надбъбречната жлеза или човешки фетални ниграли или ретинни пигментни епителни клетки. Трансплантираните неврони реинервират striatum, произвеждат допамин и подобряват паркинсоновите симптоми. Най-обещаваща е феталната ниграла трансплантация, но все още не може да се препоръча за рутинно лечение.

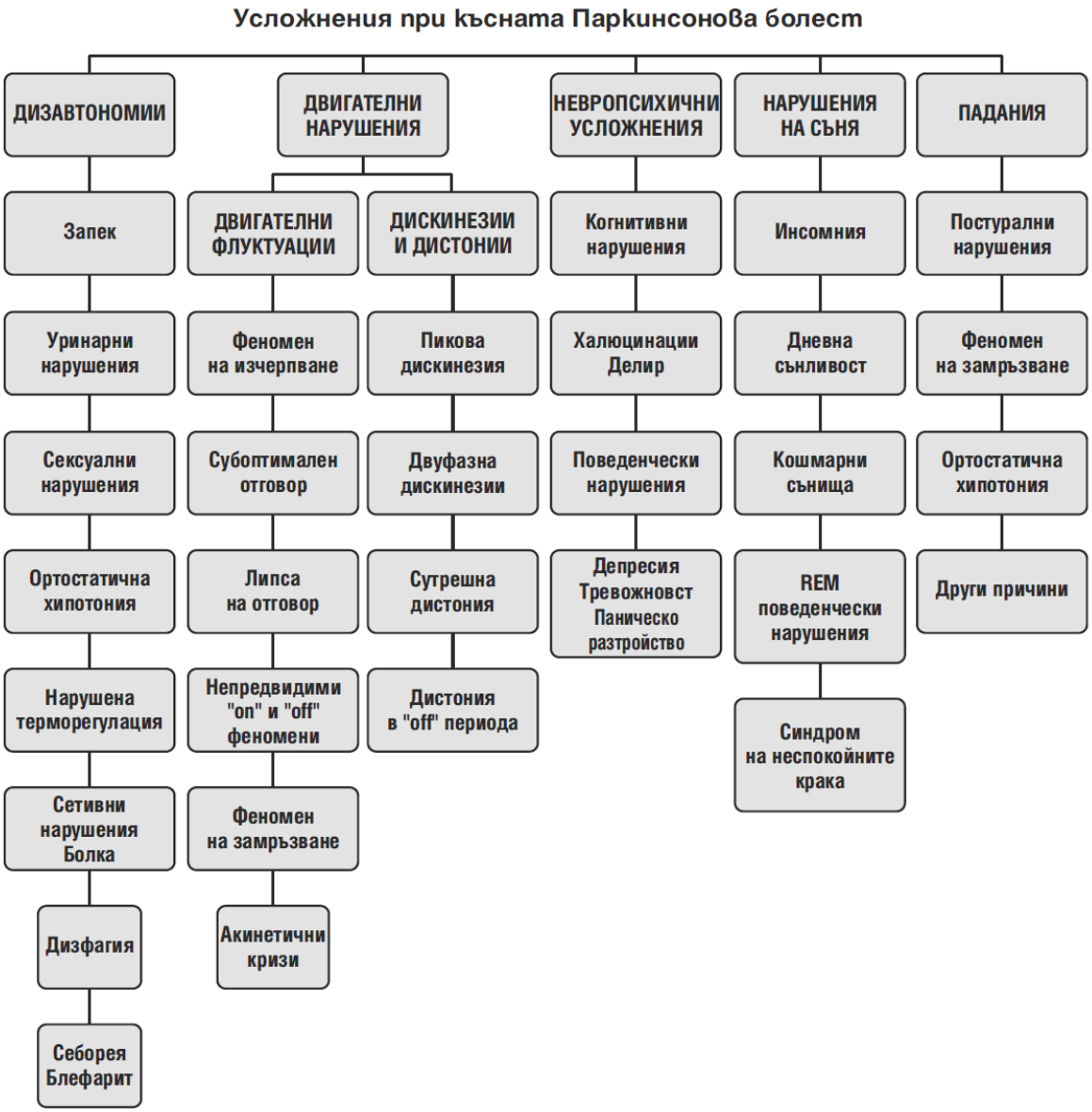
Рехабилитационните и физиотерапевтични програми помагат за поддържане на двигателната активност на пациентите.

Повлияването на паркинсоновата симптоматика трябва да се проследява периодично, както и да се следи за поява на странични ефекти от лечението. При влошаване на симптомите поради недостатъчна доза се повишава внимателно дозата или се включва нова група лекарствени продукти. Задължително се прилагат възможно най-ниските дози от лекарствения продукт, които повлияват достатъчно симптомите. При интеркурентно заболяване или хирургична интервенция нараства дневната нужда от лекарствени продукти и се влошават симптомите поради недостатъчна доза. При симптоми на предозиране на терапията (предимно хореични неволеви движения свързани с пика на дозата) се намалява дозата на леводопа лекарствените продукти. Ако неволевите движения персистират, появят се двигателни флуктуации или дискинезии това означава, че болният е навлязъл във фазата на усложнената Паркинсонова болест и се прилага съответното лечение.

II. Късната (усложнена) Паркинсонова болест. (Фиг.6.3.)



Фиг.6.2. Алгоритъм за лечение на късната Паркинсонова болест



Фиг.6.3. Усложнения на късната Паркинсонова болест

Късната (усложнена) Паркинсонова болест е свързана с *лечение на двигателните флуктуации.* При ***феномен на изчерпване*** се намаляват единичните дози на стандартната леводопа и се увеличава честотата на приемите. Следващата доза леводопа се дава малко преди да е изтекло клиничното действие на предишната доза. Тази тактика е добра в началото, но по-късно става неефективна. По-добрата възможност е лечението да се продължи с допаминергични лекарствени продукти с по-дълъг полуживот, които дават възможност за разширяване на терапевтичния прозорец и подобряване на двигателните флуктуации.

Замяната на стандартните форми на леводопа с такива с *контролирано освобождаване* (Madopar HBS, Sinemet CR) е друга възможност. Нараства on периода и се скъсява off периода с 20 до 70%. Освен феномените на изчерпване, се повлиява

сутрешната дистония, нощната акинезия и съня. Комбинирането на леводопа (стандартните форми или с контролирано освобождаване) с допаминови агонисти, които имат по-дълъг плазмен полуживот, е средство на избор. Добавянето на допаминов агонист изисква постепенно намаляване на дозата на леводопа. Прибавянето на amantadine или МАО-В инхибитор може да подобри до известна степен състоянието.

Лечение с допаминов агонист може да намали усложненията на късната Паркинсонова болест. Ако ефектът от включването на леводопа с контролирано освобождаване е незадоволителен, се включват допаминови агонисти. Това дава възможност за намаляване на прилаганата доза леводопа и скъсяване на off периодите. Още по-добър е ефектът, ако пациентът може да остане на лечение само с допаминови агонисти. В този случаи се повлияват не само двигателните флуктуации, но и дискинезиите. Понякога замяната на един допаминов агонист, който не е достатъчно ефективен с друг може да подобри симптомите.

COMT инхибитори (entacapone) се прилагат когато комбинацията от леводопа и допаминов агонист изчерпи своите възможности.

МАО-В инхибиторите могат да продължат да се прилагат, особено при по-млади пациенти. Добавянето им към леводопа терапията може да повлияе двигателните флуктуации, да удължи on периода и да даде възможност за намаляване на дневната доза леводопа. Тяхната ефективност по отношение на двигателните флуктуации продължава поне 3-4 години. Могат да се използват едновременно с amantadine и допаминови агонисти, което дава възможност за намаляване на техните дози.

Прилагането на *антихолинергични лекарствени продукти* не се препоръчва, поради множеството им странични ефекти и напредналата възраст на болните.

Непредвидимият „феномен на включване и изключване" („on-off") се повлиява по същия начин както и феноменът на изчерпване на дозата, но лечението е по-трудно. Трябва да се избягват формите на леводопа с контролирано освобождаване, защото те могат да засилят дискинезиите. Трябва да се промени хранителния режим, като болните приемат основното количество протеини с вечерното хранене. Неутралните аминокиселини, получени при разграждането на приетите с храната протеини, затрудняват резорбирането на леводопа. Този хранителен режим е неприятен за пациентите и неговата клинична ефективност се изчерпва бързо. Поради това се предпочита приемът на леводопа да става 1 час преди или след хранене. Освен фракциониране на дозите стандартна леводопа, добавянето на COMT инхибитор или

допаминов агонист, чийто транспорт не зависи от приетите протеини, може да подобри състоянието на пациента.

Акинетичните кризи се лекуват спешно, защото изходът може да бъде фатален. Ако болният може да поема течности, веднага се дават 125 mg от дисперсната форма на леводопа, разтворена в около 100 ml вода. При липса на ефект или при пълна невъзможност за гълтане, пациентът се настанява в болнично заведение и се започват инфузии с amantadine sulfate 200 mg/500 ml до 3 пъти дневно бавно интравенозно или дуоденално вливане на duodopa. Необходима е рехидратация, контролиране на хипертермията и антитромботична профилактика. След възстановяване на гълтането болният преминава на обичайната леводопа терапия, която може да се наложи да бъде повишена.

Феноменът на "замръзване" и постуралните нарушения трудно се подават на лечение. Когато феноменът на „замръзване" съвпада с off фазата могат да се приложат по-големи дози от допаминовия агонист, леводопа или да се включат форми с контролирано освобождаване. В по-редки случаи той се появява, когато болният е на максимална доза леводопа и допаминови агонисти. В такива случаи е полезно намаляване дозата на допаминовия агонист и леводопа и изключване на МАО-В инхибиторите.

Липсата на отговор или субоптималния (забавен и отслабен) отговор към единична доза леводопа може да се повлияе чрез постепенно повишаване на дневната доза на леводопа до 1200 mg за около 1 седмица, което обаче ще предизвика дискинезии. Препоръчва се вземането на лекарството 1 час преди хранене и консумация на бедна на протеини храна. При неуспех се добавят COMT инхибитор, допаминови агонисти или МАО-В инхибитори. Ако няма промяна в състоянието е ясно, че се касае за паркинсонизъм-плюс синдром.

Лечението на дискинезиите, както и на двигателните флуктуации, представлява сериозен терапевтичен проблем. Ако дискинезиите не се повлияват от прилагането на леводопа лекарствени продукти с контролирано действие, се преминава на ниски дози стандартна леводопа (125 mg), приемана на 5-6 приема през деня. Преди нощният сън се назначава и леводопа с контролирано действие до 250 mg.

Amantadine има добър ефект при лечение на дискинезиите и може да се добави към всяка терапевтична комбинация. Като NMDA-рецепторен антагонист той намалява глутаматната трансмисия във вътрешната част на globus pallidus, потиска абнормната таламо-кортикална и кортико-стриарна активност. Може да се приложи перорално или

като инфузии с amantadine sulfate 200 mg/500 ml до 3 пъти дневно бавно интравенозно. Тежестта на дискинезиите намалява с 60%, но лекарствения продукт е ефективен само при 25% от пациентите. Подобряват се и паркинсоновите симптоми.

Дискинезиите по време на пиковата плазмена концентрация се повлияват от намаляване на всяка единична доза леводопа. Терапевтичният прозорец при тези болни е тесен и даже незначителното намаляване на леводопата води до влошаване на двигателната активност. Ако пациентът се лекува с леводопа форми с контролирано освобождаване се превключва към стандартни форми. Намаляването на леводопа и включване на допаминови агонисти или повишаване на тяхната доза е полезно, особено ако дискинезиите имат дистоничен характер. Включването на COMT инхибитори, с намаляване на дозата на леводопа може да бъде ефективно. Желателно е да се спре прилагането на MAO-B инхибитори.

Двуфазната дискинезия се повлиява с повишаване честотата на приемите на леводопа или превключване от леводопа форми с контролирано освобождаване към стандартни форми. Може да се опита с повишаване на дозата на леводопа. При повишаване на честотата на приемите времето трябва да бъде избрано така, че отделните дози да се застъпват, за да се избегнат колебанията в плазмената концентрация. Желателно е да се спре прилагането на MAO-B и COMT инхибитори. При неуспех се добавя допаминов агонист или постепенно се спира леводопа, а допаминовият агонист се прилага в по-висока доза.

Сутрешната дистония се повлиява от заменяне на вечерната доза стандартна леводопа с такава с контролирано освобождаване, а сутрешната доза се взема още преди пациента да е станал от леглото. Прибавянето на допаминов агонист е ефективно, особено когато последната доза се взема преди лягане.

Дистонията в периода на изчерпването на ефекта на единичната доза се повлиява по същия начин, както и ефекта на изчерпване на дозата.

Лечение на дизавтономиите. При *хроничен запек* се препоръчва пациента да повиши физическата си активност, да употребява повече течности (поне 8 чаши вода дневно) и да увеличи количеството на зеленчуците и обема на приеманата храна.

Уринарните нарушения вследствие на хиперфункция на детрузора на пикочния мехур се повлияват от tolterodine 2 до 4 mg дневно или oxybutynin 5 – 10 mg преди сън. Ако се дължат на повишен тонус на външния сфинктер, те се повлияват от прилагане на миорелаксанти (*baclofen* до 60 mg или *tetrazepam* до 100 mg дн.).

Сексуалните нарушения ако се дължат на депресия се повлияват от антидепресанти. При тревожност, добър ефект се постига с анксиолитици. В някои случаи повишаването на дозите на антипаркинсоновата терапия може да подобри сексуалните нарушения.

Ортостатичната хипотония може да се подобри от приемане на по-солени храни, по-голямо количество течности (2-3 литра), по-често приемане на по-малко количество храна (за преодоляване на постпрандиалната хипотония).

Нарушенията в терморегулацията се повлияват от повишаване на дозите на леводопа или добавяне на допаминови агонисти, ако те се проявяват през off периода и от намаляване на дозите, ако се проявяват през on периода.

Лечение на невропсихичните усложнения. При изразени когнитивни нарушения и деменция се редуцират трицикличните антидепресанти, анксиолитици, седативни и антипаркинсонови лекарствени продукти до възможния минимум. За лечение на деменцията се използват холинестеразни инхибитори (rivastigmine 12 mg, donepezil 10 mg дн.), които потискат инактивирането на ацетилхолина след освобождаването му от неврона.

Депресията в някои случаи се повлиява от повишаване на дозите на антипаркинсоновата терапия. Pramipexole, ropinirole и selegiline имат и антидепресивен ефект. При всички случаи е необходимо и лечение с антидепресанти. При ажитирани пациенти се предпочитат трицикличните антидепресанти (amitriptyline до 75 mg дн.), които обаче имат множество странични ефекти. При възрастни и соматично увредени пациенти подходящ е moclobemide до 600 mg дневно, който не бива да се комбинира със selegiline. Селективните инхибитори на обратния захват на серотонина (citalopram или fluoxetine 20-40 mg и escalopram до 20 mg дн.) повишават тонуса на пациентите, но засилват тремора и могат да влошат в по-малка степен другите паркинсонови симптоми. Трябва да се прилагат внимателно при пациенти лекуващи се с МАО-В инхибитори, защото повишават риска от възникване на серотонинов синдром.

Тревожността и паническите атаки се повлияват от кратко действащи анксиолитици (alprazolam 0,5 – 1,0 mg дн.), трициклични антидепресанти, moclobemide и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина. *Ажитираността* се повлиява чрез редуциране на антипаркинсоновата терапия в същия ред, както при поява на халюцинации и лечение с анксиолитици (alprazolam 0,5 – 1,0 mg дн.).

При *психози*, халюцинации и делир или объркаността трябва да се лекуват соматичните усложнения (пневмония, дехидратация, уринарна инфекция, електролитен

дисбаланс, метаболитни нарушения и др.), които могат да бъдат пряка причина за възникване на психозата. След това се изключват всички миорелаксанти, трициклични антидепресанти, анксиолитици, седативни и антиспазмолитични лекарствени продукти. Ако няма ефект, се преминава към изключване на антипаркинсоновите лекарствени продукти, като се внимава да не се влоши драстично паркинсоновата симптоматика. Редът за изключване на лекарствените продукти до изчезване на халюцинациите е както следва: антихолинергични, amantadine, MAO-B инхибитори, допаминови агонисти, COMT инхибитори, леводопа с контролирано освобождаване и накрая се намалява дозата на стандартната леводопа до момента, когато се подобри психотичната симптоматика. Пациентът трябва да остане на стандартна леводопа, но това не бива по никакъв повод да става внезапно. Изключването става по групи лекарствени продукти през 3 – 4 дни, като при липса на ефект се преминава към следващата група. Ако тези мерки не са достатъчни, се прилага clozapine в дневна доза 25 до 50 mg.

Лечение на нарушенията на съня. В случай, че инсомнията е предизвикана от трудно обръщане в леглото, добавянето на леводопа с контролирано освобождаване преди лягане, COMT инхибитор или включването на допаминов агонист решават проблема. Ако се дължи на антипаркинсоновото лечение трябва да се намали дозата на selegiline, amantadine, допаминовите агонисти и накрая на леводопа. Ако нарушенията на съня са свързани с депресия, се препоръчва трицикличен антидепресант (amitriptyline 25-75 mg), а ако са свързани с тревожност се включва alprazolam 0,5 – 1,0 mg или clonazepam до 2 mg преди лягане. В останалите случаи се препоръчват кратко действащи хипнотици (zolpidem 5-10 mg) преди лягане. *Нощните кошмари* се повлияват от намаляване на вечерната доза трицикличен антидепресант, допаминови агонисти и леводопа. При неповлияване се добавя clozapine 12,5-25 mg преди лягане.

REM поведенческото нарушение и синдромът на неспокойните крака се повлияват от clonazepam (0,25 до 2 mg), pramipexole (0,25 – 1 mg), pergolide (0,15 до 1,0 mg), ropinirole, cabergoline или леводопа с контролирано освобождаване (25-100 mg) един час преди лягане. Периодичните движения на краката по време на сън се повлияват от допаминови агонисти. При липса на достатъчен ефект допаминовият агонист може да се замени с gabapentin 300 до 1800 mg дневно. Може да се приложи carbamazepine (200-300 mg вечер). Трябва да се избягват алкохол, никотин и кофеинсъдържащи напитки. Необходима е корекция на съществуващия железен дефицит.

Лекарствената терапия се допълва с лечебна физкултура и *физикална терапия*. Използват се и психологични похвати за изработване на съзнателна двигателна, вместо нарушената подсъзнателна автоматична двигателна програма.

При влошаване на симптомите, поради недостатъчна доза се повишава внимателно дозата на използвания лекарствен продукт или се включва нова група лекарствени продукти. Прилагат се възможно най-ниските дози от лекарствения продукт, които повлияват достатъчно симптомите. По никакъв повод не бива да се препоръчват медикаментозни паузи. Те могат да доведат до аспирационна пневмония, белодробна емболия, развитие на декубитуси и смърт.

Лечението при паркинсон-плюс синдромите е неефективно.

6.1.1.3. Вторични паркинсонови синдроми с различна етиология

Паркинсонизъм може да възникне при различни *системни заболявания*: възпалителни, ендокринни, хематологични и имунни. *Алкохолизмът* може да предизвика преходен паркинсонов синдром, няколко дни след остра интоксикация поради намалено освобождаване на допамин. Синдромът изчезва спонтанно след няколко седмици. *Квашиоркор* представлява хранителен недостиг на калории и протеини и може да предизвика ригидност, брадикинезия и миоклонии. *Хипербилирубинемията* в перинаталния период, ако не се лекува дълго време, уврежда базалните ганглии, особено globus pallidus и субталамичното ядро. В повечето случаи още преди 10 годишна възраст се развиват ригидност и тремор, придружени от хореоатетоза и дистония. *Системният lupus erythematosus* при 2% от пациентите предизвиква двигателни нарушения, като най-честото е хореята. Може да предизвика паркинсонов синдром с ригидност, акинезия и тремор. *Първичният антифосфолипиден синдром* по-рядко може да предизвика паркинсонов синдром вследствие на инфарциране на базалните ганглии или без наличие на съдови прояви. *Синдромът на Sjogren* може да предизвика малкомозъчна дегенерация или паркинсонов синдром. *Болестта на Behcet* може да предизвика хорея, дискинезии и паркинсонов синдром. *Саркоидозата* може да предизвика хорея, хемибализъм, паркинсонови синдроми и вертикална погледна пареза.

Паркинсонов синдром с възпалителна етиология може да се предизвика при различни инфекциозни заболявания. През *острата* фаза на различни енцефалити, особено на Японския енцефалит тип В и западния конски енцефалит могат да се развият преходни и непрогресиращи паркинсонови симптоми. По-рядко вирусът на

Epstein-Barr, herpes simplex, varicella zoster, coxsackie B, полио, морбили, западно-Нилският и Централно-Европейският кърлежов енцефалит могат да предизвикат паркинсонов синдром. През *хроничната* фаза на *летаргичният енцефалит* (болест на von Economo), след 5 до 10 години от острата фаза, при 80% от пациентите се развива паркинсонов синдром. Отличава се с по-слабо проявен тремор, но по-изразена ригидност, ежедневни флуктуации в изразеността на двигателните симптоми и липса на изразена прогресия. При *субакутният склерозиращ паненцефалит* се проявяват двигателни нарушения, понякога паркинсонови симптоми и периодични миоклонии. При пациенти с *HIV-1* (човешки имунодефицитен вирус тип 1) инфекция или с развит *СПИН* може да се прояви и Паркинсонов синдром. Синдромът е налице при тези, които са развили HIV енцефалопатия, пациенти приемали невролептици или вследствие на опортюнистични инфекции. По-често се установява субклиничен паркинсонов синдром, изразен с много леки двигателни нарушения, който е част от когнитивно-двигателния комплекс свързан с HIV-1. Треморът в покой и забавеността на движенията се развиват паралелно със забавеността в мисловния процес, свързана с HIV-1 деменцията. С прогресирането на деменцията се засилва и изразеността на двигателните нарушения, добавят се постурални нарушения и затруднения в походката. По-чести са хореичните синдроми, миоклонии и постуралния тремор. Много рядко паркинсоновият синдром може да се прояви в началото на HIV инфекцията. Клинично паркинсоновият синдром, изразен с брадикинезия, ригидност, нарушена походка, постурална нестабилност, хипомимия, хипофония и брадифрения се проявява само при 1% от пациентите. Пациентите със СПИН имат необичайна чувствителност към невролептици и много бързо развиват невролептичен паркинсонов синдром. Това се дължи на субклинична загуба на допаминергични неврони в стриатума. Сравнително рядко паркинсонов синдром може да възникне при *прогресивната мултифокална енцефалопатия,* вследствие на фокални лезии на базалните ганглии от опортюнистични инфекции, токсоплазмоза или туберкулоза. Токсоплазмозата при пациенти с HIV инфекция може да предизвика и дистония, пароксизмални дискинезии, хорея, миоклонии, атетоза и хемибализъм, особено когато се локализира в базалните ганглии. *Менинговаскуларният сифилис* засяга средния мозък, поради което рядко може да предизвика паркинсонов синдром. При 56% от пациентите с *болестта на Creutzfeldt-Jakob* се развиват екстрапирамидни симптоми. В началото на заболяването рядко се наблюдава мускулна ригидност, но тя е много чест симптом в напредналите стадии. *Гъбичните и паразитни инфекции,* криптококови менингоенцефалити и криптококова

грануломатоза, аспергилоза, mucor, nocardia asteroides, невроцистицеркоза и инфекция с mycoplasma pneumoniae рядко могат да предизвикат паркинсонов синдром.

Паркинсонов синдром с интоксикационна етиология се предизвиква от различни токсини, като MPTP, манган, въглероден окис, цианид и метанол. MPTP е невротоксин, който селективно увреждa substantia nigra. Хроничната интоксикация с *манган* се проявява след 1 – 2 години работа в тази среда, с прогресиращ брадикинетично-ригиден синдром без тремор, с нарушение предимно на походката и често с придружаваща дистония. *Въглеродният окис* предизвиква остра интоксикация, а пациентите, които я преживеят, развиват паркинсонови синдром веднага или след светъл период от 4 до 26 седмици. Паркинсоновият синдром се манифестира с тремор, брадикинезия, ригидност и нарушение на походката и може да прогресира или да не прогресира, както и да се подобри спонтанно. Може да се появят дистонии, хорея, миоклонии и синдром на Tourette. *Въглеродният дисулфид* води до енцефалопатия с когнитивни нарушения, полиневропатия, засягаща и краниалните нерви, паркинсонов синдром, дистония, хореоатетоза, малкомозъчни и пирамидни нарушения. Острата *цианидна интоксикация* обикновено настъпва след вдишване на хидроцианиден пушек, след което за минути настъпва кома и 95% от пациентите умират. При тези, които излизат от комата след няколко дни се развива паркинсонов синдром с тремор, брадикинезия, ригидност и нарушение на походката. Интоксикацията с *метанол* настъпва при консумацията на некачествени алкохолни напитки. Тези които преживяват острата интоксикация след няколко дни развиват паркинсонов синдром с тремор, ригидност, брадикинезия и постурални нарушения, понякога се добавя и дистония на крайниците.

Паркинсонов синдром индуциран от лекарствени продукти се предизвиква от употребата на лекарствени продукти, които *блокират допаминовите рецептори* (невролептици), изчерпват синаптичните резерви на допамина (reserpine) или както MPTP селективно увреждат допаминергичните нигростриарни пътища. Всички невролептици могат да предизвикат паркинсонов синдром, но някои от тях като clozapine – по-рядко. Около 40% от пациентите развиват паркинсонов синдром, като възрастните хора и жените са по-предразположени. Паркинсоновият синдром се характеризира с остро или подостро начало 1 – 3 месеца след започване на невролептичното лечение, като симптомите се появяват двустранно симетрично. Първият и единствен симптом е симетричната брадикинезия, към която по-късно може да се добави и мускулна ригидност. В някои случаи е налице тремор в покой и

постурален тремор. Няколко седмици или месеца след прекъсване или редуциране на невролептичното лечение паркинсоновият синдром бавно изчезва. Лечението се състои в спиране на невролептика или замяната му с атипичен, антихолинергици (biperiden 4-8 mg, trihexyphenidyl 6-12 mg), amantadine и дори електроконвулсивна терапия.

Блокерите на калциевите канали flunarizine, cinnarizine и по-рядко nimodipine, могат да предизвикат паркинсонов синдром, особено при възрастни хора. Някои *други лекарствени продукти* като amiodarone, pyridostigmine и fluoxetine много рядко могат също да предизвикат паркинсонов синдром.

Паркинсонизъм при невролептичен малигнен синдром възниква при 1 на 1000 пациенти лекувани с невролептици. Невролептичния синдром възниква независимо от вида на невролептика (по-често при haloperidol, phenotiazine и olanzapine), по-често при мъже, при дехидратирани пациенти, при прегряване и при пациенти с органични мозъчни увреждания. По-често се появява при пациенти на комбинирана терапия с различни невролептици, депо-форми на невролептици или невролептик и литий. Невролептичният малигнен синдром е свързан с остър допаминов дефицит, предизвикан от спиране на лечението с допаминергични лекарствени продукти при пациенти с Паркинсонова болест и от лечение с централно действащи допаминови блокери (невролептици).

Основните симптоми са хиперрефлексия и паркинсонови симптоми, най-често тежка мускулна ригидност, поради което се нарича още синдром на паркинсонизъм-хиперпирексия. Напълно разгърнатия синдром включва симптоми на симпатикова свръхактивност (нестабилно кръвно налягане, диафореза), повишена серумна креатин киназа (до 60 000 U), миоглобинурия с последваща бъбречна недостатъчност, ступор и кома. Състоянието преминава за 1 – 2 седмици, ако лечението (bromocriptine 20 mg дн. или dantrolene sodium 3 mg i.v.) се започне веднага. При 15-30% от пациентите изходът е смъртен.

Паркинсонов синдром при увреждания на централната нервна система. Съдовият паркинсонизъм е причина само за 3% от случаите с паркинсонов синдром. В типичните случаи започва внезапно, в по-късна възраст, прогресира бързо и в анамнезата са налице множество рискови фактори за съдово заболяване. При пациенти с хронична мозъчна исхемия и лакунарни исхемични лезии, засягащи подкоровото бяло мозъчно вещество, началото на заболяването е постепенно. Характеризира се със симетрични симптоми (едностранни при инфаркт в областта на базалните ганглии), от които най-ранният и изявеният е засягането на походката, с брадикинезия в долните

крайници, изявени феномени на замръзване и малки крачки. Походката може да има едновременно елементи на паркинсонизъм и атаксия. Освен това налице е лека мускулна ригидност, много рядко тремор, псевдобулбарна пареза, пирамидни белези, деменция, емоционална инконтиненция, инконтиненция на урина и дизартрия. Заболяването прогресира стъпалообразно, след което се достига до плато без по-нататъшна прогресия и симптомите не се повлияват от леводопа. За поставяне на диагнозата е необходимо пациентът да има анамнеза за хипертония, прекарани мозъчни инфаркти, липидни нарушения, антикардиолипидни антитела и системна мозъчно-съдова болест. Съдовите лезии включват множество мозъчни лакуни засягащи базалните ганглии, васкулопатията на бялото мозъчно вещество по типа на болестта на Binswanger и дилатацията на периваскуларните пространства. През 1987 година беше създадена теорията за “паркинсонизъм в долната част на тялото” (lower body), като форма на атеросклеротичната мозъчно-съдова болест. Беше установено, че нарушението на походката, което прилича на старческа походка се изразява в апраксия на походката. Походката се характеризира с изразени затруднения при тръгване и обръщане, бавни и къси стъпки с провлачване на краката и стъпване на широка основа. Нарушено е равновесието и постуралните рефлекси, но са запазени синкинезиите на ръцете при ходене. Не се установява тремор и акинезия в горните крайници, тялото не е приведено напред.

Травматичен паркинсонизъм може да се развие след остра или хронична краниална травма. Ригидно-брадикинетичният синдром често е едностранен, треморът е различно изразен. По-късно обхваща и другата половина на тялото, добавят се нарушение на походката, постурална нестабилност, пирамидни белези, когнитивни нарушения и главоболие. По-рядко синдрома може да наподобява прогресивна супрануклеарна парализа или хемиатрофия-хемипаркинсонизъм.

Хроничната краниална травма предизвиква бавно развиващ се паркинсонов синдром. Появяват се когнитивни и личностови нарушения, психоза, атаксия и дизартрия, поради което състоянието е известно под името dementia pugilistica.

Хидроцефалията с нормално налягане най-често предизвиква паркинсонизъм. Типично е нарушението на походката с атаксия, деменция, инконтиненция на урина и паркинсонов синдром с тремор, брадикинезия и мускулна ригидност. *Екстравентрикулната хидроцефалия*, предизвикана от други причини, извън хидроцефалията с нормално налягане, като краниална травма, субарахноиден и субдурален кръвоизлив може да предизвика паркинсонов синдром. Типично е

нарушението на походката с малки крачки, към което се добавят ригидност, позиционна брадикинезия (по-слабо изразена в легнало положение) и рядко тремор в покой. Заболяването започва симетрично от долните крайници. *Интравентрикулната обструктивна хидроцефалия* също предизвиква паркинсонов синдром. Тя се предизвиква от стеноза на акведукта, тумори в задна черепна ямка, краниална травма, енцефалити и болест на Paget. Клиничната картина не се различава от тази при екстравентрикулната хидроцефалия, предизвикана от други причини, извън хидроцефалията с нормално налягане. Състои се от комбинация от паркинсонови, пирамидни и малкомозъчни симптоми.

Паркинсонизъм при структурни мозъчни лезии най-често се предизвиква от мозъчни тумори. Паркинсоновият синдром се предизвиква или вследствие на директна компресия на базалните ганглии или вследствие на дисфункция на нигростриарния или кортико-стрио-палидо-таламо-кортикалния път. По-често причина за синдрома са тумори във фронталната, париетална и темпорална област, III вентрикул, мезенцефалона и thalamus, които компресират или засягат базалните ганглии или мезенцефалона. Глиомите и менингеомите са най-често срещаният вид тумори, по-рядко се наблюдават метастатични тумори, лимфоми и фибросаркоми. Субдуралният хематом, ако компресира базалните ганглии или мезенцефалона също може да предизвика паркинсонов синдром. Стриарен абсцес, мезенцефален туберкулом, съдови малформации и кисти в задна черепна ямка могат също да предизвикат паркинсонов синдром.

Паркинсонизъм при калцификация на базалните ганглии и нарушение на калциевия метаболизъм се развива най-често при фамилната калцификация (болест на Fahr), хипопаратиреоидизъм и псевдохипопаратироидизъм. Установява се при 70% от пациентите с идиопатичен хипопаратиреоидизъм и при всички пациенти с псевдохипопаратироидизъм. Калцификацията на базалните ганглии се наблюдава най-често при хипопаратиреоидизъм. Тези пациенти сравнително рядко (25%) развиват клинични белези на паркинсонизъм, заедно с други белези на увреждане на централната нервна система. Вторичният хипопаратиреоидизъм по-рядко е свързан с калцификация на базалните ганглии, вероятно защото се предприема лечение преди тя да се развие. Ако не се предприеме лечение, паркинсоновият синдром бавно прогресира.

Лечението при вторичните паркинсонови синдроми е неефективно.

6.1.1.4. Паркинсонизъм при хередодегенеративни и други заболявания

Синдромът на скования човек е спорадично заболяване, което засяга малко по-често мъжете.

Етиологията вероятно е автоимунна, защото са установени антитела срещу декарбоксилазата на глутаматната киселина (анти- GAD антитела). Този ензим е свързан със синтезата на гама-аминомаслената киселина (ГАМК). Неизвестен увреждащ стимул тригерира каскада от събития водещи до излагане на интрацелуларната декарбоксилаза на глутаматната киселина на действието на имунната система, която продуцира автоантитела срещу ензима и ГАМК-съдържащите неврони. Това предизвиква селективна увреда на ГАМК-ергичната супрасегментна потискаща трансмисия.

Патогенезата е свързана с нарушен супрасегментен контрол над гръбначно-мозъчните потискащи интерневрони, свързани с пресинаптичната IA инхибиция. Нарушен е балансът между десцендиращата катехоламинна възбудна и ГАМК-ергичната потискаща система, за сметка на свръхактивност на възбудната система. Това води до повишена мотоневронна активност и много засилен startle рефлекс и рефлексен отговор към екстероцептивни стимули. Не се установяват патоанатомични промени, което показва, че заболяването е свързано само с функционално нарушение.

Клинично началото на заболяването е между 30 и 60 годишна възраст, но по-рядко може да започне както на 7, така и 70 годишна възраст. В началото се появяват периодични болки и стягане симетрично в аксиалните мускули (шията, параспиналните и абдоминалните). След няколко седмици или месеци ригидността, стягането и сковаността в мускулите стават постоянни. По-късно се засягат проксималните мускулни групи симетрично и аксиалните мускули, без да се засягат дисталните и краниални мускули. Пациентите ходят бавно и трудно и не могат да се наведат. Позата се променя с типична лумбална хиперлордоза, която води до образуване на кожна гънка в тази област и персистира в легнало по гръб положение. Шията е в екстензия, движенията на гърба и бедрата са ограничени. Всеки опит за движение предизвиква продължителен и болезнен мускулен спазъм, придружен от постурална нестабилност и чести падания. Сковаността и ригидността флуктуират в рамките на деня и различните дни и изчезват по време на сън. Мускулите при палпация са твърди, походката на пациентите е бавна и внимателна, често има сухожилна хиперрефлексия. Получават се преходни, внезапни и тежки и болезнени спазми на засегнатите мускули, провокирани от различни тригерни фактори като шум, докосване, движение, пасивно разтягане на

мускул, емоции, стрес или преумора. Спазмите продължават няколко минути и изчезват постепенно, ако тригерният фактор е отстранен. Често спазмите имат стереотипен двигателен патерн, изразен в краткотраен опистотонус, абдукция на краката и плантарна флексия на стъпалата. Описани са и фокални форми на заболяването под наименованието "синдром на скования крайник". За поставяне на диагнозата се използват клинични критерии, типичната ЕМГ находка, наличие на антитела и придружаващо автоимунно ендокринно заболяване.

*Лечението*се провежда с бензодиазепини (diazepam 10 – 100 mg дн.) или комбинация от clonazepam (4 – 6 mg дн.) и baclofen (до 100 mg дн.).

Прогноза. Заболяването бавно прогресира, смъртта настъпва от често срещаните придружаващи заболявания, най-вече инсулинозависм диабет, който се среща при 75% от пациентите.

6.1.2. Невродегенеративни заболявания с хиперкинетични двигателни нарушения

6.1.2.1. Тремори

Физиологичният тремор се наблюдава при здрави хора, когато застанат с протегнати напред ръце. Той е акционен, с честота 8-12 Hz и придружава мускулната активност, на която е страничен продукт, но не се вижда и усеща, защото е нискоамплитуден. ЕМГ активност не се отвежда, поради това, че не се дължи на групиране на мотоневронната активност.

Клинични синдроми протичащи с тремор

Усиленият физиологичен тремор се различава от физиологичния и може да се развие едновременно или независимо от него и да се добави към всеки друг тремор.

Етиологията е свързана с β-адренергични стимули. Най-честите са норадреналин, тиреоиден хормон, преумора, уплаха и абстиненция. Намира се при невротични състояния, депресия, тревожност, тиреотоксикоза,хипогликемия, лекарствени и токсични въздействия и абстинентен синдром.

Патогенезата на тремора е повишената чувствителност на периферните β_2 рецептори поради повишени нива на циркулиращите катехоламини, което довежда до осцилации в рефлекса на разтягане на мускула.

Клинично тремора е акционен, нискоамплитуден, вижда се клинично и може да се прояви инцидентно при всеки. Обхваща симетрично двете ръце. По време на сън изчезва. Потиска се от алкохол.

Електромиографски се представя от нискоамплитудни залпове от синхронна активност с честота 8-12 Hz.

Лечението на основното заболяване и неселективните β-блокери (Propranolol) повлияват тремора.

Паркинсонов тремор (виж "Паркинсонов синдром").

Есенциалният (фамилен, сенилен) тремор е най-честото моносимптомно двигателно нарушение описано от Минор през 1930 г.

Боледува 5% от населението и може да се развие във всяка възраст и сериозно да наруши двигателната активност. Започва около 20 годишна възраст при фамилния тип с автозомно-доминантно унаследяване, след 40 годишна възраст при спорадичния (есенциален) тип и след 65 годишна възраст при сенилния тип.

Етиологията е неизвестна. Описани са 3 хромозомни локуса (3q13, 2p22-25 и 6p23), но отговорният ген не е все още установен. Установена е загуба на клетките на Purkinje и поява на стволови телца на Lewy.

Клинично започва асиметрично от доминантната ръка и може да обхване главата, устните, брадичката, гласа и по-рядко краката, тялото и езика или да не се развие повече. Тремора на гласа може да бъде единствена проява на заболяването. Тремора на ръцете е двустранен, но асиметричен, еднопланов флексорно-екстензорен, понякога с пронаторно-супинаторна компонента и засяга предимно дисталните мускулни групи. Треморът е постурален, но може да се засилва при движение и да е налице и интенционен. Най-ясно се изявява при извършване на прецизни волеви движения, като особено се нарушава писането. При силно изразен акционен е възможно да се появи и тремор в покой с честота 4-8 Hz, но той винаги се засилва при вдигане на ръцете пред тялото. Понякога са налице загуба на физиологичната синкинезия на ръката, феномен на зъбчатото колело и привидна ригидност което създава диагностични трудности, особено ако е налице тремор в покой. Характерни са денонощните колебания в амплитудата на тремора, засилването му при повишаване на вниманието и потискането от алкохол. Заболяването прогресира много бавно, като с времето честотата на тремора намалява, но амплитудата му нараства.

При *ЕМГ изследването* тремора е с честота 6-8 Hz и синхронна или алтерниращa активност. Въз основа на активността се разделя на две подгрупи. При тип А се отвежда синхронна, а при тип В - алтерниращa мускулна активност. Болните от тип В могат да развият по-късно паркинсонов синдром.

Лечението на тип А е с β-адренорецепторните блокери (propranolol 120 mg. дн.). При тип В по-добър ефект има primidone 250-750 mg дневно. Известен ефект имат gabapentin, topiramat, amantadine и clonazepam. Прилагат се също стереотаксична таламотомия, хронична електростимулация на вентралното интрамедиерно ядро и локално ботулинов токсин.

Първичният ортостатичен тремор е с неизвестна етиология и патогенеза. Среща се рядко.

Клинично е високочестотен, нерегулярен и проксимален. Получава се при ставане и обхваща тялото и долните крайници. Засилва се до невъзможност за изправен стоеж, ако болния не се подпре или не тръгне да върви. Много бързо намалява по честота и изчезва при лягане, ходене и седене. При някои болни се намира и есенциален тремор в горните крайници. Не се установява фамилност и не се повлиява от алкохол.

Чрез *ЕМГ* се установява високоамплитуден, алтернираш, ритмичен тремор с честота 14-18 Hz.

Лечението е с *gabapentin, clonazepam* 2-4 mg*, phenobarbital* 100 mg, валпроати и primidone.

Малкомозъчният тремор се получава при увреждане на малкомозъчните хемисфери, спино-церебеларните и церебело-таламичните пътища на ипсилатералната страна.

Клинично треморът е предимно постурален, неритмичен, нискоамплитуден и обхваща горните и долните крайници, главата и тялото. Придружава се от мускулна хипотония, асинергия и дизметрия.

Чрез *ЕМГ* се отвежда синхронна активност с честота 3-8 Hz.

Лечението е *с Glutethimide и Baclofen* 30-60 mg дн.

Астериксисът представлява флексия и екстензия в китката.

Етиологията е свързана с метаболитни заболявания – чернодробни, бъбречни, белодробни, синдром на малабсорбция и други.

Патогенезата се свързва с увреда на горното малкомозъчно краче и преходна инхибиция на активността на антигравитационните мускули. Това води до невъзможност да се поддържа постуралния мускулен тонус.

Клинично може да се комбинира с постурален малкомозъчен тремор.

Електромиографски се намира внезапно спиране на активността за 75 до 150 ms, което се появява неритмично.

Рубралният (мезенцефален) тремор е нерегулярен, асиметричен, едър и многопланов, с честота 2-5 Hz, който води до сериозна инвалидизация.

Етиологията е свързана с мозъчни тумори, абсцеси, инсулти, краниални травми, хепато-лентикуларна дегенерация, болест на Wilson, артерио-венозни малформации и множествена склероза.

Патогенезата е свързана с контралатерална увреда на горната част на ствола, горното малкомозъчно краче, мезенцефалния тегментум или субталамуса при което се увреждат денто-таламичните влакна.

Клинично обхваща проксималните и по-слабо дисталните мускулни групи, поради което е наричан също тремор "като размахване на криле на птица". Вижда се добре при поставяне на двете ръце встрани, успоредно на тялото, със свити предмишници (като криле на птица). Проявява се в покой, засилва се при поддържане на поза и движение на крайника и още повече се засилва при интенция. Не се повлиява от алкохол.

Електромиографски се отвежда синхронна и много рядко алтернираща активност от мускулите антагонисти.

Лечението е с *primidone, propranolol, isoniazid* 800-1200 mg дн., *glutethimide, clonazepam, валпроати и допаминергични агонисти*.

Психогенният тремор е свързан с психотравма.

Клинично се характеризира с острото начало, често двустранно, без съществена прогресия и променлива комбинация от статичен, постурален, кинетичен и интенционен тремор, който варира по честотата и амплитудата в зависимост от психичното състояние. В някои случаи се появява само при изпълнение на определени действия, при движение, по-рядко в покой, при заставане в определена поза и повишаване на вниманието, а намалява при отвличане на вниманието. Обикновенно засяга само един крайник и се засилва при натоварване на крайника (пациента държи тежък предмет), за разлика всички други тремори.

Електромиографски се отвежда алтернираща активност с честота 6-7 Hz, с вариращa честота и амплитуда.

Лечението с лекарствени продукти не е ефективно.

6.1.2.2. Дистонии

I. Първични (идиопатични) дистонии

Дефинират се като неволеви мускулен спазъм, който води до продължителни абнормни пози на засегнатите крайници или други части на тялото. Обикновено абнормните пози не са “фиксирани”, а са придружени със слаби извиващи движения (атетоза), при които доминантната мускулна активност се превключва от мускулите агонисти към антагонистите и обратно. Често се явява и тремор, обхващащ засегната от дистонията част на тялото. Дистонният тремор е бърз, рязък, вариабилен по амплитуда и се влошава при специфични позиции на засегнатия крайник и/или при извършване на определеното движение.

Болестността от първична дистония е около 225 на 100 000 души, като за възрастта над 50 години достига до 732 на 100 000 души население. Болестността от фокални дистонии е около 29,5 на 100 000, от цервикална дистония – 8,9 на 100 000 население, а от генерализирана дистония – 3,4 на 100 000 население.

Етиологията е мултифакторна и представлява съчетание от генетичен фон, който има основно значение и тригерни фактори от околната среда. Наблюдават се както фамилни (10%), така и нефамилни случаи. Досега са идентифицирани 15 генни локуса от DYT1 до DYT15, локализирани в различни хромозоми и свързани с дистонии с различен фенотип. Класическата генерализирана идиопатична торзионна дистония с начало в детската възраст се унаследява по автозомно-доминантен път с намалена пенетрантност. Фокалните дистонии с начало в късна възраст, са генетично хетерогенни заболявания с автозомно-доминантно унаследяване и намалена пенетрантност (5%).

Генетична DYT класификация на дистонията

DYT номер и наименование	**Унаследяване**	**Клинична характеристика**	**Ген**	**Налични тестове**
DYT1	AD	Първична генерализирана дистония с ранно начало	DYT1	Да
DYT2	AR	Рецесивна първична дистония с ранно начало при испанска циганска фамилия	HPCA	Не
DYT3 Х-свързана	XR	Дистония паркинсонизъм при филипински мъже	TAF1	Да, с научна

дистония паркинсонизъм				цел
DYT4, шепнеща дистония	AD	Ларингеална дистония +/- крайник дистония при австралийско семейство	?	Не
DYT5 Дистония, отговаряща на леводопа	AD	Дистония паркинсонизъм, отговарящ на леводопа, с ранно начало	*GTPCH1*	Да
DYT6	AD	Две Mennonite фамилии, с вариабилна изява на първична кранио-цервикална и крайник дистония	Свързана с 8p21-p22	Не
DYT7	AD	Немско семейство с първична кранио-цервикална дистония	Свързана с 18p	Не
DYT8, PNKD	AD	Пристъпи на дистония и хорея, усилващи се от прием на кафе, алкохол, умора	Миофибрило-генезен регуляторен-1 ген	Да, с научна цел
DYT9	AD	Епизодична хорея и атаксия с прогресираща интериктална спастичност	Свързана с 1p	Не
DYT10, PKD	AD	Епизоди на хорея и дистония, засилващи се при внезапно движение	Свързани с центромерния регион на 16 хромозома	Не
DYT11 Миоклонус дистония	AD	Миоклонус и дистония	Епсилон саркогликан ген	Да
DYT12 Бързо прогресиращ синдром на	AD	Остро настъпваща дистония, след инфекция, физическо усилие	ATP1A3	Да, с научна цел

дистония паркинсонизъм				
DYT13	AD	Италианска фамилия с първична кранио-цервикална дистония	Свързана с 1p36.13-36.32	Не
DYT14	?	Леводопа-отговаряща дистония паркинсонизъм	Свързана с 14q13 извън региона за GTRPCH1 гена	Не
DYT15 Миоклонус дистония	AD	Миоклонус дистония	Свързана с 18p11	Не
AD, автозомно-доминантно; AR, автозомно-рецесивна; XR, X-свързано рецесивно; GTPCH1, гуанизин трифосфат циклохидролаза 1; PNKD, пароксизмална не-кинезигенна дискинезия; PKD, пароксизмална кинезигенна дискинезия				

Патогенезата е свързана с нарушена стволова интерневронна инхибиция и нарушена инхибиция и повишена пластичност на централната нервна система.

Класификацията предполага мултидиагностичен подход и се извършва основно по две направления - клинични характеристики и етиология. Клиничната характеристика включва възрастта на изява на заболяването, анатомичното разпределение на симптоматиката, времеви аспекти и асоциирани характеристики.

Въз основа на клиничните характеристики дистониите се подразделят на изолирана (преди наричана първична) и комбинирана дистония (вторични, дистония-плюс синдроми и хередодегенеративни). Според етиологията дистониите се подразделят на такива, вследствие на определена патология на нервната система, унаследени, придобити или идиопатични).

Класификация на дистониите

Направления	Измерение на класификацията	Подгрупи
Направление I:	Възраст на изява	Инфантилна (до 2 г.)

Клинични характеристики		В детска възраст (3–12 г.)
		При подрастващи (13–20 г.)
		В ранна възраст (21–40 г.)
		В късна възраст (над 40 г.)
	Анатомично разпределение	Фокална (обхваща изолирана част на тялото, напр. ръка)
		Сегментна (2 или повече съседни части на тялото, напр. ръка и шия)
		Мултифокална (2 или повече несъседни части на тялото)
		Хемидистония (засяга едната половина на тялото)
		Генерализирана (торса плюс 2 други региона)
	Времеви характеристики	Курс на заболяването (статичен или прогресиращ)
		Краткосрочни вариации (напр. персистираща, предизвикана от определено движение, с дневни флуктуации, пароксизмална)
	Асоциирани характеристики	Изолирана (с или без тремор)
		Комбинирана (с други неврологични или системни симптоми)
Направление II: Етиология	Патология на нервната система	Дегенеративни
		Структурни (напр. фокални перманентни лезии)
		Без дегенеративна или структурна патология
	Наследственост	Унаследена (напр. свързана с пола, автозомно-доминантна, автозомно-рецесивна, митохондриална)
		Придобита (напр. мозъчно

		увреждане, лекарства/токсини, съдови, неопластични)
	Идиопатични	Спорадични
		Фамилни

Според асоциираните характеристики изолираната дистония (преди наричана първична) е тази форма, при която дистонията, с или без тремор,е единственият клиничен признак. Няма вторична причина, нито невродегенерация.

Комбинираната дистония обхваща няколко форми, в предишни класификации подразделяни като *дистония плюс синдроми (*други симптоми и белези могат да се появят с дистонията, но няма вторична причина, нито невродегенерация), *вторична дистония (*има ясна вторична причина за дистонията, напр. мозъчна травма, токсична нокса и др.), *наследствено-дегенеративна дистония (*дистонията е част от по-обширен невродегенеративен синдром).

При пароксизмалната дистония се наблюдават епизодични пристъпи на дистония, често без никакви клинични симптоми между пристъпите. *Пароксизмалната дистония* може да бъде *пароксизмална кинезигенна дискинезия, пароксизмална не-кинезигенна дискинезия или пароксизмална дистония, индуцирана от физическо усилие*

Психогенната дистония обикновено протича с фиксирани пози/позиции, с други белези, предполагащи психогенно двигателно нарушение.

Дистонии според клиничните характеристики	
Изолирана дистония	**С начало в млада възраст:** *генерализирана* (първична торзионна или дистония на Oppenheim) дължи се на мутации в DYT1 гена **С начало в по-късна възраст:** *специфична* при извършване на определено действие (напр. графоспазъм, дистония на музиканта и др.) *Фокална* (напр. оромандибуларна, тортиколис, блефароспазъм, дистонен тремор) *Редки генетични идиопатични дистонии* (напр. DYT6, DYT7, DYT13)
Комбинирана дистония	
Дистония плюс синдроми	*Дистония отговаряща на леводопа* (DYT15)

	Миоклонус дистония (DYT 11)
Вторична дистония	вследствие на *мозъчна увреда* (най-често putamen) *Лекарства/ токсични вещества*: много лекарствени средства могат да причинят остро-настъпила дистония; блокери на допаминовите рецептори могат да причинят остра или късна дистония *Постенцефалитна*
Наследствено-дегенеративна дистония	Болест на Parkinson Кортико базална дегенерация (CBD) Прогресивна супрануклеарна пареза (PSP) Множествена системна атрофия (MSA) Хорея на Huntington Болест на Wilson Спиноцеребеларна атаксии Синдром на желязно натрупване в мозъка (Neuronalbrainironaccumulation syndrome/NBIAS, болест на Hallervorden-Spatz) Денторубропалидолуйзиева атрофия Невроакантоцитоза Х-свързана дистония-паркинсонизъм (Lubag) Бързо настъпващ дистония-паркинсонизъм синдром Mohr-Tranebjaerg синдром (глухота-дистония) Метахроматична дистрофия GM1/GM2 ганглиозидоза Амино-ацидемии Niemann-Pick тип С Атаксия телеангиектазия

Клинично абнормните движения са с различна скорост: бавни и усукващи, обикновено в дисталните мускулни групи (атетозни), по-бързи миоклонични (миоклонична дистония), мускулни спазми или да прогресират в дистонични пози. Независимо от това колко мускулни групи засяга, дистонията винаги преобладава в определени мускулни групи. По този начин се получават движения в определена посока, които дори и за кратко завършват с определена поза: накланяне на главата,

улнарна девиация, плантарна флексия, затваряне на очите и други. Дистонията започва от една част на тялото, но не е статичен феномен и може да остане фокална или да обхване и други части на тялото. Един от характерните симптоми е обхващането на съседни мускулни групи, например при цервикална дистония се засягат и горните крайници. Дистонията е свързана с усещане за мускулно напрежение и болка. Болката е по-силна при абнормните пози, отколкото при движенията. Дистоничните движения и пози се облекчават от определени волеви движения (geste antagoniste) или сетивни прийоми.

Характеристики на изолираните (първичните) дистонии			
Възраст на поява	<25 години	25-45 години	>45 години
Анатомично разпределение	**Генерализирана** Типично засягане на крайник, разпространява се към главата и шията	**Фокална** Зависеща от определено движение (напр. графоспазъм)	**Фокална** Глава и шия, почти никога не се обхващат краката

Клинично абнормните движения са с различна скорост: бавни и усукващи, обикновено в дисталните мускулни групи (атетозни), по-бързи миоклонични (миоклонична дистония), мускулни спазми или да прогресират в дистонични пози. Независимо от това колко мускулни групи засяга, дистонията винаги преобладава в определени мускулни групи. По този начин се получават движения в определена посока, които дори и за кратко завършват с определена поза: накланяне на главата, улнарна девиация, плантарна флексия, затваряне на очите и други. Дистонията започва от една част на тялото, но не е статичен феномен и може да остане фокална или да обхване и други части на тялото. Един от характерните симптоми е обхващането на съседни мускулни групи, например при цервикална дистония се засягат и горните крайници. Дистонията е свързана с усещане за мускулно напрежение и болка. Болката е по-силна при абнормните пози, отколкото при движенията. Дистоничните движения и пози се облекчават от определени волеви движения (geste antagoniste) или сетивни прийоми.

Диференциалната диагноза е насочена на първо място към отдиференциране на дистониите от други двигателни нарушения, като тикове и тремор. На второ място е

необходимо да се отдиференцират първичните от вторичните дистонии. Това налага да се търсят други клинични симптоми и белези, съпътстващи дистонията. Подобни “синдромни асоциации” (напр. дистония и периферна невропатия, дистония и паркинсонизъм) могат да са много полезни в диференциално-диагностичен план. Данни от анамнезата, подсказващи симптоматична дистония, са прекаран енцефалит, интоксикация с лекарствени продукти или токсини (манган и метанол), прием на невролептици, някои антиеметици и антивертигенозни средства или леводопа и перинатална аноксия.

Има много причини за наследствено-дегенеративните дистонии и изследванията могат да са доста инвазивни и да отнемат продължителен период от време.

Диагнозата може да се постави от специалист по двигателни нарушения чрез разпитване и наблюдение на пациента и използване на клинични тестове.

1. Анамнеза

- Мобилна или фиксирана е дистонията?

- Зависи ли е от определено движение или позиция?

- Подобрява ли се от докосване или *geste antagoniste*?

- Причинена от едновременна контракция на мускули агонисти и антагонисти (може да бъде палпирано от изследващия или записано с ЕМГ).

Първична или вторична/дегенеративна дистония има пациентът? Най-важно е да се прецени дали освен дистония има и други симптоми и белези, различни от нея (напр. епилептични пристъпи, когнитивен дефицит, паркинсонизъм). Въпреки това, пациентите с вторична/дегенеративна дистония могат да имат клинична картина само на дистония. Първичните дистонии имат анатомично разпространение, което зависи от възрастта на поява. Ако пациентът има необичайна клинична картина за възрастта на поява, като например дистония на крака при възрастен пациент, в подобен случай трябва да се изключи вторична/дегенеративна дистония.

В тези случаи има други признаци, насочващи към това, че дистонията се дължи на вторична/дегенеративна причина:

- абнормно раждане (перинатална анамнеза);
- изоставане в развитието;
- излагане на лекарствени средства в миналото (блокери на допаминовите рецептори);
- продължителна прогресия на симптомите;

- отявлено булбарно засягане от дистонията;
- необичайно разпространение на дистонията във връзка с възрастта на възникване;
- необичайна характеристика на дистонията (напр. фиксирана дистония);
- хемидистония.

2. Изследване на неврологичния статус

Пациентът трябва да се наблюдава в покой, с изпънати пред тялото ръце и по време на бавна пронация/супинация на ръцете – за търсене на абнормна позиция и тремор.

Изследване на пациента по време на ходене (най-добре без обувки и с навити нагоре крачоли) – за търсене на абнормни пози на краката/ходилата.

Наблюдаване на пациента по време на писане – да се търси абнормна поза на пишещата ръка, абнормно притискане на листа хартия от другата ръка, както и всякакви движения на ръката, която не пише (огледални движения).

Трябва да се търсят други неврологични белези и синдроми: паркинсонизъм, миоклонус, пирамидни белези, ретинопатия, нарушения в очните движения, невропатия. Да се изследва пациента и за системна патология (напр. органомегалия).

Диагностичният тест с леводопа трябва да се приложи при всички млади пациенти, за да се изключи възможността да се касае за дистония, повлияваща се от леводопа. Терапевтичната доза е 300-600 mg/дневно. Приема се поне 2 месеца, преди да се прецени ефективността.

Невроизобразяващите методи като компютърната томография и магнитно резонансната томография могат да бъдат от полза за отдиференциране на вторичните дистонии.

Генетичното изследване може да потвърди наличието на мутации в DYT ген. Наличието на мутации в гена не е достатъчно за поставяне на диагнозата дистония, при липса на клинични прояви, поради намалената пенетрантност (под 40%).

Неврологът трябва да установи:

- Данни за предшестващ прием на лекарствени продукти, травми или заболявания

- Разпространението и локализацията на симптома
- Наличието на други двигателни нарушения
- Наличието на други неврологични симптоми освен двигателни нарушения
- Да проведе диагностичния тест с леводопа
- Да проведе невроизобразяващи изследвания

След установяване на симптома е необходимо да насочи пациента към **център за двигателни нарушения,** без използване на други диагностични методи.

Неврологът в център за двигателни нарушения трябва да постави етиологичната диагноза използвайки генетично изследване.

Диагнозата може да се постави от специалист по двигателни нарушения чрез разпитване и наблюдение на пациента и използване на клинични тестове.

1. Анамнеза

- Мобилна или фиксирана е дистонията?

- Зависи ли е от определено движение или позиция?

- Подобрява ли се от докосване или *geste antagoniste*?

- Причинена от едновременна контракция на мускули агонисти и антагонисти (може да бъде палпирано от изследващия или записано с ЕМГ).

Първична или вторична/дегенеративна дистония има пациентът? Най-важно е да се прецени дали освен дистония има и други симптоми и белези, различни от нея (напр. епилептични пристъпи, когнитивен дефицит, паркинсонизъм). Въпреки това, пациентите с вторична/дегенеративна дистония могат да имат клинична картина само на дистония. Първичните дистонии имат анатомично разпространение, което зависи от възрастта на поява. Ако пациентът има необичайна клинична картина за възрастта на поява, като например дистония на крака при възрастен пациент, в подобен случай трябва да се изключи вторична/дегенеративна дистония.

В тези случаи има други признаци, насочващи към това, че дистонията се дължи на вторична/дегенеративна причина: абнормно раждане (перинатална анамнеза); изоставане в развитието; излагане на лекарствени средства в миналото (блокери на допаминовите рецептори); продължителна прогресия на симптомите; отявлено булбарно засягане от дистонията; необичайно разпространение на дистонията във връзка с възрастта на възникване; необичайна характеристика на дистонията (напр. фиксирана дистония); хемидистония.

2. Изследване на неврологичния статус

Пациентът трябва да се наблюдава **в покой**, с изпънати пред тялото ръце и по време на бавна пронация/супинация на ръцете – за търсене на абнормна позиция и тремор. Изследване на пациента **по време на ходене (**най-добре без обувки и с навити нагоре крачоли) – за търсене на абнормни пози на краката/ходилата. Наблюдаване на пациента **по време на писане** – да се търси абнормна поза на пишещата ръка,

абнормно притискане на листа хартия от другата ръка, както и всякакви движения на ръката, която не пише (огледални движения).

Трябва да се търсят други неврологични белези и синдроми**:** паркинсонизъм, миоклонус, пирамидни белези, ретинопатия, нарушения в очните движения, невропатия. Да се изследва пациента и за системна патология (напр. органомегалия).

Диагностичният тест с леводопа трябва да се приложи при всички млади пациенти, за да се изключи възможността за дистония, повлияваща се от леводопа. Терапевтичната доза е **300-600 mg/дневно.** Приема се поне 2 месеца, преди да се прецени ефективността.

Невроизобразяващите методи като компютърната томография и магнитно резонансната томография могат да бъдат от полза за отдиференциране на вторичните дистонии.

Генетичното изследване може да потвърди наличието на мутации в DYT ген. Наличието на мутации в гена не е достатъчно за поставяне на диагнозата дистония, при липса на клинични прояви, поради намалената пенетрантност (под 40%).

Неврологът трябва да установи: Данни за предшестващ прием на лекарствени продукти, травми или заболявания; Разпространението и локализацията на симптома; Наличието на други двигателни нарушения; Наличието на други неврологични симптоми освен двигателни нарушения; Да проведе диагностичния тест с леводопа; Да проведе невроизобразяващи изследвания. След установяване на симптома е необходимо да насочи пациента към център за двигателни нарушения, без използване на други диагностични методи. Неврологът в център за двигателни нарушения трябва да постави етиологичната диагноза използвайки генетично изследване.

I. Първична (изолирана) дистония с ранно начало

Позната е също като първична генерализирана торзионна дистония или дистония на Oppenheim.

Около 50-60% от пациентите имат мутация в DYT1 гена на хромозома 9p.

DYT1 първичната дистония с ранно начало е резултат от GAG делеция в DYT1 (дистония 1) гена. Генът DYT1 кодира торзин А протеин, който има шаперон функция в клетката и се експресира във високо допаминергични области на мозъка. Мутацията на DYT1 гена настъпва във всички етнически групи, но има висока пенетрация при евреите Ескенази.

Унаследява се автозомно-доминантно, но има силно редуцирана пенетрантност: само 30% от носителите на мутацията развиват заболяването. Пенетрантността е възрастово обусловена; ако носител на мутацията достигне 25 год. възраст без да развие никакви симптоми, той вероятно няма да развие дистония до края на живота си.

При **не-DYT1 първичната дистония с ранно начало** пациентите са отрицателни за DYT1 мутация и трябва да се изключи вторична или дегенеративна дистония и да се търси или проследява развитието на нови симптоми във времето.

Клинично началото на дистонията е в късното детство или ранно юношество. Началото от дисталните части на определен крайник е много типично. Най-често започва от един долен, по-рядко от горен крайник. Прогресията на дистонията при начало от долен крайник е по-бърза (средно 4,7 години) в сравнение с тази с начало от горен крайник – средно 11,4 години. В последствие дистонията се разпространява за месеци до 2 години, обикновено завършва с генерализирана дистония. Някои от пациентите могат да развият и фокални/сегментни симптоми. След това симптомите достигат плато и въпреки че могат да се задълбочават или намаляват, развитието на нови дистонни симптоми трябва да насочи към ревизия на диагнозата. Необичайно е засягането на краниални и булбарни структури от дистонията.

При **DYT1** някои пациенти развиват тежка генерализирана дистония, но други могат да имат само лека фокална дистония на крайниците. Веднъж състоянието достигнало своето плато, по-нататъшна прогресия е необичайна. С течение на времето могат да се появят неврологични усложнения, в следствие на дистонните пози (сколиоза, периферно-нервна компресия, миелопатия, свързана със спондилозата).

Не-DYT1протича с подобен клиничен фенотип и отговор към лечението, както при пациентите с DYT1 мутации.

Диференциалната диагноза изисква на първо място да се изключи влияещата се от леводопа дистония. Някои дегенеративни форми на дистония могат да започнат в ранна възраст, като първата изява е дистония (болест на Wilson, NBIAS).

Изследвания. Ако няма белези насочващи към вторична/дегенеративна дистония, е уместно да се проведат следните изследвания:

- Тестване на DYT1 гена. Генетичното изследване на DYT1 мутацията е достъпно и технически лесно изпълнимо.

- Мед, церулоплазмин, изследване за пръстен на Kayser-Fleischer

- МРТ на главен мозък

- Диагностично-терапевтичен тест с леводопа при всички млади пациенти.

II. Комбинирани дистонии

1.2. Дистония-плюс синдроми

Описани са само 2 дистония-плюс синдрома: влияещата се от леводопа дистония и миоклонус дистонията.

Дистония, повлияваща се от леводопа

Синдромът на Segawa (Dopa responsive dystonia/DRD) е напълно лечимо заболяване, което ако не се лекува, може да настъпи сериозна инвалидизация.

Етиологията е свързана с мутации на гуанидин трифосфат циклохидролаза 1 гена на 14p хромозома (GTPCH1). Ензимът отговаря за лимитирането на една стъпка в продукцията на тетрахидобиоптерина (THB), който от своя страна е важен ко-фактор в продукцията на допамин от тирамина. THB е необходим за превръщането на фенилаланин в тирамин. Възниква дефицит на централния допаминов синтез. Унаследява се автозомно-доминантно, с непълна пенетрантност.

Болестността е 0,5 - 1 на 1 милион население, без етническа предилекция. Момичетата се засягат 4 пъти по-често от момчетата.

Клинично се проявява между 2 и 5 годишна възраст с прогресираща дистония на долен крайник, често се добавят паркинсонизъм и спастичност. Честа е дневната вариабилност на симптомите, които се влошават в края на деня. Подобрението след сън се дължи на намаленото използване на допамин. Дистонията прогресира постепенно, засяга ръцете, аксиалната мускулатура със засилване на лумбалната лордоза, сколиоза и понякога тортиколис и ретроколис. В продължение на 4 – 5 години се засягат всички части на тялото. Клиничното протичане е много вариабилно. Някои пациенти имат непрогресираща дистония на ръката, появяваща се през двайсетте години, имитирайки графоспазъм. Повечето имат тежки симптоми с ранно начало с допълнителни белези от засягане на горен двигателен неврон (живи сухожилни рефлекси, спастичност, положителни рефлекси от групата на Babinski и Rossolimo), приличащи на детска церебрална парализа или болест на Strumpell.

Диференциалната диагноза с генерализираната торзионна дистония е много важна предвид различната терапия. Трябва да се отдиференцира и от детската церебрална парализа. Паркинсоновата болест, настъпваща в млада възраст може да започне с дистония, отговаряща на леводопа. При младите пациенти с Паркинсонова

болест лечението с леводопа трябва да се отложи във времето и затова е необходимо ясно разграничаване.

Изследвания. Препоръчва се всички пациенти <25 години с начало на дистония в млада възраст, да проведат *диагностичен тест с леводопа*.

Генетично изследване за мутации в гена GTPCH1 не може да се осъществи навсякъде. Генът е много голям и са описани много мутации, което прави изследването много трудно.

При *теста с натоварване с фенилаланин*, доза от 100 mg/kg се приема през устата, като непосредствено след това на 1, 2, 4 и 6 час след приема се измерва нивото на фенилаланин. Високите нива след обременяването насочват към DRD.

SPECT изследването (Datscan) е нормално при DRD и абнормно при Паркинсоновата болест.

Миоклонус-дистония и есенциален миоклонус

Представляват различни изяви на недегенеративни фамилни форми на миоклонус.

Най-често се унаследява автозомно-доминантно. Около 30% от пациентите имат мутации в епсилон-саркогликан гена на 7q хромозома. Този ген показва “майчин импринтинг”, което значи, че децата които унаследяват дефекта от своята майка почти никога не развиват заболяването.

Клинично възниква в ранното детство. Симптомите могат да са много леки и да не се установят веднага след тяхното начало. Клиничната картина обикновено се изразява в миоклонични потрепвания, засягащи главно врата и ръцете. Потрепванията са толкова бързи, че са описани още като “светкавични” или “тик-так” миоклонични потрепвания. Може да има и съпътстваща дистония на врата и ръцете, но обикновено е много лека, в сравнение с миоклонуса. Миоклонусът и дистонията обикновено се повлияват от алкохол. Някои пациенти могат да имат допълнителна психиатрична коморбидност, като обсесивно-компулсивно поведение, тревожност и депресия.

Изследвания. Миоклонусът е с подкоров произход и не се установяват електроенцефалографски абнормности, нито гигантски соматосензорни евокирани потенциали. Генетичното тестване е възможно само в някои центрове.

III. Status dystonicus

Представлява спешно неврологично състояние при пациент, със съществуваща дистония, който има остра и тежка екзацербация на дистонията. Предшества се от провокиращ фактор, като прекарана скоро инфекция или промяна в терапевтичната схема на лечение. Дистонните спазми могат да бъдат много тежки, често причиняващи булбарна и респираторна недостатъчност. Пациентите трябва да се хоспитализират по спешност в звено за интензивни грижи и постоянно наблюдение. В резултат на продължителните мускулни спазми могат да настъпят рабдомиолиза и последваща бъбречна недостатъчност.

IV. Изолирани (първични) дистонии с късно начало

1. Сегментни дистонии

Краниални дистонии

Краниалните дистонии обхващат лицето, устата и долната челюст и се проявяват като комбинация от различни фокални дистонии: блефароспазъм, лингвална, орофациална, орофациолингвална, оромандибуларна, цервикална дистония, дистонична дисфония и дисфагия. Могат да останат фокални или да прогресират в сегментни.

Синдром на Meige

Спорадичната поява на комбинацията от оро-мандибуларни дистонии и блефароспазъм се нарича краниална дистония или синдром на Meige.

Това е най-честата форма на сегментна краниална дистония.

Блефароспазъма и оромандибуларната дистония, когато се появяват самостоятелно, са всъщност незавършени форми на синдрома на Meige. В някои случаи се добавя цервикална дистония, спазмодична дисфония, дистония на крайниците и тремор.

Отдиференцирането на синдрома на Meige от фокалните краниални дистонии понякога е трудно.

Лицев хемиспазъм

Представлява хронично прогресираща форма на сегментна дистония. Напоследък не се приема за истинска дистония

Засяга еднакво двата пола, най-често се проявява в средна възраст.

Етиологично в много случаи се дължи на механично дразнене от абнормни кръвоносни съдове в областта на зоната на Obersteiner-Redlich на коренчетата на VII краниален нерв. По-рядко някои тумори, костни аномалии, болест на Paget, множествена склероза и периферно-стволова увреда на нерва са причина за заболяването.

Патофизиологията е свързана с генериране на импулси от увредената зона, възбуждащи моторното ядро на нерва антидромно.

Клинично започва само от клепачите (m. orbicularis oculi), но по-късно се засягат и другите лицеви мускули от същата страна. Характеризира се с внезапни, едностранни, синхронни, неволеви, епизодични спазми на мускулите инервирани от VII краниален нерв. Понякога спазъма може да бъде двустранен. Мускулната контракция може да премине за няколко секунди в тоничен спазъм.

Диференциалната диагноза се прави с блефароспазъма, който предизвиква двустранно синхронни спазми на мускулите около окото.

2. Фокални дистонии

Блефароспазъм

Идиопатичният блефароспазъм се характеризира с неволеви, преходни или постоянни, двустранно синхронни спазми на периорбиталните мускули.

Болестността варира между 13,3 и 30 на 100 000 души население. Засяга 2 пъти по-често жените.

Клинично започва около 50 – 60 годишна възраст. Често се предшества с години от по-често и силно мигане. При 40 – 60% от пациентите са налице фотофобия, сухост, дразнене, болка и дискомфорт на окото, свързани със синдрома на сухите очи, блефарит или конюнктивит. Те играят ролята на тригерни фактори при пациенти с предиспозиция към заболяването. При 20% от болните започва с едностранни спазми на мускулите около окото (mm. orbicularis oculi), което води до затваряне на клепачите. Те се засилват постепенно и след различно дълъг период от време обхващат двете очи. В началото спазмите имат клоничен, а по-късно тоничен характер. При някои пациенти през целия ход на заболяването преобладава клоничната форма (блефароклонус), с повтарящи се бързи спазми, затварящи очите, които наподобяват нормалното мигане. При други пациенти (есенциален или дистоничен блефароспазъм) преобладават продължителните мускулни спазми, които продължават секунди или минути. При някои пациенти в резултат на контракция на претарзалната част на m. orbicularis oculi,

блефароспазъма наподобява апраксия на отварянето на клепачите. При тях очите са затворени, без видим спазъм и пациентите не могат да ги отворят.

Мускулните спазми водят до затваряне на очите, невъзможност за тяхното отваряне и функционална слепота. Затрудняват се шофирането, четенето, гледането на телевизия, ходенето и всички социални и трудови активности.

Много пациенти си изработват собствени трикове за потискане на спазмите, като докосване или леко издърпване на клепачите, дъвчене, прозяване, смях, пеене, отваряне на устата или говорене.

Често, през първите 5 години от началото на заболяването се обхващат и други лицеви мускули в кранио-цервикалната област (frontalis, platysma и risorius) или езика, гласните връзки, долната челюст и врата и се превръща в сегментна кранио-цервикална дистония. Най-често се развива синдром на Meige. Особено предразположени към разширяване на дистонията са жените, пациентите при които заболяването е започнало в по-късна възраст или които са имали предшестваща травма на главата. Често се добавя паркинсонизъм и постурален тремор с характеристиките на есенциалния.

Диференциално-диагностично трябва да се отдиференцира от конюнктивит, който може да предизвика често мигане, поради което е необходима консултация с офталмолог. Синдромът на Sjogren води до сухи очи и затваряне на клепачите. Трябва да се отдиференцират птозата на клепача поради пареза на III краниален нерв, миастенията и синдромът на Horner (лезия на шийните симпатикови влакна). Апраксията на отварянето на клепачите при прогресивна супрануклеарна парализа, болест на Parkinson, на Wilson и на Huntington се изразява с невъзможност за волево отваряне на клепачите, поради нарушена контракция на леваторния мускул. Тиковете имитират блефароспазъм или лицев хемиспазъм и диференциалната диагноза е трудна, ако тиковете не обхващат и други части на тялото. Психогенният блефароспазъм се характеризира със стискане на клепачите, които непрекъснато потрепват.

Заболяването е хронично прогресиращо. Спонтанни частични или пълни ремисии се наблюдават рядко (13%), през първите 5 години и се последват след различно дълъг период от време от нов тласък на заболяването.

Оромандибуларна дистония

Рядко се среща изолирано, по-често се комбинира с блефароспазъм като синдром на Meige или с блефароспазъм и шийна дистония под наименованието кранио-цервикална дистония.

Среща се по-често при жените.

Клинично започва между 40 и 70 годишна възраст. Засяга двустранно долните лицеви, дъвкателните и лингвалните мускули. Засягането на дъвкателните мускули може да предизвика всякаква комбинация от отваряне, затваряне, изместване встрани, навътре или навън на долната челюст. Тези движения довеждат до неволево стискане на зъбите, прехапване на езика, устните, бузите и затруднения при говорене и дъвчене. Спазъмът на мускулите затварящи долната челюст, заедно с контракциите на m. temporalis и m. masseter, могат да предизвикат тризмус и бруксизъм. Участието на долните лицеви мускули (орофациална дистония) довежда до гримасничене с участие на m. platysma и на устните. Участието на езика се изразява в движения навън, нагоре или встрани. Тези движения нарушават артикулацията, храненето и изговарянето на някои звукове. Засягането на съседните области е често и може да се добави дисфония или контракция на назалните мускули. Могат да се засегнат и фарингеалните мускули с поява на дизартрия, дисфагия, дисфония, затруднения в дишането и неволево издаване на звуци. Дистонията може да продължава непрекъснато, дори по време на сън или да бъде свързана само с определени действия – говорене, дъвчене. Някои сетивни трикове, като докосване по брадичката, дъвченето на дъвка или на клечка за зъби, говоренето или натиска в субменталната област облекчават дистонията. При някои пациенти обаче дистонията се провокира от говорене или дъвчене. Често може да се добави и есенциален тремор.

Заболяването е много инвалидизиращо, защото предизвиква болки в челюстите, дизартрия и затруднения при дъвченето и храненето.

Диференциалната диагноза включва тикове, бруксизъм, лицев хемиспазъм, тетанус, болест на Whipple и на Huntington, миотония и миастения.

Цервикална дистония (torticollis spastica)

Може да бъде самостоятелна проява или част от сегментна (цервико-брахиална или кранио-цервикална) или генерализирана дистония.

Болестността е 30 пациента на 100 000 души население. Това е най-често срещаната фокална дистония. Среща се два пъти по-често при жените.

Етиологично преобладава идиопатичната форма, а симптоматична дистония може да възникне след невролептично лечение.

Клинично започва между 40 и 50 години, но може да се прояви във всяка възраст. Началото на заболяването е остро или подостро, със стягане или дърпане в

областта на шията. Първите симптоми могат да бъдат болки в шията или тремор на главата. Постепенно се появява нарушение на позата на главата и рамото, поради клонични или тонични контракции на шийната мускулатура.

В движенията на главата и шията участват 20 чифтни мускула, които позволяват движения на главата в три посоки (флексия – екстензия, ротация и латерално навеждане). Засягат се много от мускулите на шията, в различни комбинации, поради което силата и посоката на движенията е различно изразена. Това обуславя и различните видове цервикална дистония. Най-често (при тортиколис) се засягат m. sternocleidomastoideus от едната страна и задните шийни мускули (m. splenius capitis) от другата, при което главата се извива латерално и накланя встрани към контралатералното рамо, което може да се повдигне и измести напред. Понякога се установява леко изразена дистония и в проксималните мускули на ръката. По-рядко главата може да бъде наведена напред (антероколис), назад (ретроколис) или встрани (латероколис) поради участие на други мускулни групи. Могат да участват много други шийни мускули като trapezius, levator scapulae и scalenus.

Изразеността на дистонията варира от лека до много тежка, когато болният не може да бъде погледнат в очите. Засилва се от стрес, напрежение, при определени пози и при ходене, намаляват при лежане и различни сетивни трикове и изчезва по време на сън.

Особено характерно е наличието на изразена болка, поради участието на големи мускули в дистонията, както и множеството болкови рецептори локализирани в шийните мускули. Болката е по-силно изразена при пациенти с трайно фиксирано отклонение на главата. При дълготрайно заболяване се получават мускулна хипертрофия и контрактури, както и спондилозни промени в шийните прешлени и последващи радикуло-миелопатии, със силно изразена болка, ирадииращa към ръката.

В развитието на заболяването при 30% от пациентите могат да се появят тремор на главата или ръцете, миоклонии, лицеви спазми, графоспазъм, дистонии на рамото, ръката или тялото, както и други форми на дистония.

Заболяването прогресира по-бавно или по-бързо. В развитието си преминава през три етапа. Първият етап на бавна прогресия продължава 5 години, последван от втори петгодишен период на стациониране и трети период на леко подобрение. При 30% от пациентите дистонията може да прерасне в сегментна –обхващаща раменния пояс, ръката или оромандибуларната област. Заболяването е инвалидизиращо за пациентите и нарушава техните ежедневни активности, дори и да е леко изразено.

Диференциалната диагноза се прави с увреждания на шийните прешлени (малформации, сублуксация на атланто-аксиалната става, шиен остеомиелит), мускули (фиброза) и дискове (дисков пролапс), предизвикващи механични затруднения в движението на шията. Често се срещат вродена контрактура на m. sternocleidomastoideus, малформация на Arnold-Chiari и на Klippel-Feil. Лезиите на VIII и XI краниални нерви, туморите в задната черепна ямка, както и лезиите в шийният отдел на гръбначния мозък могат да доведат до промяна на позата на главата и трябва да се имат в предвид в диференциалната диагноза. Необходимо е да се отдиференцира и треморът на шията, който не предизвиква отклонение на главата, а само ритмични осцилации.

Ларингеална (спазмодична, спастична) дисфония

Представлява идиопатично двигателно нарушение на гласните връзки.

Засяга по-често жените.

Клинично началото на заболяването е между 30 и 50 годишна възраст. Започва постепенно, с нарушен контрол на силата и височината на гласа при стрес, които прогресират през следващите години. Не се установяват увреждания или ограничения в движението на гласните връзки извън говора и симптомите се засилват при продължително говорене. Заболяването е свързано с изпълнение на определени действия на ларинкса – нарушен е говора, слабо е нарушено шепненето и пеенето, но не се проявява при смях, плач и кашлица. Както и при другите фокални дистонии, някои сетивни трикове, като притискане на шията или корема с ръка, могат временно да облекчат дистонията. Проявява се с в две форми – аддукторна и абдукторна. Комбинирани форми се срещат рядко.

Аддукторната форма се изразява в преходна и неритмична хипераддукция (затваряне) на гласните връзки в началото и по време на фонацията, особено при изговаряне на гласни звукове. Това довежда до затруднено преминаване на въздуха през гласните връзки и нарушаване на техните вибрации.

Клинично се проявява с по-бавен и с по-голямо усилие говор, намаляване на силата на гласа, прекъсвания на гласа и периодично прегракване. Нарушена е гладкостта на речта, като възможността за пеене е относително запазена.

Абдукторната форма е по-рядка и се характеризира с хиперабдукция (отваряне) на гласните връзки поради контракция на mm. cricoarytenoideus posterior, изразено

предимно при изговаряне на безгласните звукове, което довежда до тяхното забавено изговаряне и промени във височината на тона.

Болните говорят със задъхан, безсилен глас, поради нарушаване на координацията между дишането и говора. Гласът е с намалена сила, някои думи се произнасят шепнешком, с афоничен глас.

Тремор на гласа може да се срещне при около 20% от пациентите с двете форми на заболяването и може да предшества появата на дистонията.

Заболяването прогресира през първите 1-2 години, след което се стабилизира и остава хронично. При 20-30% от пациентите дистонията може да обхване краниалната или цервикалната област.

Диагнозата може да се постави след наблюдение чрез назоларингоскопия на движението на гласните връзки.

Диференциалната диагноза включва структурни увреждания на ларинкса и гласните връзки, миастения, амиотрофична латерална склероза, церебеларна или паркинсонова дисфония, есенциален тремор на гласа.

Дистонии на крайниците

Характеризират се с неволеви преходни или постоянни контракции на мускулите довеждащи до усукване, повтарящи се движения или абнормни пози на крайниците.

Класифицират се според областта която засягат като фокална – засягаща една става на крайника, сегментна – засягаща една става на крайника и прилежаща част от тялото, мултифокална – засягаща множество несъседни части на крайника, хемидистония – засягане на горен и долен крайник и генерализирана – засягаща няколко стави в четирите крайника. Дистониите на крайниците могат да се разделят на фиксирани и свързани с определена мускулна активност.

Фиксираните дистонии най-често са акционни, насложени върху извършващото се волево движение. Могат да засегнат всяка става на горните и долни крайници. По-често засягат дисталните стави на долните крайници – глезенната става с плантарна флексия и инверсия на стъпалото и флексия на пръстите. Ако започват в ранна възраст най-често са начало на генерализирана дистония. При поява след 20 годишна възраст е възможно да се дължат на структурна лезия на централната нервна система, паркинсонов синдром или начало на ранна Паркинсонова болест.

Клинично в началото на заболяването се проявяват предимно при опит за ходене и липсват в покой. Могат да се потиснат при тичане или ходене заднешком. Първоначалната еквиноварусна поза на стъпалото при ходене може да прерасне във фиксирана дистонична поза, която предизвиква плантарна флексия, екстензия в коленната става, екстензия, вътрешна ротация и абдукция в бедрената става. Фиксираните пози са по-характерни за долните крайници.

При засягане на горните крайници се обхващат предимно дисталните отдели, но може да се обхване и раменната става едновременно с шията. Може да се получи флексия на китката, улнарна девиация, супинация, вътрешна ротация, елевация или абдукция на ръката. Често се комбинират с есенциален тремор или с други фокални дистонии – цервикална или блефароспазъм.

Дистониите свързани с определена мускулна активност (професионални дистонии) се характеризират с нарушаване на движенията свързани със специфична двигателна активност. Могат да се проявят при всяка професия, която изисква изпълнение на повтарящи се точни и сложно координирани движения. По-често се засягат горните крайници и флексорните мускулни групи при хора извършващи прецизни и често повтарящи се заучени движения. По-рядко се засягат долните крайници, защото те обикновено не се използват за прецизни и повтарящи се движения. В тази група дистонии се включват графоспазъма, професионалните дистонии, дистониите при музиканти и дистониите при спортисти. Те са фокални и акционни – дистоничната поза се суперпонира върху волевото движение, свързано с изпълнение на определено действие.

Клинично заболяването започва постепенно, с чувство за стягане и дискомфорт в съответния крайник. Оплакванията постепенно се засилват и опитът за изпълнение на специфичното движение започва да предизвиква спазъм на мускулите, който затруднява неговото извършване. Всички останали движения се извършват без да предизвикват мускулен спазъм. В хода на развитие на тези прости крампи (обхващащи едно автоматизирано действие), могат да се появяват затруднения при извършване и на други действия – писане на ръка или на машина, свирене на различни музикални инструменти, закопчаване на копчета, работа с отвертка, отваряне на бутилки, употреба на нож и вилица и други. Болните се опитват да компенсират своята несръчност чрез включване на по-проксималните мускулни групи. Когато са налице мускулни крампи при извършване на няколко действия се говори за дистонични крампи, а при прогресиращо затруднение при извършване на все повече нови действия се говори за

прогресиращи крампи. При някои пациенти с прогресията на заболяването дистонията персистира и когато крайникът е в покой. Могат да се добавят тремор, миоклонии и паркинсонови симптоми в същия крайник.

Графоспазмът е най-често срещаната професионална дистония. Проявява се още при вземане на писалката или след написване на няколко думи, в засилено стискане на писалката. Позата на пръстите и ръката е странна, с хиперфлексия на пръстите (най-често първите три) и хиперфлексия, хиперекстензия, пронация или супинация на китката, повдигане на лакътя и хипераддукция и повдигане на рамото. Това довежда до стягане, тежест и болки в ръката и нарушение на писането. Писането става трудно, неравномерно и с треперене. След написване на няколко думи писането става невъзможно. Може да възникне хиперекстензия на пръстите на ръката, която не позволява да се държи писалката. В опитите си да се справят с проблема пациентите включват проксималните мускулни групи на ръката в писането или започват да пишат с другата ръка. Това довежда до засягане от дистонията на проксималните мускулни групи, както и другият крайник. Някои пациенти успяват да пишат на черна дъска или стабилизират ръката със здравата или пишат с по-тънка писалка. Когато дистонията засяга само писането, тя се нарича “проста”. Ако се наруши и възможността за извършване на други дейности, като закопчаване на копчета, работа с отвертка, бръснене или свирене на музикален инструмент, дистонията се нарича “дистонична”. При 30% от пациентите може да се появи постурален симетричен тремор на ръцете или тремор при писане.

Ходът на заболяването може да бъде стационарен или прогресиращ. Дистонията прогресира от проста към дистонична при 30% от пациентите. При 15-25% от пациентите може да се засегне и другата ръка. Месеци или години след началото на заболяването дистонията може да обхване и съседни области.

В *диференциално-диагностичен аспект* трябва да се има в предвид, че графоспазъма може да бъде начало на идиопатична генерализирана торзионна дистония, Паркинсонова болест или прогресивна супрануклеарна парализа.

Дистонията при писане на машина или компютър се среща по-рядко от графоспазъма и обикновено започват от последните пръсти на ръката.

Другите професионални дистонии включват дистония при шивачи, часовникари, доячи, обущари, художници, точилари, танцьори, търговци и много други професии. При учители може да се появи ларингеална дистония.

Дистонията при музиканти е особено неблагоприятна за професионалната кариера на пациентите. Може да се появи при използване на всеки музикален инструмент, но по-често при пиано и клавишни инструменти. Може да се появи при свирене на китара и други струнни инструменти, тромпет, виолончело и други духови музикални инструменти. Музикантите, които с години репетират прецизни и сложни движения, за да постигнат професионален успех, са особено предразположени към заболяването. Среща се при 1 на всеки 200 музиканти, докато в популацията засяга 1 на всеки 3400 души население. Обикновено дистонията е фокална и непрогресираща. При музиканти използващи при свирене горните крайници започва от последните пръсти на ръката. При пианисти се наблюдава флексия предимно на IV и V пръст, при китаристи – флексия на III пръст, а при кларнетисти – екстензия на III пръст. При музиканти свиреци на духови инструменти може да се получи дистония на устните и шията.

Дистонията при спортистите засяга различни спортни активности. Тя може да се прояви при игра на голф, тенис, билярд, боулинг, хвърляне на копие и други. По-рядко може да засегне долните крайници при колоездачи. Среща се при 28% от играчите на голф и е по-честа при тези, които са играли повече години.

Диференциалната диагноза включва тендовагинити, синдром на карпалния канал, нарушението на почерка при пациенти с Паркинсонова болест и тремор с друга етиология.

Аксиални дистонии

Обхващат аксиалните мускули на тялото и водят до абнормни пози, по рядко – до абнормни движения. Включват сколиозата и камптокормията.

Първичната сколиоза възниква в юношеската възраст в 80% от случаите и може да бъде наследствена. Не се проявява с дистонии в други анатомични области, но може да бъде само първа проява на първичната торзионна дистония.

Дистоничната камптокормия е постурална дистония, която прогресивно навежда тялото напред и се проявява или засилва при изправен стоеж и ходене. Понякога дистонията е по-бърза и се обозначава с термина “дистония на кълвача”. С термина синдром на Pisa се обозначава прогресивното латерално навеждане на тялото при изправяне и ходене.

Сетивните трикове, които подобряват временно аксиалните дистонии включват подпиране на тялото към стена, притискане на шията или на бедрата.

Лечение на изолираните (първичните) дистонии

1. Генерализирани дистонии. За лечение на генерализирана дистония се използва фармакотерапия. Ботулиновият токсин има малка роля в лечението на генерализираната дистония. Изолирани части обхванати от дистонията, като доминантната ръка, могат да се третират с ботулинов токсин с оглед намаляване на инвалидизацията.

Лечението започва **с леводопа**, с оглед да се провери дали болният не от групата на леводопа повлияваща се дистония. Дозата се повишава постепенно поне до 4 пъти дневно по 250 mg. Освен това страничните ефекти (двигателни флуктуации и дискинезии) са най-малки и се явяват рядко и късно.

Приема се, че леводопата не е ефективна, ако след 3 месечно лечение няма клинично повлияване.

Лечението **на дистонията, повлияваща се от леводопа** *се провежда с* леводопа. *Обикновено се постига отличен дългосрочен контрол на симптомите и то с ниски дози (200-400 mg леводопа дневно). Леводопа трябва да се въвежда постепенно.*

Допаминовите агонисти също дават ефект при леводопа повлияващата се дистония.

Ако леводопа не е ефективна, пациентът трябва да започне лечение с trihexyphenidyl.

Антихолинергичните лекарствени продукти (trihexyphenidyl 12 mg дневно) са лекарствен продукт на втори избор, след леводопа. Във високи дози са ефективни при 20-40% от предимно по-младите пациенти. Дозите се повишават бавно от 2 mg дневно до максимално поносимите от пациента. Понякога е необходима дневна доза от 60-100 mg за постигане на ефект. Страничните ефекти са множество (халюцинации, паметови нарушения) и действието на лекарствените продукти се изчерпва след около 1 година.

Антидопаминергичните лекарствени продукти – блокери на допаминовите рецептори (haloperidol) и изчерпващи допаминовите депа лекарствени продукти (tetrabenazine, reserpine) повлияват добре някои болни. Най-често използваните антидопаминергични лекарствени продукти са фенотиазините, clozapine, haloperidol, risperidone и tetrabenazine. Използването на тази група лекарствени продукти не се препоръчва поради множеството странични ефекти, включително и късни дискинезии.

*Tetrabenazine*100-200 mg дневно е ефективен при пациенти с късна дистония и има предимството, че не предизвиква късна дискинезия, но може да предизвика преходни остри дистонични реакции.

Baclofen е $GABA_B$-рецепторен агонист има добър ефект при 20% от пациентите, особено при болни със сегментна краниална дистония. Baclofen в дневна доза 75 до 100 mg се прилага при липса на ефект от антихолинергичните лекарствени продукти или при непоносимост към тях.

Бензодиазепините (clonazepam), carbamazepine и фенотиазиновите препарати понякога могат да дадат резултат, особено при лицевия хемиспазъм, блефароспазъма и синдрома на Meige.

Комбинираното лечение включва тройни комбинации от лекарствен продукт изчерпващ допаминовите депа, допаминов рецепторен блокер и антихолинергичен лекарствен продукт или антихолинергични лекарствени продукти и бензодиазепини.

Status dystonicus се лекува с бензодиазепини, антихолинергични средства, ботулинов токсин и дихателна реанимация. При някои пациенти спешната палидотомия или дълбока мозъчна стимулация са успешен метод на лечение. Повечето пациенти се възстановяват спонтанно само с поддържащо лечение.

Дълбоката мозъчна стимулация (DBS)на nucleus medialis на globus pallidus internus (GPi) може да има отличен и продължителен ефект при пациентите с първична дистония. Методът отдавна е заменил деструктивните неврохирургични операция, като палидо- и таламотомия.

Репетитивната транскраниална магнитна стимулация (rTMS) на моторните корови зони се налага все по-широко като терапевтичен метод при повечето форми на генерализирана дистония, където терапевтичните възможности често са неефективни.

2. Фокалната и сегментната дистония се лекуват с локално инжектиране на ботулинов токсин тип А в засегнатите мускули. Прилага се abobotulinumtoxinA (Dysport – clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) в шишенца от 300 U, onabotulinumtoxinA (Botox) в шишенца от 50 и 100 U или incobotulinumtoxinA (Xeomin)в шишенца от 100 U. Препоръчителните дози невротоксин са различни за различните симптоми и зависят от конкретно засегнатите мускули. Средно се прилагат до 600 U Dysport или до 200 U Botox или Xeomin за една сесия. В клиничната практика най-често се използва приблизителното съотношение 2,5:1:1.

Регистрираният в Китай ботулинов токсин съдържа говежди желатинов протеин, който има потенциала да тригерира имунни отговори и алергични реакции. Не бива да се подценява и риска от трансмисия на спонгиформена енцефалопатия (болестта “луда крава”).

Най-честите бързо преходни странични ефекти са локална мускулна слабост при поставяне на по-висока доза или слабост на съседни мускули, поради дифузия на токсина.Потенциалните дългосрочни ефекти вследствие на честото прилагане на токсина включват образуване на неутрализиращи серумни антитела към ботулиновия токсин и клинична резистентност към последващо прилагане. Прилагането в тези случаи на ботулинов токсин тип B (rimabotulinumtoxinB) има клиничен ефект. За избягване на тези странични ефекти трябва да се използват минималните ефективни количества от токсина, не по-често от всеки 4 месеца.

Лечение на дистониите

Тежест на дистонията	**Локализация на дистонията**	**Основно лечение**	**Допълнително лечение**	**Коментари**
Лека	Фокална	АТ/ без	-	АТ или лечението се отлага
	Разпространена	АТ/ без	-	
Умерено тежка	Фокална	БТ	РТ (по избор)	При антероколис и алтернираща тортиколис - DBS
	Разпространена	БТ	РТ (по избор)	
Тежка	Фокална	БТ	РТ АДС (по избор) АТ (по избор)	При незадоволителен ефект от БТ - DBS
	Разпространена	БТ	РТ АДС (по избор) АТ (по избор)	БТ в началото или директно DBS
		DBS	РТ БТ (по избор) АДС (по избор) АТ (по избор)	

АТ - адювантна терапия, АДС - антидистонни средства, БТ - ботулинов токсин, DBS - дълбока мозъчна стимулация, РТ - рехабилитационна терапия

Лечението с ботулинов токсин се провежда амбулаторно от обучен за целта невролог.

Критерии за лечение на фокални дистонии с abobotulinumtoxinA (Dysport – clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex),onabotulinumtoxinA (Botox) или incobotulinumtoxinA (Xeomin)

I. Включващи:

- Диагноза фокална дистония поставена в Университетска болница
- Инжектира се от невролог обучен в поставянето на ботулинов токсин.
- Инжектира се веднъж на 4 месеца, в минимално необходими дози (abobotulinumtoxinA 300-600 U или onabotulinumtoxinA и incobotulinumtoxinA 100-200 U).
- На всеки 4 месеца преди всяко инжектиране се провежда контролен неврологичен преглед в Университетска болница с оглед установяване на промяна в патерна на дистонията.
- Контролен преглед се извършва и 1 месец след всяко инжектиране от невролога поставил лекарствения продукт, за установяване на терапевтичния ефект и необходимостта от корекция на дозата на ботулиновия токсин.

II. Изключващи:

- Бременност
- Тежко соматично заболяване

III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

- Забременяване на пациентка
- Сериозни странични реакции от лечението
- Системно неспазване на лечебната схема от болния
- Липса на клинична ефективност от лечението

6.1.2.3. Хорея

"Хорея" произлиза от гръцката дума *horos* – танц.

Представлява неволево, непрекъснато, бързо, разхвърляно, неритмичнои безцелно движение, което се мести от една част на тялото към друга. Хората с хорея изглеждат неспокойни и нервни.

Хореята е генерализирана, локализирана само в една област (напр. в лицето) или засяга половината на тялото (hemichorea). Хемихорея и хемибализъм могат да се получат при всяко прекъсване на стрио-палидо-субталамо-палидарните връзки поради лезия на контралатералното субталамично ядро, putamen, външен pallidum, thalamus

или corona radiata. Намаляването на потискащата еферентация към латералния pallidum и субталамичното ядро предизвиква освобождаване на външния сегмент на globus pallidus от потискащото въздействие на стриатума с последващо ексцесивно потискане на активността на субталамичното ядро, намалена активация на вътрешния сегмент на globus pallidus и намалена инхибиция на thalamus. В резултат на това се получава повишена корова възбуда и хореични хиперкинези.

Клинично тежестта на хореята варира от невъзможност за спокойно стоене и неловки движения, които имитират нервност, до бурни движения на крайниците и аксиалните мускули, които пречат на волевата активност. Движенията прескачат в различни части на тялото, раменете, коремните мускули, пръстите на ръцете и краката, главата, устните и челото, без тенденция за повторяемост в едни и същи мускулни групи. Често се наблюдава и феномен известен като паракинезия – включване на неволевите хореични движения във видимо целенасочени движения и жестове. Сами по себе си хореичните движения не са особено инвалидизиращи за пациентите и те могат да изпълняват добре всички свои ежедневни активности. По-често те се инвалидизират от придружаващите симптоми: брадикинезия, ригидност, дистония и постурална нестабилност.

Често мускулният тонус на крайниците е намален (хипотония), а сухожилните рефлекси са “скачащи”. Това се дължи на мускулната контракция, която възниква веднага след рефлексният отговор, поради разтягането на мускула.

Диференциалната диагноза с тиковете, миоклонията и дистонията е на базата на основният белег на хореята – прехвърлянето на мускулната активност към различни мускулни групи, който я отличава от тях. Тиковете могат да се потиснат за дълго време, а миоклоничните движения са много бързи и не се разпространяват като вълна по засегнатата част, както хореята.

Хореоатетозата се използва като алтернативно понятие на хореята. Атетозните движения са дистални бавни и гърчоподобни. Редно е те да се определят като дистонни, а не като хореични. Напоследък се препоръчва това понятие да се избягва, тъй като бавните гърчоподобни движения могат да се наблюдават в рамките на дистонията и напълно се различават от хореята.

Бализмът представлява тежко изразена проксимална хорея, при която пациентът има много силно изразени разхвърляни движения. Ако тези движения обхванат само един крайник, това се нарича монобализъм, ако се засегне само едната част на тялото, явлението се нарича хемибализъм. Етиологичната причината за

хемибализъм обикновено е съдова. Открива се лезия в или много близо до контралатералното субталамично ядро.

Неврологът трябва да установи:

- Данни за предшестващ прием на лекарствени продукти, травми или заболявания
- Разпространението и локализацията на симптома
- Наличието на други двигателни нарушения
- Наличието на други неврологични симптоми освен двигателни нарушения
- Да проведе невроизобразяващи изследвания

След установяване на симптома е необходимо да насочи пациента към център за двигателни нарушения, без използване на други диагностични методи.

Неврологът в център за двигателни нарушения трябва да постави етиологичната диагноза използвайки:

- генетично изследване
- невропсихологични изследвания

6.1.2.2.1. Хорея на Huntington

Болестта е описана за първи път от George Huntington и носи неговото име.

Характеризира се с прогресиращи поведенчески нарушения, деменция, както и двигателни нарушения, обикновено хорея.

Болестността е 4 до 8 болни на 100 000 човека население. В някои популации в Шотландия и във Венецуела има по-висока болестност. Болестността е по-ниска сред японците, финландците и афроамериканците. Половете са засегнати в еднаква степен.

Етиологията е свързана с мутация на ген IT15, локализиран в късото рамо на 4 хромозома. Генът кодира протеин съставен от повече от 3140 аминокиселини, наречен хънтингтин, чиято функция не е известна. Унаследява се автозомно-доминантно.

Патогенезата е дегенеративна, свързана с преждевременна смърт на неврони в базалните ганглии вследствие на агрегация на мутантния хънтингтин протеин в цитоплазмата и ядрата на невроните. В ранните стадии на заболяването загиват предимно средните островърхи еферентни стриарни неврони (съдържащи ГАМК и енкефалин), свързани с проекции към външния сегмент на globus pallidus. Тази преференциална загуба на неврони води до нарушаване на баланса между директния и

индиректния екстрапирамиден път и появата на хорея. По късно се засягат стриарните еферанти към медиалния pallidum, което води до възникване на ригидност и дистония.

Патоанатомично се намират широко разпространени мозъчни лезии – фронтална и париетална корова атрофия, атрофия на nucleus caudatus, putamen и външния палидарен сегмент.

Клинично възрастта на поява варира, като най-често заболяването се проявява в четвъртата декада. Ранното начало на болестта е рядко и може да се прояви повече с паркинсонизъм, отколкото с хорея (вариант на Westphal).

Заболяването е фенотипно хетерогенно може да започне с психични и поведенчески нарушения, неврологични симптоми или и двете.

Първоначалните психични и поведенчески симптоми се изявяват като липса на задръжки, с неприлично и неадекватно поведение в обществото, дезорганизация, апатия, депресия или параноя. Когнитивните функции обикновено са съхранени. По-късно се нарушават концентрацията и вниманието, както и възможностите за усвояване на нова информация. Започва упадък на интелекта, пациентите стават по-малко комуникативни и се отдръпват социално. Постепенно се развива деменция, която се характеризира като субкорова, поради преобладаването на брадифрения и на нарушения на вниманието при липса на коров дефицит, афазия, агнозия и апраксия. Екзекутивните функции – възможността за планиране и извършване на комплексни задачи са селективно увредени, поради увреда на фронтостриалните кръгове.

Първоначалните неврологични симптоми и белези са хорея с или без тикове, нарушение в походката и дискоординационни нарушения. Хореята и тиковете често засягат лицето, водещо до типичната бърза промяна на лицевата експресия при пациентите („гримасничене”). Винаги има затруднение при задържане на една поза, например изплезване на езика за по-дълго време. Походката е странна и по-увредена, отколкото може да се свърже със степента на хореята. Може да има хипотония, която по-късно се заменя с повишен мускулен тонус и засягане на горния двигателен неврон. С прогресията на заболяването, хореята се заменя с по-изразени дистонии и паркинсонов синдром.

Супрануклеарната пареза на очедвигателните нерви е една от най-ранните прояви. Нарушенията на очните движения включват забавени хипометрични сакади, невъзможно задържане и „разсейване” на погледа и затруднение при инициацията на сакадите. Пациентите мигат или използват „махането” на главата, за да преместят погледа си от една точка на друга.

Нарушенията на съня са чести, изразени в дневна хиперсомнолентност, нощна инсомния, трудно заспиване, често събуждане и намален бавно-вълнов сън.

Диференциална диагноза се провежда с хънтингтоноподобните синдроми. Това са редки наследствен и заболявания, които имат подобна на болестта на Huntington клинична картина.

- HDL-1 – прионно заболяване с доминантно унаследяване, дължащо се на 192 basepair инсерция в кодиращия регион на гена на прионовия протеин.
- HDL-2 –автозомно-доминантно заболяване с подобна клинична характеристика, като болестта на Huntington, дължащо се на мутации в juctophillin-3 гена. Описано е само при афроамериканци.
- HDL-3 – автозомно-рецесивно заболяване, свързано с хромозома 4p15.3. Пациентите са деца с хънтингтоноподобен фенотип. Генът, причина за заболяването все още не е известен.
- HDL-4 е същото заболяване, като спиноцеребеларната атаксия тип 17 (SCA17),с автозомно-доминантно унаследяване и вариабилна презентация. Дължи се на удължени CAG повтори в TBP гена в 6 хромозома.

Необходимо е да се отдиференцират и други автозомно-доминантни хореични синдроми, като доброкачествената наследствена хорея и денторубропалидолуйзиева атрофия (DRPLA), други хореични синдроми с недоминантно унаследяване, като болест на Wilson, невроакантоцитоза и митохондриални заболявания, както и редица заболявания, протичащи с хореични симптоми. Глутеновата ентеропатия (целиакия)също може да протече с хорея и когнитивен упадък. Трябва да се имат в предвид и имунно, метаболитно, съдово, медикаментозно, инфекциозно и интоксикационно обусловени хореични синдроми.

Диагнозата се поставя чрез генетично изследване. Наличието на гена huntingtin (с много повтори на CAG) не означава, че симптомите на пациента са причинени от болестта на Huntington, тъй като генът се открива през целия живот. Изследването на гена изисква вземане на кръв, но може да се използва и друга тъкан, като кожа, амниоцити (или клетки от хорионните вили) или аутопсионен материал.

Образните изследвания показват атрофия на nucleus caudatus и putamen. Измерването на бикаудалния диаметър (най-късото линейно разстояние между главите на двата nucl. caudatus) е лесен и реален маркер на заболяването.

Форми на болестта на Huntington с ранно начало

Появата на заболяването преди 20 годишна възраст се класифицира като *ювенилна болест на* Huntington, а тази с начало преди 10 годишна възраст, като *болест на* Huntington *в детска възраст*. Колкото по-рано възникне заболяването, толкова по-кратка е преживяемостта. Обикновено е по-малка от 15 години.

Най-често ювенилната форма се предава по бащина линия, поради нестабилността на дължината на CAG повторите по време на сперматогенезата, която се повишава, ако бащата има много повтори.

Клиничната характеристика на ювенилната форма се различава от тази при възрастните пациенти. Хореята, като клинична изява, е представена в много по-лека степен, като може да липсва изобщо.

Първоначалните симптоми включват нарушение във вниманието, поведението, несправяне с училището, дистония, брадикинезия и понякога тремор. Речеви и езикови проблеми могат да възникнат още в началото на заболяването и да насочат към диагнозата. Когнитивните нарушения прогресират. По-късно възникват депресия, тревожност, обсесивност, дефицит на вниманието с хиперактивност (ADHD – attention deficit hyperactivity disorder), апатия, импулсивност и раздразнителност. С времето настъпва загуба на тегло, лоша хигиена и в късните фази на заболяването - аспирационна пневмония.

Епилептичните пристъпи, които се срещат много рядко при възрастните пациенти, могат да се появят при ювенилната форма (30% от юношите с хорея на Huntington), както и психотични симптоми.

Много често в клиничната картина доминират малкомозъчни симптоми, ригидност, брадикинезия, дистонии с извиване, накланяне, извъртане на врата (torticollis), опистотонус, както и извиване на стъпалата. Дистониите са симптоми на заболяването или са резултат от невролептичното лечение. Ригидността и спастичността често се появяват още в началото на заболяването при децата. Тези симптоми могат да затруднят походката, да причинят падания, да обособят нуждата от използване на инвалиден стол.

Диагностичните критерии при начало в детска възраст (≤10 години) изискват фамилна анамнеза за болест на Huntington (обикновено бащата) и 2 или повече от следните:

- Понижаване на успеха в училище

- Епилептични пристъпи
- Оро-двигателна дисфункция
- Ригидност
- Нарушение на походката

Ходът на заболяването в млада възраст е бърз и прогресивен. Описани са три фази на болестта при деца. Начална фаза на поведенческо нарушение, проблеми в ученето, нарушение в походката и лека хорея. По-бурна фаза с белези на ментална ретардация, ригидност, нарушения в речта и епилептични пристъпи. Терминална фаза, в която пациентите са приковани към легло, с мускулна хипотония и чести епилептични пристъпи.

Изследвания. *При генетичния анализ, >60 повтора на CAG предполага ювенилна болест на Huntington.*

МРТ находката се изразява в промени на обема на стриатумите и други мозъчни области, като таламус, хипоталамус, хипокампус, amygdala, малкия мозък, фронтална и инсуларна кора, както и атрофични изменения на nucleus caudatus и putamen.

PET е по-чувствителна и специфична методика за ювенилната форма, като може да отчете хипометаболизъм в n. caudatus и putamen, както и задните таламични ядра.

Електроенцефалографията (ЕЕГ) при ювенилната форма показва пароксизмални явления.

Лечение на хореята на Huntington

Лечението е симптоматично, защото бавно прогресиращата дегенерация на базалните ганглии не може да бъде спряна.

Допаминовите антагонисти (*haloperidol* 2 до 10 mg дневно) и лекарствените продукти изчерпващи допаминовите депа (*reserpine, tetrabenazine*) могат да потиснат за известно време хореята, но засилват ригидността, брадикинезията и депресията. Когато хореичните хиперкинези инвалидизират пациента, трябва да се започне лечение с минимални ефективни дози на невролептици. С времето изразеността на хореята намалява, което налага редуциране на дозите.

Tetrabenazine 100-200 mg дневно е лекарствен продукт на първи избор, защото не предизвиква късни дискинезии. Започва са с доза 12,5 mg два пъти дневно и дозата бавно се титрира с повишаване от 25 mg седмично. Основните странични ефекти са сънливост, обща слабост, депресия, Паркинсонови симптоми и остра акатизия, които се повлияват от намаляване на дозата.

Селективният D_4 рецепторен антагонист clozapine *(50-200 mg дн.)* е също ефективен при хореични хиперкинези.

Фармакологичното повлияване на хореичния синдром не повлиява двигателния акт. Брадикинезията и ригидността се повлияват от леводопа или допаминови агонисти, но това може да доведе до засилване на хореята и дистонията, както и до провокиране на психоза и халюцинации. Дистонията не може да се повлияе с лекарствени продукти.

По отношение на раздразнителността и импулсивността, комбинацията от *haloperidol u lithium carbonate* има по-добър ефект от монотерапията. *Risperidone* подобрява абнормните неволеви движения и психотичните прояви.

Olanzapine е алтернатива предимно за контрол на психичните прояви.

Лечението на епилептичните пристъпи зависи от тяхната характеристика. При ювенилно начало на заболяването, миоклонична епилепсия или генерализирани пристъпи се започва лечение с divalproex sodium.

6.1.2.2.2 Бенигнена наследствена хорея

Етиология. Заболяването е с автозомно-доминантен тип на унаследяване. Свързано е с хромозома 14q и няма удължаване на тринуклеотидното повторение.

Клинично хореичния синдром започва в детството или юношеството, не прогресира и постепенно намалява в по-късна възраст. Добавя се и лека деменция. Хореята обхваща симетрично и дистално крайниците. Рядко се добавят атаксия, дизартрия, пирамидни белези и постурален или акционен тремор. Трудно се отграничава от хореята на Huntington, освен по липсата на прогресия.

При КТ изследване не се намира атрофия на кортекса и nucleus caudatus за разлика от хореята на Huntington. Диагнозата се поставя чрез генетично изследване.

6.1.2.2.3. Сенилна хорея

Предполага се, че е вариант на хореята на Huntington.

Клинично се развива постепенно след 60 годишна възраст. Хореята е генерализирана и обхваща крайниците, без да се придружава от когнитивни нарушения.

Диагнозата се поставя въз основа на липсата на фамилност и на друга причина за хореята.

6.1.2.2.4. Болест на Wilson

Етиология. Унаследява се по автозомно-рецесивен път, болестността е средно 3 на 100 000 население. Причинява се от дефект в ген Wc1 в хромозома 13, който кодира Р-тип аденозин трифосфатазата (ATP7B), транспортираща медта предимно в черния дроб и бъбреците.

Патогенезата е свързана с интоксикация с мед, вследствие на нарушен транспорт и елиминиране на този микроелемент. Церулоплазминът е алфа глобулин, който свързва и транспортира шест медни молекули. Церулоплазминът в типичните случаи е намален, но при 5-15% от пациентите е нормален. Най-вероятният етиопатогенетичен механизъм на заболяването е свързан с елиминирането на медта. Сега се приема, че основната причина за отлагане на медта е нарушеното елиминиране през гастроинтестиналния тракт и особено през жлъчката. При нарушена билиарна екскреция на мед, тя започва бавно но стабилно да се натрупва, отначало в черния дроб, а по-късно когато неговият капацитет се изчерпи, несвързаната мед започва да се натрупва в други органи и тъкани. Нараства компенсаторно екскрецията на мед през урината, но това не може да компенсира дефекта в билиарната екскреция.

Клиничното протичане на заболяването е разнообразно с ангажиране на множество органи и системи. *Чернодробните прояви* са най-честия първи клиничен симптом, появяващ се между 11 и 45 (най-често около 15) годишна възраст. Те могат да се проявят като асимптомно увеличение на черния дроб и слезката, с увеличени стойности на чернодробните проби. Острия преходен хепатит е втората най-честа чернодробна проява, а хроничният активен хепатит се проявява при 10-30% от пациентите. Острият фулминантен хепатит с бързо прогресираща чернодробна увреда и висока смъртност е друга форма на чернодробна увреда. Най-честата чернодробна проява е прогресиращата цироза.

Неврологичните симптоми се развиват при пациенти с нелекувани или неразпознати чернодробни прояви. При 50% от пациентите неврологичните симптоми са първите, които правят впечатление. Те се появяват в по-късна възраст от чернодробните – между 19 и 50 годишна възраст. Симптомите се разделят на три категории: *псевдопаркинсонови, псевдосклеротични и дискинетични*. Треморът е най-честият симптом, който се проявява при 50% от пациентите. Той е асиметричен, в покой, постурален или кинетичен, проксимален или дистален, фин или едър, наподобяващ “биене на криле на птица”, както и да е налице титубация. Дизартрия се наблюдава често, вследствие на дистония на езика, лицето и фаринкса или

малкомозъчна, с типична експлозивна реч. Речта може да бъде нарушена много тежко, да изтича слюнка от устата, да се наблюдава “risus sardonicus”. Понякога се наблюдава “шепнеща дисфония”, с особен смях генериран при инспирация. Малкомозъчни нарушения със скандирана реч, координационни нарушения и интенционен тремор се установяват при 25% от пациентите. Дистонията може да засегне крайниците и тялото. Хорея се наблюдава рядко, а тикове и миоклонии са необичайни прояви. Нарушенията на походката са типични и могат да бъдат екстрапирамидни (паркинсонова походка) или малкомозъчни (атаксична походка) или комбинация от двете. Епилептичните припадъци се проявяват при 6% от пациентите, особено в по-млада възраст. Псевдобулбарна емоционална лабилност, мускулни крампи, приапизъм и главоболие също се установяват при част от пациентите.

Психичните прояви се установяват при 20 до 50% от пациентите и в някои случаи могат да бъдат първи клиничен симптом. Почти всички пациенти имат психична симптоматика в някакъв момент в хода на заболяването, особено, ако са налице и неврологични симптоми. Психичните симптоми могат да бъдат класифицирани в 5 категории: поведенчески и личностови нарушения, афективни нарушения, когнитивни нарушения, психоза и други психични нарушения. Личностовите и поведенчески промени включват емоционална лабилност, импулсивност, агресивност, себеувреждащо поведение и други. Депресия се установява при 20-30% от пациентите, по-рядко се наблюдава мания. Деменция може да се установи в напредналите стадии на заболяването, но не е типична. Когнитивните нарушения се дължат на субклинична чернодробна енцефалопатия. Психозата не е типична, когато е налице се проявява с параноидно мислене, делюзионни мисли, халюцинации и кататония. Другите психични симптоми включват тревожност и намалени сексуални задръжки.

Пръстените на Kayser-Fleischer се формират от медни отлагания в мембраната на Descemet. Цветът им варира от златист до кафяв и зелен. Обикновено са двустранни, рядко едностранни и винаги са налице при наличие на неврологични симптоми, но може още да не са се развили при пациенти само с чернодробни симптоми.

Симптоми от страна на *кръвотворната система, бъбреците, кожата и ендокринната система.* Хемолитичната анемия може да бъде първи симптом при 10-15% от пациентите. Бъбреците могат да бъдат засегнати от медта в урината, която предизвиква тубуларна дисфункция с хиперкалциурия и хиперфосфатурия и

последваща нефрокалциноза. Кожните промени се изразяват в хиперпигментация на краката, синкаво оцветяване на ноктите и acanthosis nigricans.

Диагнозата се поставя при млади хора с необясними неврологични симптоми, особено екстрапирамидни и малкомозъчни. Необходими са комбинации от изследвания, които включват определяне на медното съдържание в черния дроб, на серумния церулоплазмин, 24 часово съдържание на мед в урината и очно изследване.

Най-чувствителния и точен тест, който трябва да се провежда при всеки пациент е изследването на *медното съдържание в черния дроб чрез биопсия*. Повишаването на медта в черния дроб е около 5-10 пъти над нормата, но то не е патогномонично за болестта на Wilson, защото се среща и при обструктивни заболявания на черния дроб.

Очното изследване за търсене на *пръстените на Kayser-Fleischer* е важно, въпреки че не е абсолютно специфично. Липсата на пръстените при наличие на неврологични и психични симптоми на практика отхвърля диагнозата.

Изследването на *серумния церулоплазмин* е лесен, но не достатъчно точен тест, защото при 5-15% от пациентите е в границите на нормата. От друга страна, той може да бъде занижен при много състояния и повишен при бременност, инфекции и възпаления, при лечение с естрогени. Поради тези причини при някои пациенти с придружаващи заболявания церулоплазминът може временно да се нормализира и не бива да се разчита само на неговото изследване за поставяне на диагнозата. Стойности на серумния церулоплазмин над 40 mg/dl изключват заболяването.

Определянето на *медта в урината за 24 часа* е лесно приложим и полезен скринингов метод. Екскрецията на мед с урината силно нараства, въпреки че това не довежда до негативен баланс на медта. Нивото на медта в урината при пациенти със симптоми на болестта на Wilson надминава 100 μg/дневно.

Определянето на общото ниво на медта в серума е с ниска диагностична стойност. Нивото на медта е намалено, поради намаления церулоплазмин. Определянето на свободната мед в серума, която не е свързана с церулоплазмин, директно измерва токсичната мед в серума. *Свободната мед* е повишена и нейното изследване има диагностична стойност.

Чувствителен тест за ранна диагностика, особено при нормални стойности на церулоплазмин е изследването на включването на радиоактивната мед ^{64}Cu в церулоплазмина. След пероралното приемане на ^{64}Cu при пациенти с болест на Wilson на 48 час не се наблюдава нормалното нарастване на серумната радиоактивна мед.

Изследването на *нивото на медта в ликвора е най-точният метод за изследване на нивото на медта в мозъка*, но не се изследва рутинно в клиничната практика.

Промените които се установяват чрез невроизобразяващите методи не са типични. Чрез *МРТ* могат да се установят промени в базалните ганглии, ствола и таламуса при всички пациенти с неврологични симптоми. Те се изразяват във високоинтензни сигнали на T_2, а в някои случаи се установява нискоинтензна, обградена от високоинтензна област. Високоинтензните области могат да бъдат причинени и от плаки да демиелинизация или от оток, докато нискоинтензните области могат да се дължат на отлагане не само на мед, но и на желязо.

В клиничната практика, при пациенти с чернодробни симптоми за доказване на диагнозата е необходимо да се направи чернодробна биопсия. При пациенти с неврологични симптоми чернодробната биопсия не е необходима, защото пръстените на Kayser-Fleischer вече са формирани, нивото на церулоплазмина е намалено и нивото на екскретираната в урината мед е повишено. Ако нивото на церулоплазмина не е намалено, се налага чернодробна биопсия. Ако поради някаква причина тя не може да се направи, може да се изследва включването на радиоактивната мед.

Лечението цели да възстанови и поддържа медния баланс в тъканите. Потискането на медната абсорбция може да се постигне по няколко начина. При пациенти в предсимптоматична фаза се предпочита лечение с *цинк*, при поява на чернодробни или неврологични симптоми се прилагат *хелиращи агенти* в комбинация с *цинк,* а при поява на чернодробна недостатъчност *трансплантацията* е единствената терапевтична възможност. *Цинкът* в дневна доза три пъти по 50 mg, приложен като ацетат или сулфатна сол, ограничава гастроинтестиналната абсорбция на медта. Даването на цинк на гладно индуцира формирането на металотионеин в интестиналните клетки. Повишеното количество металотионеин свързва не само цинка, но и медта в храната, след което ги натрупва в интестиналните мукозни клетки и екскретира с фекалиите. Крайният резултат е слаб негативен меден баланс след 1-2 седмици. При пациенти с изявени симптоми на заболяването, особено неврологични, лечението не е достатъчно ефективно и трябва да се прилага само като поддържаща терапия.

Амониевият тетратиомолибдат намалява медната абсорбция, като ограничава нейната гастроинтестинална абсорбция или чрез формиране на комплекси с ендогенно екскретираната мед и албумина. Получава се незабавно и ефективно намаляване на нивото на свободната мед в серума. Прилага се на 6 дневни приема: 3 пъти дневно по

време на храна (общо 20 mg) и 3 пъти дневно на гладно (общо 20-60 mg). След 2 месеца пациента може да продължи поддържаща терапия с друг лекарствен продукт.

Повишаването на медната хелация и елиминиране чрез урината може да се постигне с *D-penicillamine,* който е метаболитен продукт на пеницилина. Прилага се на гладно в доза 1-2 g дневно. Със започване на лечението неврологичните симптоми се засилват при около 50% от пациентите. След 2-3 месеца започва постепенно подобряване на симптомите, което може да продължи 1-2 години. Треморът и малкомозъчните симптоми се повлияват по-добре от дистонията, а дизартрията и фиксираната усмивка може въобще да не се повлияят. Пръстените на Kayser-Fleischer постепенно намаляват, психичните симптоми и промените в МРТ се повлияват в по-малка степен.

6.1.2.2.5. Хорея при системни заболявания

Lupus erythematosus протича с хорея при 2% от пациентите. По-често е при жени и при по-ранно начало на заболяването. Хореята може да предшества проявите на лупуса. Хореичните хиперкинези са едностранни или генерализирани и продължават от няколко дни до години. В някои случаи има рецидиви.

Първичният антифосфолипиден синдром може да предизвика хорея. Вероятно патогенезата е автоимунна, а не от съдова.

Хипертироидизма предизвиква хорея при 2% от пациентите. Хиперкинезите са едностранни или двустранни, персистиращи или пароксизмални. Това налага изследване на функцията на щитовидната жлеза при пациенти с неясна хорея. След нормализиране на хормоналния статус хореята изчезва.

М**етаболитни нарушения** като хипер или хипогликемия, хипо или хипернатриемия, хипокалциемия, хипомагнезиемия, хипо или хипер паратиреоидизъм и хиперосмоларна некетонна хипергликемия могат да предизвикат хорея.

Polycythemia vera при 1% от пациентите, по-често при жени, дебютира с хорея. Началото на заболяването е около 50 годишна възраст, хореята е двустранна и симетрична. Вероятно се дължи на намаления кръвен ток с последваща исхемия. Повлиява се от намаляване на хипервискозитета и антидопаминергични лекарствени продукти.

Множествената склероза може да предизвика пароксизмални дизкинезии, двустранна или хемихорея и хемибализъм.

Паранеопластичният синдром може да протече с хорея, атетоза, бализъм и дистония.

Токсоплазмозата при пациенти със СПИН може да протече с хорея.

Множество други заболявания могат да предизвикат хорея.

Ревматизъм

Хорея на Sydenham (chorea minor)

Среща се във възрастта между 5 и 15 години, като момичетата боледуват двойно по-често. Лечението на ревматизма с антибиотична терапия намали много броя на пациентите.

Патогенезата е автоимунна, вследствие на стрептококовата инфекция и появата на антитела срещу невроните на базалните ганглии.

Клинично започва остро или постепенно, 2 – 4 седмици (рядко до 6 месеца) след започване на ревматичната треска. Освен хорея са налице мускулна слабост, хипотония, дизартрия и поведенчески нарушения. Хореята е двустранна, рядко (20%) едностранна. Поведенческите нарушения се появяват няколко дни или седмици преди хиперкинезите и изчезват заедно с тях. Появява се емоционална лабилност, двигателната активност е повишена, децата са раздразнителни, не могат да се съсредоточат. При 82% от пациентите се появяват обсесивно-компулсивни разстройства. Симптомите се влошават през първите 2-4 седмици и изчезват спонтанно след 3-6 месеца. Рядко остават резидуални симптоми. При 20% от пациентите през следващите 2 години може да има рецидив.

Лечението може да се провежда с ***допаминергични блокери (haloperidol), лекарствени продукти изчерпващи допаминовите депа и валпроати.*** Тъй като хиперкинезите преминават спонтанно не се препоръчва такова лечение.

Chorea gravidarum

Етиопатогенезата е същата, както при хореята на Sydenham.

Клинично се наблюдава по време на бременността, по-често при жени, боледували от хореята на Sydenham и изчезва спонтанно след раждането. При някои жени може да възникне хорея след раждане.

Вторични хореични синдроми

Хемихорея

Етиология. Мозъчната исхемия, инфаркт, кръвоизлив, съдови малформации, тумори и други, които засягат анатомични области свързани със субталамопалидарния път, могат да предизвикат хемихорея или хемибализъм и по рядко генерализирана хорея.

Патогенезата е свързана с прекъсването на ГАМК трансмисията от striatum към globus pallidus externus. Повишава се неговата невронна активност и се потиска субталамичното ядро. Потискането на субталамичното ядро нарушава неговият контрол върху globus pallidus internus, което освобождава от контрол thalamus.

Клинично началото е остро, лицевите мускули не са засегнати. Синдромът изчезва спонтанно след 2-4 седмици, но при някои пациенти персистира по-дълго време.

Изследването с КТ и МРТ може да локализира анатомичната лезия.

Лечението с ***невролептици (haloperidol)*** и лекарствени продукти изчерпващи допаминовите депа има бърз ефект. Предвид напредналата възраст на пациентите опасността от развитие на Паркинсонов синдром или късна дискинезия е голяма, поради което се предпочита прилагане на clozapine. В някои случаи валпроатите могат да бъдат ефективни.

6.1.2.4. Тикове

Представляват внезапни, краткотрайни (около 100 ms), бързи, безцелни, неритмично повтарящи се стереотипни движения или звуци. Предхождат се от усещане за напрежение и необходимост за извършване на движението, което не може да се потисне волево за дълго и изчезва след извършване на движението.

Болестността е най-висока в детската възраст, като достига до 20% от децата в училищна възраст. При повечето деца в тази възраст тиковете са преходни и изчезват спонтанно.

Етиологията на първичните (идиопатични) тикове е свързана с генетично предразположение. Вторичните (симптоматични) тикове са свързани с различни неврологични заболявания, като енцефалит, мозъчен инфаркт, мозъчна травма, въглеокисно отравяне, невроакантоцитоза и множество дегенеративни неврологични заболявания, увреждащи базалните ганглии. Различни лекарствени продукти могат да предизвикат или да засилят тиковете.

Патогенезата е свързана с хиперфункцията на централните допаминергични пътища.

Класифицират се според *произхода* си на първични и вторични, според *засегнатите* мускулни групи на моторни и вокални, а според *сложността* – на прости и комплексни. Моторните тикове се подразделят на бързи (клонични) и дистонични (по-бавни). Простите моторни тикове представляват внезапни, краткотрайни, повтарящи се стереотипни движения на изолирани мускули. Комплексните моторни тикове се състоят от координирани мускулни контракции в различни мускулни групи организирани в известен порядък, което довежда до комплексни серии от движения, които изглеждат целенасочени. Включват копропраксия (неприлични жестове) и ехопраксия (повтаряне на движения извършвани от други хора).

Вокалните тикове представляват звуци, предизвикани от движението на въздух през носа, устата или гърлото. Простите вокални тикове включват различни неартикулирани шумове и звуци като прочистване на гърлото, покашляне, сумтене. Комплексните вокални тикове имат лингвистично значение и се състоят от пълни или накъсани думи като ехолалия (повтаряне на думите на другите), палилалия (повтаряне на собствените думи) и копролалия (неприлични думи).

Първичните (идиопатични) тикове се разделят на преходни и хронични. Преходните тикове продължават повече от 1 месец, но по малко от 1 година и диагнозата се поставя ретроспективно след като изчезнат.

Клинично тиковете имат внезапно начало. Могат да ангажират един мускул или множество мускулни групи. Тежестта на тиковете варира от едва забележими “невротични навици” до тежки и сложни. По същия начин тежестта на вокалните тикове варира от отделни звуци до думи и изречения. Тиковете се характеризират със зависимостта си от ситуацията – засилват се от някои лекарствени продукти (предимно

стимуланти), напрежение, болка, вълнение и умора, а по време на сън могат да изчезнат или да персистират.

Диференциално диагностично тиковете трябва да се отграничат от другите бързи движения като хорея, миоклонии, късни дискинезии, леводопа индуцирани дискинезии, хиперекплексия, психогенните двигателни нарушения, натрапливостите, натрапливите ритуали, стереотипиите при психотични пациенти, акатизията, привични жестове и маниерничене. Тиковете се отграничават от другите хиперкинези по възможността за тяхното волево потискане, непостоянна изразеност във времето и персистирането по време на сън.

6.1.2.4.1. Идиопатични моторни тикове

Етиологията е свързана с наследствено предразположение. Често се срещат при пациенти от семейства в които има болен от синдрома на Tourette.

Засягат три пъти по-често при момчета.

Клинично се появяват за първи път в детската или ранната юношеска, най-често около 7 годишна възраст. Могат да се появят по изключение на 1 годишна или в напреднала, дори 70 годишна възраст. В зрялата възраст (след 21 години) рядко се появяват тикове, освен ако не са вторични. Тиковете се появят като изолиран феномен – остри преходни тикове. Преходни идиопатични тикове се срещат при много деца, но в повечето случаи те изчезват преди навлизането в зряла възраст. Тиковете започнали в детската възраст могат да не изчезнат, а да останат като хронични прости, комплексни или множествени тикове или отново да се появят по-късно. Хроничните тикове се различават от синдромът на Tourette по липсата на едновременна поява на моторни и вокални тикове.

Неврологът трябва да установи:

- Данни за предшестващ прием на лекарствени продукти, травми или заболявания
- Разпространението и локализацията на симптома
- Наличието на други двигателни нарушения
- Наличието на други неврологични симптоми освен двигателни нарушения
- Да проведе невроизобразяващи изследвания

След установяване на симптома е необходимо да насочи пациента към център за двигателни нарушения, без използване на други диагностични методи.

Неврологът в център за двигателни нарушения трябва да постави етиологичната диагноза използвайки клиничните критерии за синдрома на Tourette.

6.1.2.4.2 Синдром на Tourette

През 1885 година George Gilles de la Tourette описва заболяване протичащо с моторни и вокални тикове, при някои пациенти с придружаващи ехофеномени и копролалия.

Засяга до 1,6% от населението. Разпространено е сред всички раси и социално-икономически класи. Копролалията почти не се среща в Япония. Засяга 3 пъти по-често мъжете.

Етиологията все още не е известна. Предполага се, че е наследствено с автозомно-доминантен тип на унаследяване. Пенетрантността е непълна и зависи от пола, клиничната експресия е вариабилна и включва синдромът на Tourette, хроничните тикови разстройства и обсесивно-компулсивните разстройства.

Според някои автори се предизвиква от автоимунен процес след инфекция с група А β-хемолитични стрептококи в детска възраст. Автоимунният механизъм взаимодейства с генетично детерминираната възприемчивост на индивида и предизвиква обсесивно-компулсивни разстройства. Въведен е термина педиатрични автоимунни невропсихиатрични разстройства асоциирани със стрептококова инфекция (PANDAS).

Патоанатомично се намират увреждания на базалните ганглии и някои области на лимбичната система. Намерени са свръхактивност на допаминовите рецептори и нарушения на мезокортикалните допаминови проекции. Предполага се увреждане на стволовото тегментално периакведукталното сиво вещество, както и намаляване на динорфина в стриарните влакна към globus pallidus.

Клинично се проявява между 2 и 15 годишна възраст (средно 7 годишна възраст) и изразеността му се колебае във времето. Протича с тикове и поведенческо нарушение. Представя се с хетерогенна клинична картина с множество повтарящи се през денонощието двигателни и вокални тикове, натрапливости и ритуали, стереотипии, копролалия, копромимия, ехо-феномени (повтаряне на собствените думи и думите и движенията на другите), докосване на други хора, себеувреждащо поведение и невъзможност за запаметяване.

Тиковете се появяват първоначално в горната част на тялото, най-често като лицеви тикове. Не изчезват по време на сън. По-рядко заболяването започва с вокални

тикове. Копролалията не е задължителен симптом за поставяне на диагнозата. Повечето пациенти само мислено произнасят неприлични думи (ментална копролалия). Тиковете се променят по вид и се засилват и отслабват както през различните часове на деня, така и през различните дни. Има периоди продължаващи дни и седмици през които тиковете се влошават, последвани от периоди на подобрение. Движенията могат да наподобяват дистония, хорея и миоклонии. С прогресията на заболяването се добавят нови тикове, а старите променят своя тип и изразеност. Те достигат своя максимум около 10 годишна възраст и след няколко години могат силно да намалеят и дори да изчезнат. При други пациенти тиковете изчезват за няколко години, след което отново се появяват, а при някои персистират цял живот. При 5-8% от пациентите тиковете изчезват завинаги в юношеската възраст.

Налице са нарушения на съня, сомнамбулизъм и нощни страхове.

Поведенческите нарушения предшестват появата на тикове. Най-чести (при 50%) са обсесивно-компулсивните разстройства. Типични са компулсивните проверки, броене, перфекционизъм и обсесивни тревоги и страхове. Наблюдава се и хиперактивно нарушение с дефицит на вниманието. Синдромът на Tourette има тясна клинична връзка с различни други поведенчески нарушения като панически атаки, фобии, депресии, мании, тревожност, заекване, затлъстяване и алкохолизъм. Често пациентите имат личностови особености като склонност към спор, отбранителност, негативизъм и импулсивност. По-рядко могат да се наблюдават себеувреждащо поведение, затруднения в четенето, писането и смятането, независимо от липсата на интелектуални нарушения. Може да се наблюдава и друго социално неприемливо поведение, като обиждане или повреждане на имуществото на околните и унизителни забележки.

Диагнозата се поставя въз основа на клинични критерии, които изискват наличието на множество моторни и един или повече вокални тикове, проявяващи се едновременно или поотделно през някакъв период от развитие на заболяването. Тиковете трябва да се появяват почти всеки ден или интермитентно за период над една година, по много пъти през деня (обикновено на пристъпи). През този период от време не бива да има повече от три последователни месеца без тикове. Заболяването трябва да предизвика дистрес и значимо нарушение на социалните, професионални и други функции. Началото на заболяването трябва да бъде под 18 годишна възраст. Заболяването не бива да бъде предизвикано от прием на субстанции (стимуланти) или друго заболяване (хорея на Huntington или поствирусен енцефалит).

Диференциалната диагноза с хроничните тикови разстройства се прави по наличието едновременно на моторни и вокални тикове. Преходните тикови разстройства продължават не повече от 1 година. Хроничните моторни и вокални, както и преходните тикови разстройства се приемат от повечето автори като клиничен вариант на по-тежкия синдром на Gilles de la Tourette.

Лечение на тиковете

Започва се с *clonidine* 0,05 mg вечер и дозата се увеличава бавно до постигане на ефект. Повечето пациенти се повлияват добре от 3 пъти дневно по 1 таблетка от 0,1 mg. Трябва да се използва минималната ефективна доза.

При липса на достатъчен ефект може да се добави *невролептик* или при липса въобще на ефект да се премине само на терапия с невролептик. Прилагането на допаминови антагонисти и блокадата на допаминовите рецептори води до потискане на тиковете.

Haloperidol се започва по 0,25 mg вечер и се повишава до получаване на ефект, който обикновено се постига с 2 mg вечер.

При липса на ефект могат да се опитат други невролептици, като *risperidone* 0,25 – 16 mg, *olanzapine* 2,5 – 15 mg, *ziprasidone* 20 – 200 mg дневно, *clozapine или tetrabenazine*.

Допаминовите агонисти (*pergolide* 0,45 mg дневно) повлияват тиковете.

Антагонистите на калциевите канали и clonazepam са ефективни.

Прилагането на *ботулинов токсин* също е ефективно.

Сетивните и дистоничните тикове се подават по-трудно на лечение.

Хиперактивното нарушение с дефицит на вниманието се повлиява от clonidine, трициклични антидепресанти, инхибитори на обратния захват на серотонина и някои стимуланти.

Обсесивно-компулсивните разстройства се повлияват добре от инхибитори на обратния захват на серотонина.

6.1.2.5. Миоклонии

Представляват внезапни, бързи, краткотрайни, неволеви, неритмични, единични или повтарящи се контракции на един или група мускули или само част от него, предизвикани от невронен залп. Миоклоничното движение се състои от единично

мускулно съкращение, което може да се повтаря и да предизвика движение на крайника или тялото.

Болестността е 8,6 на 100 000 души население, което показва, че миоклониите са често срещано двигателно нарушение.

Класифицират се според клиничните прояви, етиологията и патофизиологията.

Според *клиничните прояви* те могат да възникват спонтанно, да бъдат индуцирани от волева мускулна активност (акционни) или от външна сензорна стимулация (рефлексни). В други случаи миоклониите могат да персистират почти непрекъснато. Акционните миоклонии (позитивни и негативни) са най-инвалидизиращото двигателно нарушение, защото често се повтарят в някакъв ритъм, което възпрепятства извършването и на най-елементарните движения.

Според *анатомичните области*, които обхващат могат да бъдат фокални (засягащи няколко съседни мускула), генерализирани (засягащи повечето мускулни групи), мултифокални (засягащи много мускули, но с различен тип миоклонии) или сегментни.

Етиологичната класификация дава информация за основното заболяване, предизвикващо миоклониите, възможността за неговото лечение и прогнозата при пациента. Миоклониите според етиологията се класифицират като физиологични, есенциални или симптоматични (епилептични или поради друга причина).

Симптоматичните миоклонии се появяват при множество неврологични заболявания, засягащи главния, гръбначния мозък и периферните нерви. Етиологията на миоклониите включва почти всички възможни неврологични увреждания. Те не могат да служат самостоятелно за поставяне на диагнозата, но обикновено се придружават от други неврологични симптоми. Заболяванията, при които миоклониите са единствен или основен неврологичен симптом, са аноксията (синдром на Lance-Adams), травмите, интоксикацията с бисмут и метаболитните нарушения (бъбречна недостатъчност, хипонатриемия, хипокалиемия и др.). Дегенеративните заболявания с късно начало, като прогресивна супрануклеарна парализа, оливопонтоцеребеларна атрофия и хорея на Huntington, могат да се проявят с основен симптом акционни миоклонии. Рефлексните миоклонии са основен симптом при кортико-базалната дегенерация и оливопонтоцеребеларната атрофия, както и при някои фамилии с хореята на Huntington. Фокалните лезии на централната нервна система могат да предизвикат фокални или сегментни миоклонии. Много лекарствени продукти могат да предизвикат миоклонии.

Идиопатичната епилепсия може да се проявява основно с миоклонии. Типични примери са детската бенигнена миоклония, миоклоничните абсанси, ювенилната миоклонична епилепсия на Janz и фотосензитивните епилептични миоклонии. В тези случаи миоклониите са генерализирани, възникват спонтанно и се провокират от безсъние и алкохол, могат да бъдат тригерирани от зрителни стимули. Миоклонии могат да се появят при пациенти с генерализирана тонично-клонична епилепсия при прогресираща енцефалопатия (прогресираща миоклонична епилепсия).

Различните видове миоклонии могат да се комбинират при един и същ пациент и в една и съща анатомична област. Често рефлексните и акционни миоклонии се намират комбинирано или спонтанните миоклонии се засилват при движение, а фокалните могат да се генерализират.

Патофизиологичната класификация указва механизмите на възникване на миоклониите. Често миоклонии с различна етиология, генетика и прогноза попадат в една и съща патофизиологична група, защото имат еднакви патофизиологични механизми на възникване. Според локализацията на генератора в нервната система миоклониите се класифицират в три големи групи: корови, подкорови (стволови) и гръбначно-мозъчни. Патофизиологично миоклониите се разделят и на две големи групи: епилептични и не епилептични.

Групата на епилептичните включва рефлексните миоклонии (корови, ретикуларни и генерализирани – първично генерализирани епилептични миоклонии и фотични корови рефлексни миоклонии). Групата на не епилептичните включва физиологичните, есенциалните, палаталните, гръбначно-мозъчните, периферните, нощните и психогенните миоклонии, както и усиленият startle рефлекс. Корови и епилептични миоклонии, както и подкорови и не епилептични миоклонии са взаимнозаменяеми термини. Ретикуларните рефлексни миоклонии от групата на епилептичните се отличават, тъй като те са със стволов произход, тоест те са в групата на подкоровите.

Според ритмичността на тяхната поява, миоклониите могат да бъдат ритмични или неритмични. Ритмичните миоклонии са почти винаги спонтанни, фокални или сегментни. Могат да персистират по време на сън и се повлияват малко от сензорни стимули. Честотата е различна, но обикновено е ниска – от 1 до 4 Hz. Най-често срещани са спиналните миоклонии.

Според мускулната контракция миоклониите се подразделят на позитивни, които са свързани с мускулна контракция и негативни. Негативните представляват

краткотрайно прекъсване на извършващото се мускулното съкращение, което може да предизвика нарушение на позата на крайниците.

Патофизиологията е свързана с абнормна активност на мотоневрони и интерневрони, поради повишена активност или намалена инхибиция.

Клинично миоклониите могат да бъдат с различна амплитуда, от ниско амплитудни до високо амплитудни, които предизвикват движение на крайника.

Диференциалната диагноза се прави с други двигателни нарушения като клонус, тикове, хорея, постурален тремор, дистония и лицев хемиспазъм.

Неврологът трябва да установи:

- Данни за предшестващ прием на лекарствени продукти, травми или заболявания
- Разпространението и локализацията на симптома
- Наличието на други двигателни нарушения
- Наличието на други неврологични симптоми освен двигателни нарушения
- Да проведе невроизобразяващи изследвания

След установяване на симптома е необходимо да насочи пациента към център за двигателни нарушения, без използване на други диагностични методи.

Неврологът в център за двигателни нарушения трябва да постави етиологичната диагноза използвайки:
Електроенцефалография
Генетично изследване

6.1.2.5. 1. Неепилептични миоклонии

Тази група миоклонии се включват към двигателните нарушения, за разлика от епилептичните миоклонии. Засягат проксималните мускулни групи, докато епилептичните засягат дисталните.

Физиологичните миоклонии се появяват при здрави хора в определени обстоятелства и не се дължат на патологични увреждания. Нощните миоклонии, които засягат краката и по-рядко се разпространяват към цялото тяло преди заспиване са най-типични.

Есенциалните (фамилни) миоклонии са наследствени заболявания с автозомно-доминантно унаследяване и включват миоклонус-дистонията. Въпреки че

миоклониите са основна клинична проява, често те се комбинират с дистонични пози и движения. Често се комбинират и с постурален тремор.

Гръбначно-мозъчни миоклонии са редки и възникват вследствие на лезии в ствола или гръбначния мозък и абнормни разряди в гръбначно-мозъчните неврони. Рядко са идиопатични, най-често се наблюдават при дисков пролапс, шийна миелопатия, включително и посттравматична, сирингомиелия, тумори, миелит, дегенеративни и демиелинизиращи заболявания, спинална анестезия и контрастно гръбначно мозъчно изследване. Миоклониите са спонтанни, ритмични, симетрични и фокални, обхващат малки миотоми и рядко са зависими от стимули.

Проприоспиналните миоклонии засягат аксиалните флексионни и по-рядко екстензионни мускули на тялото и коремните мускули. Водят до повтаряща се симетрична флексия на шията, тялото, бедрата или коленете.

Периферните миоклонии се наблюдават при лезии на гръбначно-мозъчните коренчета, плексуси или периферен нерв и атрофия на Sudeck.

Лицевите миоклонии могат да възникнат при здрави хора след преумора, злоупотреба с алкохол или тютюнопушене, при лицев хемиспазъм и след фокална увреда на мозъчния ствол.

Аксиалните миоклонии на шията и тялото са сегментни и ритмични. Получават се при лезии на ствола, малформация на Arnold-Chiari и увреждания на горния цервикален отдел на гръбначния мозък.

Лечение на миоклониите

Гръбначно-мозъчните миоклонии нямат специфично лечение и трябва да се лекува основното заболяване. Известен ефект може да има от приложението на *clonazepam*, глициновия инхибитор *levetiracetam, carbamazepine и tetrabenazine.*

Нощните миоклонии, ако нарушават заспиването се повлияват от 1-3 mg clonazepam преди сън.

7. Деменции

Определение. Деменцията е синдром, който се характеризира с упадък на множество когнитивни функции, достатъчно значим, за да наруши ежедневните дейности на болните и появяващ се при нормална степен на съзнание.

Епидемиология. Проучванията в областта на деменциите придобиват изключително значение, поради увеличаването на средната продължителност на

живота на хората. Проведено през последните години проучване установява, че 24 милиона души страдат от деменция и че този брой ще се удвоява на всеки 20 години, до 42 милиона през 2020 и 81 милиона през 2040. Заболеваемостта нараства значително с възрастта, като се удвоява за всеки 5 години след 60 годишна възраст. Болестта на Alzheimer (БА) е причина за възникване на приблизително 55% от случаите на деменция в третата възраст. Следват съдовата деменция (СД), която е причина за 15% от деменциите, болестта с дифузни телца на Lewy (БДТЛ) (10%), фронто–темпоралната (ФТД) (10%) и подкоровите дегенеративни деменции (5%). Останалите форми представляват общо 5% от всички деменции.

Епидемиологичните проучвания у нас установяват статистически достоверни резултати за болестността от деменция и леки когнитивни нарушения в извадка от българско градско население, равняващи се съответно на 7,2% и 6,7%, като болестността е 3,1% за БА, 2% за СД и 1,3% за СмД. Стойностите са съизмерими с установените в европейски и световни проучвания. Резултатите показват, че в България има около 90-100 000 болни страдащи от различни форми на деменция, а тези с БА са приблизително 60-70 000.

Етиологията е свързана с различни причини: съдови, инфекции, травма, интоксикации, както и генетични, метаболитни и неопластични заболявания. Този етиологичен подход не е достатъчно изчерпателен, поради липсата на ясно дефинирана причина за голям брой от деменциите, като например БА. За класифицирането на тези заболявания е възприет терминът „дегенеративни", въпреки липсата на ясна дефиниция за дегенеративно заболяване. Според едно от най–разпространените определения, дегенеративен означава, освен липса на етиология – прогресивен ход, необратимост на промените и липса на етиологично лечение. При невродегенеративните заболявания се идентифицират все повеченарушения в продукцията, агрегацията, метаболизма и разграждането на протеините. Нарушения в три протеина играят основна роля при повече от 90% от всички невродегенеративни заболявания: *амилоид бета* протеин, *Tau* протеин и *алфа-синуклеин*.

Класификация на деменциите:

Дегенеративни заболявания

Корови дегенеративни заболявания

Болест на Alzheimer

Фронто–темпорална деменция

Болест с дифузни телца на Lewy

Подкорови дегенеративни заболявания

Болест на Parkinson

Болест на Huntington

Прогресивна супрануклеарна парализа

Мултисистемна атрофия

Кортикобазална дегенерация

Съдови заболявания

Мултиинфарктна деменция

Подкорова съдова деменция

Метаболитно/Ендокринни заболявания

Болест на Wilson

Хипотиреоидизъм

Дефицит на витамин B_{12} или фолиева киселина

Инфекции

Луес

СПИН–деменция комплекс

Възможно трансмисивни заболявания (Kuru, болест на Creutzfeldt–Jakob)

Токсични причини

Алкохол–свързани синдроми

Лекарствени продукти и др.

Други заболявания предизвикващи деменция

Множествена склероза

Хидроцефалия с нормално налягане

Краниална травма

Деменция свързана с депресия (псевдодеменция)

Изследвания. Диагнозата на деменциите изисква обективна анамнеза, щателно неврологично, психиатрично и инструментално изследване. Правилната диагноза има значение за генетичните консултации при фамилните случаи и за избягване на рисковете за родствениците и медицинския персонал в случаите с трансмисивни заболявания. Необходимо е лонгитудинално наблюдение на болните с целенасочено провеждане на изследванията. Адекватното лечение при обратимите форми удължава живота и подобрява съществено неговото качество.

Разграничаването на деменциите зависи от прецизността на обективната анамнеза, клиничното наблюдение и изследването на когнитивните функции с допълнителни методи, подкрепящи клиничното мислене. Точната диагноза има значение за отдиференциране на *стабилните от прогресивните* или на *обратимите от необратимите форми.*

Невропсихологичните тестове позволяват да се определи степента на когнитивния дефицит. Докато прилагането и интерпретацията на специфични психометрични методики за фина преценка на вида когнитивен дефицит изискват специална подготовка, то невролозите от здравната мрежа биха могли без особено затруднение да прилагат следните кратки скали *:

1) Формални скали за обща когнитивна оценка, като Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein и съавт., 1975) или E-SAND (Fabrigoule и съавт., 1998)
2) Скали за оценка и документиране на справянето с ежедневните дейности, като Blessed Dementia Scale (BDS) (Blessed и съавт., 1968) или Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (Lawton и Brody, 1969).
3) Скали за оценка на депресивността като тази, предложена от Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD, 1994).

КТ и МРТ при БА визуализират симетрична корова атрофия и разширение на вентрикулите, които са неспецифични. МРТ показва, че атрофията на хипокампалната и перихипокампалната области е най-ранният белег за начало на болестта. При СД локализацията на лезиите зависи от локализацията на преживените мозъчни инсулти. МРТ е по-чувствителна при диференциране на БА и СД, тъй като открива дори и малки инфаркти и лакуни при СД. Хиперинтензните промени в бялото мозъчно вещество, освен при БА се описват при болни със СД, смесена деменция и здрави възрастни лица. МР спектроскопия показва снижение на високоенергийния фосфатен метаболизъм в париеталната и окципиталната кора само при болни с БА.

SPECT и PET визуализират още в ранните стадии на БА симетрична редукция на МКТ и метаболизъм в париеталните и темпоралните дялове и промяна в разпределението и плътността на неврорецепторите в мозъка. При СД промените са най-често асиметрични, съответстват на нарушенията в мозъчното кръвообращение и понякога отразяват наличието на диасхизни феномени. Лонгитудиналното провеждане на невроизобразяващите изследвания, съчетано с невропсихологични тестове, има по-голямо значение за диагнозата и диференциалната диагноза на различните деменции.

Провеждат се изследвания на ликвор, кръвна картина и СУЕ, липиден профил, кръвна захар и урея, серумни концентрации на електролити, чернодробни и щитовидни функции, провеждане на специализирани тестове за медикаментозна интоксикация, сифилис, HIV-инфекция, дефицит на витамин B_{12} и фолиева киселина, определяне на нивата на медта и церулоплазмина, кортизола, концентрацията на тежки метали в урина или тъкани и други.

Методите за изследване на периферни и ликворни маркери за БА са в развитие. Комбинацията от понижени ликворни нива на Aβ(1–42) и повишени нива на тотален Tau протеин са най-сензитивните ликворни маркери за отдиференциране на БА от нормалното стареене.

Изследването на биомаркери претърпя много бурна еволюция. Многобройни проучвания на ликворните маркери демонстрират, че нивото на β-амилоид протеина спада и нивото на тотален и фосфорилиран тау протеин се повишава няколко години преди началото на деменцията. По подобен начин, амилоидните образни проучвания показват, че амилоид се натрупва в мозъка няколко години преди началото на деменцията при БА. Данните за атрофията на МРТ, хипометаболизъм на FDG- PET и хипоперфузия на SPECT) показват промените преди поява на деменция, което съвпада или леко предхожда появата на когнитивните нарушения. Тези проучвания показват, че патологичният процес характерен за БА може да се идентифицира няколко години преди появата на болестта на Алцхаймер и дементната фаза на болестта на Алцхаймер представлява късен етап от биологичният процес.

За своевременното диагностициране на деменциите е необходим комплексен анализ на резултатите от клиничното и невропсихологичното изследване, лабораторните тестове и невроизобразяващите методи. Най-важният резултат от изследванията е отдиференцирането на деменциите, които подлежат на лечение. С откриването на СД в ранните й стадии се създават по-благоприятни възможности за профилактика и лечение в сравнение с тези при дегенеративните деменции.

Въз основа на проучванията върху биомаркерите, новата концепцията за БА определя заболяването като прогресираща болест, която започва с биологични промени в мозъка без придружаващи когнитивни нарушения, преминаваща във фаза на паметови нарушения с абнормни биомаркери характерни за БА и впоследствие към лека, умерена и тежка фаза на деменция.

7.1. Болест на Alzheimer (БА)

Определение. Дегенеративно заболяване на ЦНС, клинично характеризиращо се с постепенно прогресираща деменция.

С молекулярно-генетичният анализ са идентифицирани генетичните дефекти при БА. За момента са открити мутации в ген за синтеза на Amyloid Precursor Protein (APP), Presenilin 1 (PSEN1) и Presenilin 2 (PSEN2) при фамилни случаи на БА с ранно начало и автозомно-доминантен тип унаследяване. Тези мутации са причина за 30-50% от автозомно-доминантните случаи и около 0,5% от всички случаи с БА. Когато начина на унаследяване не е ясен или при спорадичните случаи на БА, ε4 алел на аполипопротеин ген (АпоЕ) се установява като основен рисков фактор при около 20-45% от случаите.

Наследствените форми са много по-редки и с по-ранно начало, отколкото спорадичните форми на заболяването. Наследствените форми понякога са с атипичен фенотип.

Патоморфология и патогенеза. От патоанатомична гледна точка БА се свързва главно с наличието на сенилни или амилоидни плаки, неврофибрилерни дегенерации и невронна загуба.

Амилоидните плаки са разположени екстрацелуларно. Те са съставени от амилоидна субстанция в средата и анормални невритни разраствания по периферията. Основна съставна част на амилоида е А4 протеин. Анормалното разграждане на *Amyloid Precursor Protein* (APP). води до образуването на А4, който участва в амилоидогенезата.

Неврофибрилерните дегенерации са вътреклетъчни лезии, съставени от чифтове от спираловидни филаменти, които понякога изпълват целия неврон. С имуноцитохимични методи е установено, че чифтовете от спираловидни филаменти съдържат анормално фосфорилиран протеин Tau, който възпира нормалната полимеризация на микротубулите. Срещат се предимно в пирамидните клетки в неокортекса, хипокампа и енториналния кортекс, а така също и в някои подкорови структури като nucl. basalis Meynert (NbM), locus coeruleus, nuclei raphe и др. Разположени са предимно в структури, проектиращи се върху мозъчната кора и хипокампа. Броят на засегнатите от неврофибрилерни дегенерации неврони, а не този на сенилните плаки, корелира с давността и тежестта на дементния синдром.

Амилоидните плаки и неврофибрилерните дегенерации са свързани с *невронна загуба* (предимно в неокортекса, хипокампа и енториналния кортекс и в някои подкорови структури като nucl. basalis Meynert (NbM), locus coeruleus, nuclei raphe), с увреда на дендритите, аксонните окончания и синапсите. Болестта е свързана и с дефицит в невротрансмитерните системи. В настоящия момент съществуват доказателства за увреда на холинергичната медиация. Доказано е значимо снижение в активността на холинацетилтрансферазата (ChAT) в хипокампа и мозъчната кора, значимо редуциране на синтезата на ацетилхолин (ACh) и на ацетилхолинестераза (AChE). Подчертано намален е броят на холинергичните неврони, разположени предимно фронто–базално (NbM) в главния мозък и проектиращи се върху хипокампа и асоциативната кора. Установено е намаляване броя на никотиновите при почти нормален брой на мускариновите холинергични рецептори.

Според привържениците на хипотезата за *амилоидната каскада* в патогенезата на БА, вероятната последователност на промените започва с извънмерна продукция или нарушение в разграждането на APP. Това довежда до отлагане на амилоид в екстрацелуларното пространство, формирайки преамилоидни отлагания. Те се организират в плаки, обхващайки прогресивно съседни нервни окончания и довеждат до аномалии в цитоскелета и неврофибрилерни дегенерации, а впоследствие и до невронна смърт. Това води до дегенерация на синапсите и до появата на симптомите. Според тази хипотеза увредата в дифузно проектиращите подкорови ядра е ретроградна и вторична спрямо коровите нарушения.

Според хипотезата за *нарушения енергиен метаболизъм*, промените започват вътреклетъчно с дефект в митохондриите и нарушение на глюкозната обмяна, последвано от намалено образуване на ATP, нарушение на йонното мембранно равновесие, проникване на екстрацелуларен Ca^{++} в клетките, разрушаване на микротубулите, потискане на аксонния транспорт и смърт на невроните.

Известни са и хипотезите за невротрофичните и възпалителните промени, както и хипотезата поставяща алуминия в центъра на патогенетичните механизми, водещи до БА. Никоя от тях обаче не е в състояние да обясни самостоятелно многообразието от анатомични, клетъчни и молекулярни промени. Понастоящем се приема, че БА е *полипатогенетично* заболяване, при което комбинацията от различни механизми, в съчетание с разнообразни рискови фактори, допринася за появата на мозъчните лезии, които са в основата на клиничните прояви.

Диагнозата на дементния синдром е изключително клинична. Поради това особено важна роля играят подробните анамнестични данни и невропсихологичното изследване. Внимателно трябва да се прецени вида на когнитивното нарушение и отражението му върху ежедневните дейности. Повечето от съществуващите критерии изискват засягане на няколко когнитивни функции (задължително включващи паметта), което да бъде клинично значимо по степен. Този подход дава възможност да бъдат разграничени дементните пациенти от тези с изолиран когнитивен дефицит (например изолираната афазия при МСБ), както и от когнитивния дефицит при нормалното стареене.

В последните години, най–широко използваните критерии са тези, предложени от Американската Психиатрична Асоциация – Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM–IV, 1994 г.). Тези критерии се отнасят до „Деменция от Алцхаймеров тип" като включват критериите за деменция (точки А, Б и В), към които са добавени някои специфики, касаещи БА.

DSM–IV критерии за деменция от Алцхаймеров тип

А. Поява на множествен когнитивен дефицит, проявен чрез:

1. Паметово нарушение (неспособност за заучаване на нова информация и припомняне на предишно заучени знания);

2. Поне едно от следните когнитивни нарушения:

а) афазия (нарушение на речта);

б) апраксия (нарушение на двигателната дейност при съхранено разбиране на поставената задача и при липса на двигателен дефицит);

в) агнозия (неспособност за разпознаване или идентифициране на обекти, при съхранени сензорни функции);

г) нарушение на екзекутивните функции (т.е. нарушение в планирането, организирането на сложни двигателни и поведенчески програми, съблюдаването на последователността на етапите).

Б. Ходът на заболяването се характеризира с постепенно прогресиращ когнитивен и функционален упадък.

В. Когнитивният дефицит предизвиква значим упадък в социалните и професионални дейности, в сравнение с най-високото ниво на предишно функциониране.

Г. Когнитивният дефицит, установен в критериите А1 и А2, не се дължи на никоя от следните причини:

1. други увреди на ЦНС, които биха могли да предизвикат паметов и друг когнитивен дефицит (мозъчносъдова болест, болест на Parkinson и на Huntington, субдурален хематом и др.);

2. други системни заболявания, които могат да предизвикат деменция (хипотиреоидизъм, дефицит на B_{12} или фолиева киселина, невросифилис и др.);

3. увреди, предизвикани от алкохол или други вещества.

Д. Нарушенията не са резултат от развитието на делир.

Е. Нарушенията не биха могли да бъдат обяснени по-добре от някое от другите заболявания (голям депресивен епизод или шизофрения).

Според NINCDS/ADRDA диагностичните критерии диагнозата се поставя с различна степен на сигурност – вероятна, възможна или сигурна.

Критериите за *вероятна БА включват:*1. Деменция установена въз основа на клиничните данни и документирана чрез формалните скали за обща когнитивна оценка (напр. MMSE); 2. Наличие на дефицит в поне две когнитивни сфери; 3. Прогресивно влошаване на паметовите и другите когнитивни функции; 4. Липса на нарушение в съзнанието; 5. Начало между 40 и 90 годишна възраст, най-често след 65; 6. Липса на други системни или мозъчни заболявания, които биха могли да предизвикат прогресивен паметов и друг когнитивен дефицит.

Диагнозата *вероятна БА е подкрепена от:* прогресивно нарушение на специфични когнитивни функции като речта (афазия), двигателните умения (апраксия), и перцепцията (агнозия); нарушение в ежедневните дейности и поведението; фамилна анамнеза за подобни нарушения, особено ако са потвърдени патоанатомично; резултати от лабораторни изследвания: нормална лумбална пункция; нормална ЕЕГ или наличие на неспецифични промени, като увеличение на бавновълнова активност; наличие на мозъчна атрофия на КТ, с прогресия при контролните изследвания.

Клинични белези в *съответствие с диагнозата вероятна БА*: наличие на плато в хода и прогресията на заболяването; придружаващи симптоми като депресия, безсъние, делир, илюзии, халюцинации, катастрофични реакции, сексуални разстройства, загуба на тегло; наличие, предимно в по-напреднал стадий, на неврологични симптоми: ригидно повишен мускулен тонус, миоклонии, нарушения в походката, епилептични пристъпи; КТ нормална за възрастта.

Симптоми, които правят диагнозата *вероятна БА несигурна и малко вероятна:* остро, апоплектично начало; поява на огнищни неврологични симптоми (напр. хемипареза, нарушение в зрителните полета, координационни нарушения и др.) рано в

хода на заболяването; епилептични припадъци или нарушения в походката в самото начало или рано в хода на заболяването.

Клинична диагноза *възможна БА* може да бъде поставена при: Наличие на дементен синдром, в отсъствие на друго неврологично, психиатрично или системно заболяване, достатъчно да предизвика деменция и при вариации в дебюта, клиничната картина или хода на заболяването; Наличие на второ системно или мозъчно заболяване достатъчно да предизвика деменция, но което не е причина за деменцията; 3. Научни проучвания, когато е налице изолиран, постепенно прогресиращ когнитивен дефицит при отсъствие на друга видима причина.

Критериите за *сигурна БА* включват: клинични критерии за вероятна болест на Alzheimer и хистопатологично потвърждение получено чрез биопсия или аутопсия.

Използваните в момента критерии за диагностика на БА не са ревизирани от около 25 години. Оттогава има значителен напредък в епидемиологичните, молекулярно-генетичните, клинико-патологичните проучвания и диагностичните маркери. В публикуваните неотдавна предложения за ревизия на критериите за БА се цели идентифицирането на заболяването в по-ранни от досега възможните стадии на болестта. Предлагат се комбинация от маркери за по-ранна и по-голяма специфичност и сензитивност на диагнозата: данните от невроизобразяване (МРТ) за атрофия в областта на медиалния темпорален лоб, ликворните маркери (понижени ликворни нива на Aβ(1–42) и повишени нива на тотален Tau) и сензитивни невропсихологични маркери за нарушения в епизодичната памет.

Клинична картина при БА. Това, което типично касае БА е неусетното начало и постепенното, прогресивно влошаване. Заболяването дебютира обикновено след 50 годишна възраст. Друга характерна особеност в диагностичния алгоритъм е изключването на всички неврологични, психични и други заболявания, както и на алкохолна и медикаментозна злоупотреби, които могат да предизвикат подобен когнитивен дефицит. Използването на описаните критерии повишава значително надеждността на поставената диагноза БА от 50% на 85% за последните 15 години.

Болестта на Alzheimer е необратимо и прогресиращо заболяване, което продължава средно 10 – 12 години от момента на диагнозата. Най–разпространеното описание, използвано от клиницистите, приема преминаването на болестта през три стадия: лек, умерен и тежък.

Първият е стадият на амнезията (1 – 3 г.). Проявява се предимно с нарушения в епизодичната памет за близки събития (нарушения в заучаването на нова информация),

лека аномия (затруднение при назоваването), леко нарушени зрително – пространствени способности и екзекутивни функции (способност за абстракция и бърза превключваемост между различни умствени дейности), тревожност и депресия.

Вторият е наречен умерен или дементен стадий (1 – 7 г.). Характеризира се със значим когнитивен упадък: наблюдава се нарушение на паметта за близки и далечни събития в съчетание с афазо – апраксо – агностичен синдром. Като следствие болният става все по–неспособен да живее самостоятелно. В поведенческо отношение се описват делюзии, ажитираност и обърканост.

Третият стадий, наречен вегетативен (1 – 3 г.), се характеризира с пълната невъзможност на болния да се грижи сам за себе си, да общува, дори да се храни самостоятелно. При 40% от болните се наблюдава екстрапирамиден паркинсонов синдром. Паркинсонизмът е спонтанен и е доминиран от ригидно променения тонус и брадикинезията, като треморът не е характерен симптом.

I. Ревизирани NINCDS-ADRDA критерии

(International Working Group, IWG критерии - Dubois et al., Lancet Neurol., 2007, 2010)

Dubois и колеги, от Международната Работна Група (IWG) разработиха нови клинико-биологични критерии за диагностика на БА. Новите критерии имат няколко важни аспекта:

а) дефинитивната диагноза може да се постави приживе и не е нужно хистологично потвърждение постмортем - направен е мост за преминаване от клинико-патологична парадигма към клинико-биологична парадигма;

б) поставянето на диагнозата БА може да се направи с по-голяма сигурност (96%) и не е нужно да се използва термина "вероятна БА";

в) другите заболявания могат да бъдат изключени с изследване на биомаркери (за разлика от лошите отрицателни прогностични стойности на по-старите критерии);

г) диагностицирането на БА може да се направи преди началото на деменция;

д) идентификация на патологията на БА при рисковите лица за развитие на симптоматична БА, може да се проведе при асимптоматичните индивиди;

е) същият клинико-биологичен подход и същите критерии могат да бъдат използвани за диагностика на всички фази на симптоматичната БА, независимо от това дали е налице деменция;

г) най-честият фенотип и типичното представяне на БА е хипокампален тип паметово нарушение с лошо кодиране и повече отговори при семантичното подпомагане;
з) няколко биомаркери могат да подкрепят наличието на патология на БА и да отговарят на критериите - *патофизиологични* (амилоидна образна диагностика, ликворни изследвания за β-амилоид и тау протеини) и *топографски* (МРТ, FDG-PET и SPECT) биомаркери. Наличие на положителен резултат от биомаркерите е рисков фактор за прогресия към БА в бъдеще.

Принципи при ранната диагноза на БА

Леко когнитивно нарушение – предементен стадий на БА

Използването на описания диагностичен алгоритъм дава възможност за сравнително лесно идентифициране на лицата, страдащи от деменция, особено когато дементния синдром е ясно проявен. За да може обаче да се постигне ефикасно лечение или да се говори за профилактично въздействие, то деменцията трябва да бъде разпозната максимално рано. При БА диагностичните проблеми се появяват именно в началните етапи, когато ранната деменция трябва да бъде разграничена от когнитивния дефицит при нормалното стареене

Проучванията в последните години свидетелстват за наличието на континиум на функциите между нормалното стареене и най–ранните признаци на БА. Това преходно състояние е означено като ***леко когнитивно нарушение-ЛКН*** (mild cognitive impairment, MCI). Лекото когнитивно нарушение характеризира лица, които имат паметови нарушения, по–изразени от очакваните за съответната възраст, при съхранено общо когнитивно функциониране и нормални ежедневни дейност и поради това те не отговарят на диагностичните критерии за БА (виж приложение).

Най-ясно проявен е дефицитът във вербалната епизодична памет, докато другите когнитивни функции (напр. реч, праксис и гнозис) изглеждат съхранени. Въз основа на данни от структурни изобразяващи изследвания на мозъка при болни с ЛКН се установява, че когнитивният дефицит е свързан с атрофични промени в медиалния темпорален мозъчен дял (енториналния кортекс и амигдало-хипокампалния комплекс). Когато се проследят лонгитудинално, те показват тенденция за прогресиране към клинично вероятна БА с честота 10-15% за една година. Този процент надхвърля неколкократно заболеваемостта, наблюдавана при здрави възрастни лица в общата популация.

Проведените двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани мултицентрови терапевтични проучвания при пациенти с ЛКН показват значимо подобрение на когнитивните нарушения. В ход са няколко големи клинико-терапевтични изследвания в насока превенция на болестта с помощта на вече познати средства: AChE-инхибитори, ноотропни и невропротектори. Ранното им и правилно диагностициране и лечение би могло да забави прогресирането на когнитивните нарушения и да отсрочи появата на дементния синдром.

Принципи при ранната диагноза на БА

(Леко когнитивно нарушение – предементен стадий на БА)

Използването на описания диагностичен алгоритъм дава възможност за сравнително лесно идентифициране на лицата, страдащи от деменция, особено когато дементния синдром е ясно проявен. За да може обаче да се постигне ефикасно лечение или да се говори за профилактично въздействие, то деменцията трябва да бъде разпозната максимално рано. При БА диагностичните проблеми се появяват именно в началните етапи, когато ранната деменция трябва да бъде разграничена от когнитивния дефицит при нормалното стареене

Проучванията в последните години свидетелстват за наличието на континиум на функциите между нормалното стареене и най–ранните признаци на БА. Това преходно състояние е означено като ***леко когнитивно нарушение-ЛКН*** (mild cognitive impairment, MCI).

Критерии за ЛКН като клиничен и когнитивен синдром

- *Наличие на промяна в когнитивните функции* - трябва да има доказателства за промяна в когнитивните функции на пациента в сравнение с предишното ниво.
- *Нарушение в една или повече когнитивни области* - трябва да има доказателства за по-ниски показатели в една или повече когнитивни сфери, като снижението е по-голямо отколкото се очаква за възрастта и образователния ценз на пациента.
- *Съхранение на независимостта във функционалните способности* - Лица с ЛКН често имат леки проблеми при изпълнение на сложни функционални задачи, които по-рано са извършвали, като например плащането на сметки, подготовка на храна или пазаруване.
- *Липса на деменция*.

Когнитивни характеристики на ЛКН

- *Невропсихологичното изследване е оптимален инструмент за обективната оценка на степента на когнитивното нарушение.* Резултатите от когнитивните тестове за лица с ЛКН са обикновено от 1 до 1.5 стандартни отклонения под средната стойност за тяхната възраст и образование. При атипична клинична картина на БА има специфични клинични и невропсихологични профили, които също отразяват ЛКН-БА.
- *Проследяващи невропсихологични изследвания*. Те могат да дадат доказателство за постепенен спад в когнитивните функции и да предоставят допълнителна информация за това, че пациентът има "ЛКН-БА".

Етиология на клиничния синдром на ЛКН в съответствие с БА

За да бъдат в сила основните клиничните критерии за ЛКН, е *необходимо да се изключат други системни или мозъчни заболявания*, които биха могли да предизвикат спад в когнитивните функции (съдови, травматични и др.). Целта на тази оценка е да се увеличи вероятността, че основното заболяване е невродегенеративно разстройство с характеристики съответстващи на БА. Тази диагностична стратегия е подобна на използваната при диагностициране на "деменция при БА". Това може да включва търсене на прояви за: (1) паркинсонизъм, включително изявени зрителни халюцинации и нарушение в бързите очни движения в съня, често наблюдавани при деменция с телца на Леви, (2) множествени съдови рискови фактори и/или наличието на обширна мозъчно-съдова болест от структурните мозъчни изобразявания, което е показателно за съдово когнитивно нарушение, (3) изявени поведенчески или езикови нарушения в началото на на заболяването, което може да е белег на ФТЛД, или (4) много бърза прогресия на когнитивните нарушения за седмици или месеци, обикновено характерно за прионови заболявания, неоплазма или метаболитни заболявания. Трябва да се отбележи, че патологични характеристики на някои от тези заболявания могат да съществуват в комбинация с БА (например, дифузните телца на Леви и мозъчно-съдова болест), особено сред лица в напреднала възраст.

Биомаркерният модел за предклиничната фаза на БА има следните характеристики:

(1) биомаркерите за натрупване на Аβ първи стават абнормни и се осъществява значително натрупване преди появата на клиничните симптоми. Латентната фаза между Аβ-натрупване и появата на клиничните симптоми може да бъде повече от десетилетие. В този биомаркерен модел натрупването на Аβ е необходимо, но не достатъчно, за да се предизвикат клинични симптоми на ЛКН и деменция,

(2) биомаркери на синаптичната дисфункция, включително FDG-PET и функционален МРТ могат да показват промени много рано. Тежестта и промяната с течение на времето в тези синаптичните маркери корелират с клинични симптоми по време на ЛКН и деменция при БА,

(3) структурната МРТ показва промени малко по-късно, като маркер на загуба на неврони; МРТ показва тясна връзка с когнитивните функции през клиничните фази на ЛКН и деменция,

(4) нито един от биомаркерите няма статична мярка и с течение на времето те показват нелинеарен курс със сигмоидна форма,

(5) анатомичната информация от образните биомаркери предоставя полезна информация за стадиране на болестта и топографията на отклоненията в изобразяването, свързани със заболяването по характерен начин показва прогресията на заболяването .

Лечението има за цел редуциране на симптомите и забавяне на прогресията. Холинергичната хипотеза в патогенезата на болестта поставя началото на редица терапевтични стратегии за повлияване на когнитивния дефицит.

При лечение на *лека и умерена БА (вкл. предементна фаза с наличие на биомаркери):*

Лекарствени продукти на <u>първи</u> избор - *Инхибитори на ацетилхолинестеразата* (*AChE–инхибитори*):

- *donepezil* -5-10 mg, в еднократен дневен прием
- *rivastigmine* - 6 – 12 mg, в двукратен дневен прием)
- *galantamine* (16 – 20 mg, в еднократен или двукратен дневен прием.

Лечението води до значимо подобрение в когнитивните функции, поведението, глобалното функциониране и ежедневните дейности на болните, както и до забавяне прогресията на заболяването. Положителният лечебен ефект се обективизира и чрез значимо подобрение при тестовете за оценка на когнитивните функции и скалите, оценяващи качеството на изпълнение на ежедневните дейности.

- *Антагонистът на N–methyl–D–aspartate (NMDA) рецепторите* memantine е със сравним ефект на този, отчитан с AChE–инхибиторите. Прилага се при **умерена и тежка степен на заболяването** в доза 10–20 mg при двукратен дневен прием.

Лекарствени продукти на <u>втори</u> избор - *невропротектори и антиоксиданти*:

Ginkgo biloba – 120-240 mg дн. и *alpha-tocopherol*– 100 mg дн. Назначаването на *Vit. B_{12} и фолиева киселина* при доказан недостиг също може да подобри състоянието на болните.

Комбинации от двете групи

Лечение на Леко Когнитивно Нарушение (без наличие на биомаркери)

- *Piracetam* – 2.4-4.8 g дневно (ниво B)
- *Ginkgo biloba* (EGb 761) – 120-240 mg дневно (ниво B)
- *Alpha-tocopherol*(100 mg дневно) (ниво B). Назначаването на Vit. B_{12} и фолиева киселина при доказан недостиг може да подобри състоянието на болните.
- *Омега 3 мастни киселини* (ниво B)

Лечение на поведенческите нарушения (ажитираност, тревожност, депресия др.)

Атипични невролептици

Quetiapine, amisulprid, Risperidone, Olanzapine

Конвенционални невролептици

Flupenthixol, Thioridazine, Haloperidol

Антидепресанти (SSRI)

Fluoxetine, Sertraline, Fluvoxamine, Paroxetine, Mianserin

Немедикаментозно лечение

Когнитивна рехабилитация и стимулация, Физикална рехабилитация

Програма за подпомагане на семействата и обгрижващия персона

7.*2.*Съдова деменция (СД)

Съдовата деменция (СД) се характеризира с дементен синдром в съчетание с мозъчносъдова болест (МСБ) и наличие на взаимовръзка между тях. Основна роля за възникване на деменция имат исхемичните лезии на мозъка. Беше предложено понятието съдово когнитивно нарушение – СКН (Vascular Cognitive Impairment, VCI), за диагностициране на СД още в предементния стадий.

Епидемиология. МСБ е втората по честота причина, след БА, за възникване на деменция при лицата от третата възраст. В последните години редица клинични и теоретични предпоставки предизвикват особен интерес около ранната диагноза на СД.

Честотата на съдовата деменция за различните страни се движи от 15 до 40% от всички видове деменции, като относителният дял нараства с увеличение на възрастта и

зависи както от заболяемостта от исхемични мозъчни инсулти (ИМИ), така и от вида на използваните диагностични критерии. Предвид високата честота на ИМИ, в нашата страна може да се очаква по-висок брой случаи със СД, както и относително по-висок процент болни със смесена (СмД), за сметка на случаите с "чиста" БА.

Болните със СД представляват 1% от населението между 60 и 69 години, 2,5% от населението между 70 и 79 години и 5% от населението над 80 годишна възраст.

Етиологията на СД не се различава от тази на МСБ. От известните рискови фактори, особено значение имат артериалната хипертония, хиперлипопротеинемиите, захарният диабет, хиперхомоцистеинемията, васкулитите, сърдечните заболявания (предсърдното мъждене, клапните ендокардити, миокардният инфаркт), промените в реологичните свойства на кръвта, тютюнопушенето, полицитемията, и др. Риска от развитие на СД се увеличава и от наличието на ортостатична хипотония. Сред рисковите фактори за възникване на СД важно място заемат напредналата възраст и ниското образование.

Съдовата деменция обхваща различни по вид, големина, брой и местоположение исхемични съдови нарушения. Основните патогенетични механизми за възникването й са:

1. Мултиинфарктна деменция. Множествени обширни пълни мозъчни инфаркти, обичайно при обтурации на големите мозъчни артерии, включващи корови и подкорови области на мозъка.

2. Деменция при единични стратегически мозъчни инфаркти. Клинични синдроми, в резултат на малки, локализирани исхемични лезии във функционално важни корови и подкорови области.

3. Болест на малките съдове с деменция. Исхемичните лезии, обусловени от хиалинна дегенерация на малките съдове могат да бъдат локализирани корово или подкорово, като последните включват лакуни и лезии на бялото мозъчно вещество известно с термина левкоарейоза. Деменциите в резултат от болест на малките съдове представляват 50% от всички съдови деменции. В някои случаи лезиите могат да се дължат и на амилоидна ангиопатия (както при БА), но тогава се наблюдават и микрохеморагии. Терминът "субкортикална исхемична СД" може да се дължи и на хередитарна болест на малките съдове, наречена "мозъчна автозомно доминантна артериопатия с подкорови инфаркти и левкоенцефалопатия (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – CADASIL).

Клинична картина. Съдовата деменция съчетава симптомите на деменция с разнообразните прояви на МСБ. Когнитивният дефицит се характеризира с водещи нарушения в екзекутивните функции, в съчетание с паметови нарушения предимно в свободното припомняне, следвани от дефицит в останалите когнитивни сфери (реч, праксис, или гнозис). Поведенческите нарушения включват депресия, личностови промени, емоционална лабилност и психомоторна забавеност.

Задължително е и наличието на неврологични белези и/или други неврологични симптоми (екстрапирамидни симптоми, псевдобулбарен синдром, нарушение в походката) и наличие на съответната за МСБ находка от конвенционалното невроизобразяващо изследване (КТ или МРТ).

Диагнозата *се базира на две главни групи критерии. Първата,* са критерии залегнали в основните диагностични ръководства, каквито са четвъртата редакция на Диагностичното и статистическо ръководство на умствените заболявания (DSM-IV) и X редакция на Международната Класификация на Болестите (МКБ 10).

Втората група критерии са създадени на базата на първите са предложени от State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC) и от National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN). Според тези критерии *клиничната диагноза би могла да бъде възможна или вероятна. Сигурна би могла да бъде единствено патоанатомично верифицираната диагноза.*

При NINDS-AIREN критериите е необходимо когнитивните, неврологични и невроизобразяващи критерии да са свързани с 1 или повече от следващите условия – начало на деменцията в срок от 3 месеца след инсулта, внезапно влошаване на когнитивните функции и флуктуираща, стъпалообразна прогресия.

Към клиничните симптоми потвърждаващи *диагнозата вероятна СД* авторите включват: ранните нарушения в походката, анамнезата за нестабилност или чести непровокирани падания, ранната инконтиненция на урината, псевдобулбарните симптоми, личностовите промени и нарушенията в настроението. Характеристиките, които правят диагнозата вероятна съдова деменция несигурна или невъзможна, включват: ранно начало на паметов дефицит, прогресивно влошаване на паметта и други когнитивни функции; липса на огнищни неврологични белези; и липса на мозъчносъдови лезии на КТ и МРТ.

Наскоро експертите от работната група по СД към СЗО, предложи работен вариант на нови критерии за ранна диагноза на подкоровата СД (Съдово Когнитивно

Нарушение, СКН). Нарушенията в екзекутивните функции са изведени на първо място в когнитивния дефицит при тези болни. Разработени са и неврорадиологични (СТ и МРТ) критерии за оценка на мозъчните увреди (лакунарни мозъчни инфаркти и левкоарейоза) при деменция дължаща се на заболяване на малките мозъчни съдове. Отменено е изискването за съответствие между проявите на МСБ и началото на дементния синдром, което дава възможност за поставянето на диагнозата СД при болни, при които МРТ разкрива "тихи", подкорово разположени, лакунарни мозъчни инфаркти.

Съдово Когнитивно Нарушение" (СКН)

ASA/AHA критерии (2011) за диагностика на СКН.

На фона на разгледаното до сега, предложението за изместването на понятието „съдова деменция" към „съдово когнитивно нарушение" (СКН) има обосновка.

AHA / ASA съставиха работна група, която издаде консенсусна публикация озаглавена "Съдови приноси за когнитивни нарушения и деменция" през 2011 г. Тя предлага диагностични критерии за СКН, както и няколко препоръки по отношение на невроизобразяване и лечение на различните фази на този клиничен спектър.

Съобразно AHA / ASA критерии, СКН трябва да включва всички фази на когнитивните нарушения, свързани с мозъчно-съдова болест, от леки симптоми до изявена деменция: " СКН е синдром с клинични прояви на инсулт или субклинично съдово увреждане на мозъка и когнитивни нарушения, засягащи поне една когнитивна област".

Този диагностичен подход има предимството, че не зависи от спецификата на мозъчно-съдовия процес (кардиоемболичен, атеросклеротичен, исхемичен и т.н.). Предложени са диагностични критерии за съдова деменция (вероятна и възможна) и за съдово ЛКН (вероятна, възможна и нестабилна). Въз основа на когнитивна оценка на най-малко четири когнитивни области (екзекутивни функции, памет, езикови и зрително-пространствени функции), диагнозата „деменция" изисква спад поне в 2 области, достатъчен за да наруши ежедневните дейности.

Диагностичните критерии за ***вероятно и възможно съдово ЛКН*** са паралелни с тези на вероятна и възможна съдова деменция, с изключение на това, че инструменталните ежедневните дейности трябва да бъдат нормални или само леко нарушени. Интересното е, че ASA / AHA въведе концепция на „нестабилно съдово ЛКН" за отчитане на лица, чието когнитивно нарушение може да се възстанови към нормално функциониране по време на проследяването.

Диференциална диагноза *се прави с БА, смесена деменция, нормотензивна хидроцефалия, тумор на челния дял, фронтотемпорална деменция и др.*

Изследвания. Анамнеза, соматичен и неврологичен статус, изследвания, доказващи наличието на МСБ. Наред с рутинните хематологични, биохимични, хемореологични и хормонални изследвания, трябва да се проведат КТ и/или МРТ на главния мозък, невросонографско изследване на магистралните артерии на главата и базалните мозъчни артерии. Невропсихологичните изследвания са задължителна част от диагностичния комплекс.

Лечението *е свързано с профилактиката и лечението на мозъчния инсулт (Виж "Мозъчносъдова болест").* Повлияването на рисковите фактори е същото, както и при болните с МСБ без деменция. Провеждат се вторична профилактика и лечение с антихипертензивни, антиагреганти, антиоксидантни, невропротектори и антикоагулантни лекарствени продукти.

- *Екстракти на ginkgo Billoba* се прилагат в дневна доза 120 – 240 mg. Благоприятният ефект върху когнитивните функции се съчетава с много добър профил на безопасност.
- *Алкалоид от Vinca minor* в дневна доза 20-30 mg дневно (Vinpocetine) освен селективна церебрална вазодилатация и подобряване на реологичните свойства на кръвта, упражнява и изразен невропротективен ефект. Дълготрайните ефекти върху когнитивните функции дори превъзхождат тези на хидергина. С PET е показано, че лекарствения продукт подобрява екстракцията на глюкозата от невроните.
- *Ерготаминовият дериват nicergoline в доза 30-60 mg дн. има добър ефект.*
- *Ноотропният лекарствен продукт piracetam (nootropil, pyramem) – 2400 – 4800 mg* се прилага в комбинация с другите.
- *Ксантиновият дериват pentoxifylline* – 800 до 1200 mg дн. подобрява субективните оплаквания, социалната изолация и общата дисфункция.
- *Селективният калциев антагонист nimodipine – 90 mg дн.,* има протективно действие върху невроните, застрашени от мозъчна исхемия, оказва влияние върху паметовите нарушения, вниманието, емоционалната лабилност, депресията, страховите изживявания и нарушенията в съня.
- *Ацетилхолинестеразните (AChE) инхибитори при съдова деменция в резултат на болест на малките съдове: donepezil – 5-10 mg в еднократна дневна доза; rivastigmine– 6-12 mg на два приема; galanthamin – 20-30 mg.*
- *Лечението на психичните симптоми и промените в поведението трябва да* се провежда внимателно. Болните с дегенеративни деменции и СД често получават тежки

странични явления или състояния на объркаост, ортостатична хипотония и др. при назначаване на антидепресанти, невролептици, бензодиазепини, антиконвулсанти и др.

- *Назначаването на Vit. B_{12} и фолиева киселина при доказан недостиг може да подобри състоянието на болните.*

Прогноза. Преживяемостта е около 5 години, която е по-ниска от тази при общата популация, както и при пациенти с БА. Най-чести причини за смърт са рецидивиращите инсулти, исхемичната болест на сърцето, бронхопневмонията и септицемията.

***Фронто–темпоралната деменция* (ФТД)** е втората по честота корова дегенеративна форма на деменция в третата възраст. Терминът фронтотемпорална лобарна дегенерация (ФТЛД) обхваща група прогресивни дегенеративни заболявания на мозъка, които са хетерогенни по отношение на етиология и невропатология, но споделят обща морфологична характеристика с атрофия на челния и/или темпоралния кортекс. Клиничните синдроми на ФТЛД се характеризират с прогресивно нарушение в поведението или езиковите функции..

Номенклатурата на ФТЛД остава непостоянна. ФТЛД се разгражда като основополагащ термин за клинико-патологичен комплекс, който включва два клинични синдрома и три основни невропатологични подтипове. Клиничните синдроми - поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция (ФТД-П) и първична прогресивна афазия (ППА) - се отличават посредством най-ранните и преобладаващите симптоми. Невропатологичните подтипове се характеризират с абнормно натрупване на протеини - microtubule-associated protein tau (MAPT), transactive response DNA-binding protein с молекулярно тегло 43 kDa (TDP-43) и fused in sarcoma protein (FUS).

Патоморфология. фокална корова атрофия, засягаща предимно челните и темпорални дялове на главния мозък, при които хистологично се установяват балонирани неврони с характерни аргирофилни tau и ubiquitin позитивни вътреклетъчни включвания, невронна загуба и астроглиоза. *ФТД с два хистологични профила: Pick тип и фронто–темпорална дегенерация.* Предложени са критерии за нова молекулярна патология, *TDP-43* протеинопатия, установена като най-честата хистологична картина при ФТД и се причинява от различни мутации в различни гени. Най-често се наблюдава при спорадични и фамилни форми на ФТД с ubiquitin позитивни и tau негативни включвания (ФТД-U) с/без болест на двигателния неврон с мутациите в Progranulin ген (PGRN) и рядко във valosin-containing protein (VCP) ген при фамилни форми на ФТД-U

Клинични подтипове

Поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция (ФТД-П)

Най-честият клиничен синдром на ФТЛД е поведенческия вариант на фронтотемпорална деменция (ФТД-П). Атрофията обхваща предимно челния дял – засегнати са най-често мезофронталната, орбитофронталната и предната инсуларна кора, което води до прогресиращи личностови и поведенчески промени.

От 1994 г. до сега са публикувани четири групи диагностични критерии за ФТД-П, които отразяват развитието на концепцията на заболяването. Най-новите, предложени от Международния Консорциум за ФТД-П критерии, определят три нива на диагностична сигурност и се отнасят до шест групи на поведенчески и когнитивни симптоми

Диагностични и изследователски критерии на ФТД-П (K. Rascovsky, et al., 2011)

Възможна ФТД-П:

Наличие поне на три от следните поведенчески или когнитивни симптоми:

1- Ранна поява на поведенческа дезинхибиция

Социално неадекватно поведение

Загуба на маниери на благоприличие

Импулсивни и невнимателни действия

2- Ранна поява на апатия или намалена инициативност

3- Ранна загуба на емпатия

Снижен емоционален отговор към нуждите и чувствата на другите

Снижени социални интереси, обвързаност или лична ангажираност

4- Ранна поява на персеверативно, стереотипно или компулсивно / ритуалистично поведение

Прости репетитивни движения

Компулсивни действия или ритуалистично поведение

Стереотипност на речта

5- Хипероралност или хранителни промени

Променени хранителни предпочитания

Склонност към преяждане, повишена консумация на алкохол или цигари

6- Невропсихологичен профил:

Дисекзекутивен синдром/бедно генериране

Сравнително съхранена епизодична памет

Сравнително съхранени зрително-пространствени функции

Вероятна ФТД-П

Критерии за възможна ФТД-П + следните 2 критерия:

1- **Проява на значителен функционален спад**

2- **Невроизобразяващи изследвания отговарящи на ФТД-П**

Фронтална и/или предна темпорална атрофия на КТ/МРТ

Фронтална и/или предна темпорална хипоперфузия или хипометаболизъм на PET/SPECT

ФТД-П с дефинитивна фронтотемпорална лобарна патология

Възможна или вероятна ФТД + поне един от следните критерии:

1- Хистопатологично потвърждение (биопсия или постмортем)

Следните 3 главни молекулярни субгрупи:

FTLD- tau (ФТД с tau inclusions)

FTLD- TDP (ФТД с TAR DNA-binding protein inclusions)

FTLD- FUS (ФТД с immunoreactive for fused in sarcoma protein)

2- Откриване на позната патогенна мутация

MAPT/CHMP2B/VCP/PGRN с автозомно-доминантно унаследяване

Изключващи критерии за ФТД-П

1- Профилът на дефицита да отговаря на друго недегенеративно системно заболяване или състояние

- Делир, мозъчно-съдова болест, церебеларни атаксии, травма, инфекции; хипотиреоидизъм, токсични причини и др.

2- Психиатрично заболяване

3- Наличие на биомаркери, в подкрепа на болест на Алцхаймер(БА) или други невродегенеративни заболявания

- Патологични мутации – APP/PSN; сензитивни или специфични CSF маркери; PIB-невроизобразяване;

Първична прогресивна афазия (ППА)

Езиковите варианти на ФТЛД са обобщени под термина първична прогресивна афазия (ППА). Те включват семантичен вариант ППА (ППА-С), наричан също семантична деменция и нефлуентен вариант ППА (ППА-НФ), наричан също

прогресивна нефлуентна афазия. Последните диагностични критерии предлагат трети подтип на ППА, който не отговаря на критериите за ППА-С и ППА-НФ и е наречен логопеничен вариант на ППА (ППА-Л). При ППА-Л атрофията засяга предимно задните кортикални участъци с асиметрична (повече вляво) темпоро-париетална атрофия.

Критерии за нефлуентен/аграматичен вариант на ППА-НФ (Gorno-Tempini, 2011)

I- Клинична диагноза

Поне един от следните основни критерии:

1- Аграматизъм в езиковата продукция

2- Апраксия на речта

Поне 2 от следните 3 допълнителни критерии:

1- Нарушено разбиране на синтактично комплексни изречения

2- Съхранено разбиране на отделни думи

3- Съхранено познаване на предметите

II- Подкрепящи невроизобразяващи критерии:

Клинична диагноза + един или повече от следните критерии

1- МРТ данни за задна фронто-инсуларна атрофия предимно вляво

2- Задна фронто-инсуларна хипоперфузия или хипометаболизъм на SPECT/PET предимно вляво

III- Дефинитивна диагноза

Клинична диагноза + следните 2 критерия:

1- Хистопатологична проява на специфична невродегенеративна патология (FTLD-tau, FTLD-TDP, AD и др.)

2- Наличие на позната патологична мутация

Критерии за семантичен вариант на ППА-С (Gorno-Tempini, 2011)

I- Клинична диагноза

Наличие на следните 2 основни критерии:

1- Нарушено назоваване

2- Нарушено разбиране на отделни думи

Поне 3 от следните 4 допълнителни критерии:

1-Нарушено познаване на предметите

2- Дислексия или дисграфия

3- Съхранено повтаряне

4- Съхранена речева продукция

II- Подкрепящи невроизобразяващи критерии:

Клинична диагноза + следните критерии

1- МРТ данни за предимно предна темпорална атрофия

2- Предимно предно темпорална хипоперфузия или хипометаболизъм на SPECT/PET

III- Дефинитивна диагноза

Клинична диагноза + следните два критерия:

1- Хистопатологична проява на специфична невродегенеративна патология (FTLD-tau, FTLD-TDP, AD и др.)

2- Наличие на позната патологична мутация

Припокриване на ФТЛД с кортикобазална дегенерация (КБД), прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП) и болест на двигателния неврон (БДН)

Има значителни клинични и хистопатологични припокривания на ФТЛД със заболявания, протичащи с атипичен паркинсонизъм – кортикобазална дегенерация (КБД), прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП) и болест на двигателния неврон (БДН). До 15% от пациентите с ФТЛД показват симптоми на ЛАС. Около 5 % от пациентите с ЛАС развиват пълния клиничен фенотип на ФТД-П, ППА-С или ППА-НФ.

Изследвания

Необходими са лабораторни, ликворни и невроизобразяващи изследвания за изключване на съдови, инфекциозни, възпалителни, неопластични/ паранеопластични и метаболитни заболявания, някои от които могат да бъдат лечими. Засега няма ликворни биомаркери, които да служат за директна диагноза на ФТЛД. Ликворните биомаркери за тау и бета-амилоид, специфични за БА, са полезни за отдиференциране на случаите с БА.

Лечение на други форми на деменция (ФТД, ПСП и КБД)

Отчита се слаб, временен симптоматичен ефект върху когнитивните функции с инхибитори на ацетилхолинестеразата и Memantine.

- **Инхибитори на ацетилхолинестеразата** (лек, умерен и тежък стадий на деменция)
- *Donepezil – 5*-10 mg дневно
- *Rivastigmine (tabl.)* –6-12 mg дневно
- *Galantamine* –20-30 mg дневно

Memantine – 10-20mg дневно (умерен и тежък стадий на деменция)

II. Синдромологично и симптоматично лечение

Лечение на паркинсонизма

Лечение на депресията

Лечение на поведенческите нарушения

III. Немедикаментозно лечение

Когнитивна рехабилитация и стимулация

Физикална рехабилитация

Болестта с *дифузни телца на Lewy* съчетава дементен и паркинсонов синдром и заема междинно място между БА и ПБ.

Критерии за клинична диагноза:

1. За поставяне на диагнозата ***вероятна*** болест с дифузни телца на Lewy са необходими *два* от следните основни симптоми и *един* за поставяне на диагнозата ***възможна*** (DLB Consortium, 2005 год.):

А) Флуктуация в когнитивното състояние с изразена променливост в сферата на вниманието;

Б) Повтарящи се зрителни халюцинации, които са добре оформени и детайлни;

В) Симптоми на спонтанен паркинсонизъм.

Деменцията се проявява с нарушение в паметта, екзекутивните функции, речта и праксиса. За разлика от БА, при *болестта с дифузни телца на Lewy* са налице по-изразени нарушения в разпределеното внимание, екзекутивните функции и вербалната флуидност. Възможно е спонтанно подобрение на симптоматиката, както и появата на "плато" в хода на заболяването за период от няколко месеца. Паркинсонизмът е спонтанен и е доминиран от ригидно променения мускулен тонус и брадикинезията, треморът не е характерен симптом. Халюцинациите са предимно зрителни с рекурентен характер.

Характерно за зрителните халюцинации е, че типично са добре организирани и системни, а за флуктуацията в когницията - че се съчетава с явни колебания във внимание и бодърстване. По отношение на спонтанния паркинсонизъм се приема, че той се развива след или до 1 година преди появата на деменция.

В подкрепа на диагнозата са и наличието на REM sleep behavior disorder, тежка невролептична сензитивност и/или данни от PET/SPECT за нисък dopamine transporter uptake в базални ганглии.

Освен изброените симптоми при ДТЛ могат да се наблюдават също: повтарящи се падания, синкопи, транзиторна загуба на съзнание, систематизирани налудности и халюцинации в други модалности, тежки автономни нарушения и депресия. Също така се посочва, че редица други биомаркери (невроизобразяващи, ЕЕГ и др.) биха могли допълнително да допринесат за диференцирането на ДТЛ от другите дементни състояния и заболявания и на първо място от болест на Алцхаймер.

Лечение. Отчита се положителен ефект върху когнитивните нарушения (значимо по-добър отколкото при болестта на Алцхаймер) с приложението на антихолинестеразни средства.

I. Лечение на когнитивните нарушения

Инхибитори на ацетилхолинестеразата

- *Rivastigmine* –6-12 mg дневно
- *Donepezil* –5-10 mg дневно
- *Galantamine* –20-30 mg дневно

Принципи и критерии при диагностицирането на деменция при Паркинсонова болест

Деменцията при Паркинсонова болест (ПБ) може да бъде резултат от подкорова лезия, съчетание с БА или корова локализация на телцата на Lewy с невронна загуба или от комбинацията на трите възможности. В 65% от болните заболяването протича с картина на подкорова дисфункция.

Паркинсоновата болест (ПБ) често се асоциира с леки когнитивни нарушения и деменция, като средната болестност от деменцията при ПБ се оценява на 40%, а кумулативния риск достига до 80%. Средната продължителност на развитие на ПБ до появата на деменция е около 10 години, но е налице голяма вариабилност. Специфичните Movement Disorder Society (MDS) Task Force критерии (2007 г.) за вероятна Паркинсонова болест с деменция (ПБ-Д) включват задължително развитието

на деменцията в хода на разгърната ПБ. Следователно основна първа стъпка за диагнозата ПБ-Д е поставяне на диагнозата идиопатична ПБ преди развитието на дементните симптоми. Диагностицирането на деменцията трябва да се базира на наличието на дефицити в поне две от четирите основни когнитивни области (внимание, памет, екзекутивни и зрително-пространствени умения), установени чрез клиничното и невропсихологично изследване, като тези дефицити да оказват значим ефект върху ежедневното функциониране на пациента.

За поставянето на диагнозата вероятна ПБ-Д е задължително наличието на типичен профил на когнитивни дефицити с водещи нарушения във внимание, екзекутивни функции, зрително-пространствени функции и нарушено свободно припомняне при обичайно подобрение при подпомагане. Наличие на поне един поведенчески симптом (апатия, депресия или тревожност, халюцинации, налудности, ексцесивна дневна сънливост) подкрепя диагнозата вероятна ПБ-Д, но липсата на поведенчески симптоми не изключва диагнозата. През последните години задълбочено се изследват редица други биомаркери (вкл. невроизобразяващи и ликворни), които биха могли да допринесат допълнително за възможно най-ранната диагноза и диференциална диагноза от другите дементни състояния и заболявания.

Лечение. Отчита се положителен ефект върху когнитивните нарушения (значимо по-добър отколкото при болестта на Алцхаймер) с приложението на антихолинестеразни средства.

I. Лечение на когнитивните нарушения

Инхибитори на ацетилхолинестеразата

- *Rivastigmine* –6-12 mg дневно
- *Donepezil* –5-10 mg дневно
- *Galantamine* –20-30 mg дневно

Прогресивната супрануклеарна парализа (ПСП). (Виж "7. Дегенеративни заболявания на нервната система").

Прогресивната супрануклеарна парализа (ПСП) е прогресивно дегенеративно заболяване. Болестността се изчислява на 6,4 на 100 000 души. Представлява 4% до 10% от всички случаи с паркинсонизъм.

В клиничната практика за диагностика на заболяване най-често се използват критериите, предложени от NINDS-SPSP през 1996 г. Голямо европейско клинико-патологично проучване от 2013 г. установява, че NINDS-SPSP критериите за вероятна

ПСП са с най-голяма специфичност в сравнение с други критерии, докато комбинацията от критерии за възможна и вероятна ПСП се отличава с най-голяма сензитивност. За рутината клинична практика, където високата сензитивност е от по-голямо значение, се препоръчва използването на комбинацията от критерии за възможна и вероятна ПСП съгласно NINDS-SPSP.

NINDS-SPSP критериите за вероятна/възможна ПСП включват развитие с начало след 40-годишна възраст на забавеност на вертикалните сакади или вертикална погледна пареза в съчетание с изразена постурална нестабилност с падания от първата година на заболяването. Характерни за заболяването са също развитието на симетричен паркинсонизъм (т.е. симетрична акинезия или ригидност, по-изразени проксимално от дистално), абнормна поза на тила (особено ретроколис), лош или липсващ отговор от Леводопа, ранна дизартрия, ранна дисфагия, ранна апатия и ранно начало на специфични фронтален тип когнитивни нарушения. Подобно на другите заболявания и тук през последните години задълбочено се изследват редица други биомаркери (вкл. невроизобразяващи, ликворни и др.), които биха могли да допринесат допълнително за възможно най-ранната диагноза и диференциална диагноза от другите дементни състояния и заболявания.

Лечение. Болните отговарят слабо и за кратко време на допаминергичната терапия.

Принципи и критерии при диагностицирането на КБД

Кортикобазалната дегенерация (КБД) е прогресивно невродегенеративно заболяване, което типично се представя с асиметричен паркинсонизъм и корови дисфункции. Редица проучвания сочат, че когнитивните нарушения са чест симптом при КБД, като деменцията може да е дори начален белег на заболяването.

Съгласно настоящите международни критерии от 2013 г. диагнозата вероятна КБД включва подмолно начало и бавна и постепенна прогресия на оплаквания с давност от поне 1 година при пациент над 50-годишна възраст. Клиничната картина включва асиметрично представяне на поне 2 от следните симптоми: ригидност/акинезия, дистония или миоклония на крайник и поне 2 от следните: апраксия (оробукална или на крайник), кортикален сензорен дефицит или феномен на чуждия крайник). Клиничната картина би могла да включва поне 1 от горните симптоми в съчетание с дисекзекутивни нарушения, поведенчески/личностни промени, зрително-пространствени нарушения и/или специфични нарушения в речта.

За изключващи критерии за заболяването се приемат наличието на класически 4-Hz ПБ тремор в покой, много добър и продължителен Леводопа отговор, наличие на халюцинации, дизавтономия, изразени малкомозъчни симптоми, засягане на централен и периферен мотоневрон и/или семантична първично прогресивна афазия в клиничната изява.

Наличието на голямо разнообразие в клиничната картина на заболяването води обаче до значимо припокриване на изявата му с тези на другите по-горе споменати дегенеративни деменции. Това води от своя страна до относително ниска сензитивност и специфичност на критериите, базирани изцяло само на клиничните симптоми. През последните няколко години се обръща особено внимание на необходимостта от използване на допълнителни биомаркери (невроизобразяващи, ликворни) с оглед диференциране на КБД от другите деменции.

Лечение. Болните отговарят слабо и за кратко време на допаминергичната терапия.

Деменция при болестта на Huntington. Затруднения в диагнозата възникват при липса на фамилна анамнеза и манифестиране на когнитивните и психичните нарушения преди хореиформените хиперкинези. С МРТ се установява атрофия на опашатото ядро.

Деменцията, свързана със злоупотреба на алкохол, представлява 4-5% от всички деменции и се диагностицира при изключване на всички други причини. Рядко започва преди 35 годишна възраст. Диференциалната диагноза се затруднява от едновременното наличие на БА или СД. В полза на алкохолната деменция са КТ данни за частично отзвучаване на коровата атрофия и клиничното подобрение след няколко месечна абстиненция.

<u>Трансмисивни деменции</u>

Деменцията при СПИН обикновено протича с постепенна, бавна прогресия и по-рядко – с внезапно начало и бързо развитие. SPECT визуализира глобална редукция в натрупването на радионуклеида. Важно значение има доказването на HIV инфекцията.

Острата форма на ***болестта на Creutzfeldt-Jakob*** с изразени когнитивни нарушения, ранни миоклонуси, малкомозъчни, пирамидни и екстрапирамидни

симптоми, характерни промени в ЕЕГ и нормална КТ се разграничава лесно от БА, СД и СПИН.

Невросифилисът е причина за деменция изключително рядко (под 0,5% от всички деменции).

Деменция при краниални травми. Краниалната травма се приема като причина, когато началото на деменцията е свързано с нея. Изключение правят болните с хроничен субдурален хематом, които развиват прогресивен интелектуален дефицит. Деменцията при боксьори (dementia pugilistica) може да възникне дори и години след прекратяване на травмите. Съчетава се с огнищни неврологични симптоми.

Деменция при множествена склероза. Лекият интелектуален дефицит се свързва с локализацията и продължителността на заболяването. Трудности в диференциалната диагноза възникват в случаи с дементен синдром, включващ предимно психични симптоми. Младата възраст, типичните неврологични белези, визуализираните с МРТ плаки на демиелинизация и дифузната корова атрофия подкрепят диагнозата.

Деменцията при нормотензивна хидроцефалия се отнася към потенциално обратимите. Тя може да бъде идиопатична или вторична. Триадата от клинични симптоми – атаксия на походката, инконтиненция на урината и деменция с бързо начало при относително млади пациенти с анамнеза за краниална травма, менингит или субарахноиден кръвоизлив, улеснява диагнозата. Протичането е прогресивно, понякога с краткотрайни флуктуации. Може да се сгреши с деменция при БА или ПБ. КТ изобразява изразено разширение на вентрикулите с перивентрикулни хиподензни зони и минимална външна хидроцефалия.

Деменцията при хипотиреоидизъм протича клинично със съчетание от намалена физическа активност и сънливост, паметови нарушения, мудност и микседем. Препоръчва се изследване на тироидните хормони. При съответно лечение е обратима.

Деменция при дефицит на витамин B_{12} и фолиева киселина. Дефицитът на вит. B_{12} се открива често при първична дегенеративна деменция. Въпреки липсата на доказателства за причинна връзка между витаминния дефицит и възникването на деменция, се препоръчват изследвания в тази насока.

Деменциите при спиноцеребеларни дегенерации са спорадични или фамилни. Редица идиопатични дегенеративни заболявания, които засягат малкия мозък и неговите връзки, съчетават симптоми от увреждане на екстрапирамидната и автономната нервна система с деменция. Затрудненията в диагнозата възникват при

проява на деменцията у членове на фамилията без останалите симптоми на спиноцеребеларни дегенерации.

8. Заболявания на нервно-мускулното предаване

8.1. Myasthenia gravis (МГ)

Представлява автоимунно заболяване, което се характеризира с болестна уморяемост на напречно-набразденатa мускулатура и мускулна слабост поради нарушено предаване на нервните импулси на нивото на нервно-мускулния синапс. МГ е една от честите причини за остро или прогресивно развитие на дифузна мускулна слабост.

Епидемиология. Заболяването е сравнително рядко – средно 5 (между 4 и 8) на 100 000 души население. Развива се най-често между 20 и 30 годишна възраст, по-често при жените (жени:мъже – 2:1; 3:1). Има и втори пик между 50 и 70 годишна възраст, когато се засягат повече мъжете (мъже:жени – 3:2).

Етиологията е с автоимунна, при вероятно участие на тимусната жлеза. При 10-15% от пациентите има тумори и при над 50%, предимно млади жени - хиперплазия на тимусната жлеза.

Обсъжда се и генетично предразположение, както и влияние на токсични, инфекциозни и ендокринни фактори, без да е потвърдена тяхната роля. Диагностицират се по-често и някои автоимунни заболявания: тиреотоксикоза, ревматоиден артрит, лупус, полимиозити, апластични анемии и др.

Патогенеза. Нарушението на нервно-мускулното предаване е свързано със значителна редукция на количеството на ацетилхолиновите (Ach) рецептори в постсинаптичната мембрана на нервно-мускулния синапс. Увреждането се дължи на антитяло-медииран и комплемент-зависим автоимунен отговор с продукция на антитела срещу никотинчувствителните ацетилхолинови рецептори. Повишен титър на антитела се установява при 80-90% от болните с генерализирани форми на МГ и при около 60% от пациентите с очна форма. При половината от пациентите (20-50%), които имат нормален титър на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори (т.н. серонегативни пациенти), се откриват антитела срещу мускулно специфичната тирозин киназа (анти – MuSK антитела). Мускулно-специфичната киназа има важно значение при диференциацията на постсинаптичната мембрана и формирането на Ach-рецептори.

Антителата блокират ефекта на ацетилхолина или водят до по-бърза деструкция на рецепторите. Обсъжда се и възникване на комплемент-медиирано увреждане на постсинаптичната мембрана. Крайният ефект е намаляване на постсинаптичните потенциали, които са недостатъчни да предизвикат разряди в мускулните влакна и по този начин намалява контрактилната сила на напречно-набразденатa мускулатура. Най-често се засягат влакната с най-малко ацетилхолинови рецептори и с постоянна активност – очедвигателната, лицевата, гълтателната, фонационната мускулатура и тази свързана с поддържане на изправеното положение на главата.

Описани са поне шест различни конгенитални миастенни синдрома, които се унаследяват автозомно-рецесивно. При вродените форми се установяват значителен брой дефекти както на постсинаптично ниво (75% от болните), така и на пресинаптично и синаптично ниво, без образуване на антитела срещу ацетилхолиновия рецептор. При неонаталната миастения на деца, родени от майки с МГ, се касае за трансплацентарно преходно пренасяне на антитела от майката към плода.

Патоморфологичните промени не засягат ЦНС и периферните нерви. Установени са електронномикроскопски изменения на нервно-мускулния синапс – разширяване и опростяване на структурата на постсинаптичните гънки и синаптичното пространство. В по-късните стадии на заболяването може да се развие дегенерация и сегментна некроза на изолирани мускулни влакна в мускулите с най-изразена пареза. Понякога е на лице и лимфорагия между мускулните влакна, която не може да обясни наличието на дифузна мускулна слабост.

Клиничната картина зависи от формата на заболяването.

1. Вродена (конгенитална) миастения е рядка полиморфна форма на заболяването с изразени симетрични нарушения на външните очни мускули, които често достигат до пълна офталмоплегия. В по-слаба степен се засягат мускулите на лицето, тялото и крайниците, както и булбарната и дихателна мускулатура, особено при плач. Тази форма има благоприятен ход на протичане и най-често не застрашава живота на децата. Понякога тя се проявява едва във втората декада от живота на болните, но при всички случаи диагнозата конгенитална миастения се изключва ако има повишен титър на антитела срещу ацетилхолиновия рецептор.

2. Миастения на новородените (неонатална) е преходно състояние (средна продължителност около 20 дни), което се установява при 10-20% от децата, родени от майки боледуващи от МГ. Характерни симптоми в клиничната картина са мускулна слабост и хипотония, затруднено хранене и плач, дихателни нарушения. Много рядко

се наблюдават птоза и офталмоплегия. Рядко се установяват и намалени интраутеринни движения на плода. При своевременно и правилно лечение и поддържане на жизнените функции заболяването има благоприятна прогноза, като симптомите отзвучават напълно в рамките на два месеца.

3. Придобитата миастения най-често започва постепенно и незабележимо, макар че в редки случаи може да се наблюдава и остро развитие на мускулна слабост. Слабостта може да бъде свързана с предхождаща инфекция, операция, стрес или да настъпи след раждане, но обикновено предхождащо заболяване не може да бъде идентифицирано. Основната клинична проява е настъпването на бърза уморяемост на мускулите при активност, като най-често се засягат мускулите инервирани от краниалните нерви (КН), мускулите на трупа и проксималните мускули на крайниците. Външните очни мускули и левaторът на клепача се засягат най-често и в най-тежка степен. Характерно е, че се наблюдава в еднаква степен птоза на клепачите и нарушение в затварянето на очната цепка (m. orbicularis oculi) при запазени зенични реакции на светлина и акомодация и неспецифична диплопия, дължаща се на преумора на различни мускулни групи.

Мускулната уморяемост с намалена сила в лицевата и дъвкателната мускулатура затрудняват храненето и придават на лицето характерен хипомимичен вид, понякога с придържане на долната челюст поради невъзможно затваряне на устата. Нарушена е фонацията с носов, накъсан до невъзможен говор. В по-напредналите случаи е затруднено гълтането, често течностите излизат през носа на болните. Невъзможна е флексията на шията спонтанно и срещу съпротива и пациентите често запазват положението на главата като си помагат с ръка. В по-късни етапи са затруднени сресването на косата, храненето, говорът, изкачването по стълби и ставането от легло.

Друга характерна клинична особеност е засилването на симптомите в хода на деня поради преумора на определени мускулни групи – например на външните очни мускули при четене и гледане на телевизия, на мускулите на фонацията след по-продължителен разговор или на проксималните мускули на крайниците след физическа активност. Някои пациенти имат влошаване рано сутрин, което се свързва с недостатъчна продължителност на ефекта на вечерната доза лекарствен продукт. В началото на заболяването и при по-леките му форми мускулната умора се преодолява бързо след покой.

Не се наблюдава промяна в рефлексната дейност, сетивната функция, както и на дейността на сърцето и на гладките мускули.

В зависимост от предилекционното засягане на мускулатурата се различават предимно очна, булбарна и генерализирана форма.

Изолираната очна форма се среща при около 15-20% от болните и води само до инвалидизация, без да застрашава живота им. В началото на заболяването е трудно да се отграничи коя форма на МГ ще остане само очна и коя ще прогресира до генерализирана (около 80% от пациентите).

Генерализираната форма се разделя на лека, средно тежка и тежка според клиничното протичане и инвалидизацията. Към тежката форма се отнася и острата мълниеносна форма на МГ, която започва с бързо развитие на изразена мускулна слабост с тежко засягане на булбарната и дихателната мускулатура (15% от болните). При тези пациенти има по-често данни за тимом, лош отговор към лечението и висока смъртност. При някои от тези пациенти могат да се установят и атрофии на мускулите с електрофизиологични денервационни прояви.

Мускулната слабост при генерализираната форма е с непостоянен характер и интензивност. В около 50% от болните първата клинична проява е във външните очни мускули и се изразява в асиметрична или симетрична птоза на клепачите и диплопия в различна степен на изразеност. В по-късните стадии на заболяването тези симптоми се наблюдават в 90-95% от случаите. При около 40% от пациентите се развива дисфагия в резултат на увреждане на мускулите на мекото небце и фаринкса. В около 10% от случаите заболяването може да започне в лицевата, дъвкателната, гълтателната или мускулатурата свързана с фонацията, а в по-късните стадии на генерализираната МГ такова засягане има при около 80% от пациентите.

При серонегативните пациенти с анти-MuSK антителата съществуват особености в клиничната картина. Тези пациенти са предимно жени, при които по-често се въвлича дихателната и булбарна мускулатура, често с атрофия на езика и лицевата мускулатура. Други пациенти проявяват слабост на шийната, раменна и дихателната, без засягане на очедвигателната мускулатура. Характерна особеност на пациентите с анти-MuSK положителните антитела е слабият терапевтичен отговор и дори влошаване от лечение с ацетилхолинестеразни инхибитори.

За отчитане на тежестта на заболяването може да се използва *модифицираната скала на Osserman*:

- I степен – само очни симптоми;
- II степен – леки генерализирани симптоми и леки до умерени орофарингеални симптоми;

- III степен – умерено изразена генерализирана мускулна слабост с умерени орофарингеални симптоми;
- IV степен – тежко изразена генерализирана мускулна слабост; включва орофарингеалната и дихателната мускулатура;
- V степен – миастенна криза.

Основните животозастрашаващи симптоми при МГ са *слабостта на гълтателната и дихателната мускулатур*а. Дишането се засяга поради намалената мускулна сила на дихателната мускулатура (диафрагма и интеркостални мускули), което води до повърхностни дихателни движения с понижаване на белодробната вентилация. Компенсаторното ускоряване на дишането задълбочава мускулната умора и хиповентилацията с опасност от развитие на дихателна недостатъчност, която може да настъпи много бързо на фона на относително задоволителни показатели на газообмена и външното дишане. Затова е *необходимо стриктно проследяване на основните дихателни параметри (дихателна честота, минутен дихателен обем, витален капацитет, кислородна сатурация, наличие на диспнея и цианоза)* при всеки пациент с бързо влошаване на състоянието и заплашваща миастенна криза. Други механизми за нарушаване на дишането при МГ са механичната задръжка на секрети в трахеобронхиалното дърво в резултат на затруднено откашляне и развитие на аспирационен синдром вследствие на нарушения в гълтането.

Миастенната криза се характеризира с *генерализирана мускулна слабост и патологична уморяемост, водещи до засилване на очните и булбарни нарушения и развитие на дихателна недостатъчност*. Възниква в резултат на неадекватно антихолинестеразно лечение; започването на лечение с *високи дози кортикостероиди или azathioprine* предизвиква временно влошаване на симптоматиката при около половината от болните, а при 10% от тях може да се стигне и до дихателна недостатъчност; интеркурентни инфекции, физическо усилие, стресови ситуации, оперативно лечение, лъчетерапия, раждане и др. *Лекарствените продукти прилагани в анестезиологичната практика (недеполяризиращи релаксанти, бензодиазепини, локални анестетици, други седативни и наркотични аналгетици*) и над 30 лекарствения продукт, като антибиотици от аминогликозидната група (*gentamicin, neomycin, amikacin, kanamycin и colistin*) и други като *chinine*, антиаритмични средства (*procainamide, chinidine, propranolol* и др.), *D-penicillamin* и др. могат да влошат невромускулното предаване. При 30-50% от случаите не може да бъде установен факторът довел до влошаването.

Тежките миастенни кризи не могат да се преодолеят с корекция на антихолинестеразното лечение и при тях е необходимо провеждане на *дихателна реанимация*. При 15-27% от пациентите с МГ, в рамките на първите две години от началото на заболяването, се развива миастенна криза с дихателна недостатъчност и необходимост от оротрахеална интубация и изкуствена белодробна вентилация (ИБВ). Много рядко по-леките кризи могат да бъдат преодолени само с лекарствени средства – повишаване на дозировката на антихолинестеразните лекарствени продукти.

Покачването на дозата на ацетилхолинестеразните инхибитори при пациенти с влошаващо се състояние може да доведе до т.н. ***холинергична криза***. Повишеното количество на ацетилхолин се свързва в по-голяма степен с ацетилхолиновия рецептор и води до деполяризационен невромускулен блок, подобен на този предизвикан от сукцинилхолин. По този начин отново възниква мускулна слабост като има дисоциация между покачването на дозата на антихолинестеразните средства и намаляването на техния ефект. Появяват се и системни М-холинергични странични ефекти – диария, колики, повишена бронхиална секреция и слюноотделяне, брадикардия и хипотензия, както и мускулни фасцикулации. В резултат на засилващата се мускулна слабост и хиперсекреция се стига до развитие на дихателна недостатъчност. Диференциалната диагноза между двата вида кризи в острия период е затруднена. Поради това се препоръчва спирането на антихолинестеразната терапия при развитие на дихателна недостатъчност и провеждане на дихателна реанимация, а на по-късен етап лечението се подновява. Друг аргумент в полза на прекъсването на антихолинестеразното лечение при миастенна криза е, че то най-често вече е неефективно за пациента и може само да доведе до холинергична криза.

Изследвания. За потвърждаване на диагнозата се използват различни фармакологични, електромиографски, серологични и рентгенологични изследвания.

Антихолинестеразните тестове (neostigmine**,** edrophonium) се провеждат след измерване на мускулната сила с динамометрия или на виталния капацитет преди и след приложение на съответния лекарствения продукт. Това тестуване може да се проведе със sintostigmin, приложен интрамускулно (1,5 mg) или бавно венозно (0,5 mg). Подобрението следва да се отчете от 15 минута до 2 час след апликацията. За предотвратяване на мускариновите ефекти е желателна премедикация с atropin. Отчитането на подобрението може да стане клинично, но е по-добре то да бъде потвърдено електромиографски. Негативният тест не изключва наличието на МГ, но е насочващ за търсене на друга причина за мускулната слабост.

Електромиографското тестуване включва репетитивна нервна стимулация (РНС) с ниски честоти на стимулация (1-3-5 Hz) и отчитане на типичен декрементен отговор. То е най-често използваният метод за установяване на нарушения в нервно-мускулното предаване. Налице е положителен декремент в 95% от случаите с генерализирана форма на миастения и при 40% от пациентите с очна форма. За положителен декремент (1:5) се приемат стойности над минус 10%.

По-чувствителен и специфичен метод за установяване на субклинични нарушения в нервно-мускулното предаване е ЕМГ на единично мускулно влакно (single-fiber EMG). Този метод е положителен при 96% от пациентите с генерализирана форма на миастения и при 80% от случаите с очна форма. Оценява нервно-мускулният jitter. При миастения той е абнормно увеличен, дори и в клинично незасегнати мускулни групи, при които РНС не показва декремент.

Повишен титър на *антитела срещу ацетилхолиновия рецептор* се установява при около 80% от болните с генерализирана и 50% от тези с очна форма. Титърът на антителата е еднакво повишен независимо от това дали болният е с влошаване или в ремисия, т.е. те не могат да се използват като прогностични фактори за тежестта на миастенията, както и за отговора към имуномодулиращата терапия. При половината от серонегативните миастенно болни се установяват анти-MuSK антитела. Antistriated muscle (anti-SM) антитела представляват антитела срещу напречнонабраздените мускулни влакна. Положителни са при около 84% от младите пациенти (< 40 години) с данни за тимом.

Използваните диагностични тестове са еднакво надеждни, като комбинацията от тях води до поставяне на диагнозата в 95% от случаите.

В диагностиката на миастенно болните съществено значение има и *КТ на предния медиастинум* за установяване на тимом или хиперплазия на тимусната жлеза.

Диференциална диагноза. Диагнозата на МГ в някои случаи може да бъде много трудна, поради факта, че има редица заболявания, които протичат със слабост на мускулите, инервирани от краниалните нерви или на мускулите на тялото и крайниците. Също така в хода на някои автоимунни заболявания може да се включи като съпътстващ процес и МГ, което затруднява поставянето на диагнозата – например при хипо- и хипертиреоидни състояния, лупус и др.

Много често при очната форма на МГ се налага да се изключат други причини, водещи до подобни оплаквания – надядрени увреждания при различни заболявания (прогресираща надядрена външна офталмоплегия, спиноцеребеларна и

оливоцеребеларни атрофии, процеси в горните отдели на мозъчния ствол с различна етиология), очна форма на мускулна дистрофия, множествена склероза, синдром на Guillain - Barre (окулофарингеален и Miller - Fisher вариант) и др. При тежко, предимно булбарно миастенно засягане, е необходимо да се направи диференциална диагноза с процеси, които ангажират мозъчния ствол – туморни, съдови, амиотрофична латерална склероза и др.

Генерализираната слабост при МГ трудно се разграничава от подобна симптоматика при миопатии, полимиозити, хипертиреоидизъм, синдром на Guillain - Barre, порфиринова полиневропатия, хипер- и хипокалиемична периодична парализа. За правилно поставяне на диагнозата е необходимо да се обърне внимание на разликите в рефлексната дейност, сетивността, параклиниката и електрофизиологичната находка.

Някои токсични увреждания на нервно-мускулното предаване или на периферните нерви могат да имитират миастения – дифтериен токсин, ботулинов токсин, инсектициди, антибиотици, ухапвания от змии и паяци, растителен D - tubocurarinи др.

Фосфорорганичните вещества, които са широко разпространени като пестициди, инхибират необратимо ацетилхолинестеразата. Те се абсорбират през белия дроб, гастроинтестиналния тракт и кожата, след което предизвикват мускаринови и никотинови ефекти. При тежки отравяния настъпва депресия на дихателния център в продълговатия мозък. В следващите 24-96 ч. след острия токсичен период се развива прогресивна мускулна слабост, а по-късно - дистална аксонна полиневропатия, по-изразена за краката, отколкото за ръцете. Ефектите на всички фосфорорганични вещества с изключение на нервно-паралитичните газове са преходни.

При *синдрома на Lambert-Eaton*, също се наблюдава нарушение на невро-мускулното предаване и миастеноподобна картина, която има типични клинични и ЕМГ разлики от МГ.

Лечението включва от една страна антихолинестеразни средства, а от друга – имуносупресивни терапевтични подходи – тимектомия, кортикостероиди, azathioprine и cyclosporine. Напоследък се прилагат и имуномодулиращи техники за кратки периоди и при определени показания – плазмафереза и високи дози имуноглобулини. При развитие на дихателна недостатъчност се провежда респираторна реанимация. Понякога се налага комбиниране на отделните терапевтични подходи.

Антихолинестеразните средства блокират обратимо ензима ацетилхолинестераза и забавят хидролизата на ацетихолина. Най-често в практиката се използва *pyridostigmin* и *neostigmine.*

***Първи избор** е Pyridostigmin* поради най-продължителен ефект и предизвиква най-малко мускаринови странични ефекти, поради което е най-широко разпространен в практиката. Обичайната доза на pyridostigmin е 30 - 90 mg на 4-6 часа. В началото на лечението и при по-леките форми може да се започне с 30 mg 3-4 пъти дневно. Ефектът на лекарствения продукт започва след 20 минути с максимум на първия час и продължителност 3-4 часа. При недостатъчен ефект може да се увеличи еднократната доза или да се съкрати интервалът между приеманите дози. Максималната еднократна доза при по-големи интервали на прилагане е 180 mg. Pyridostigmin може да се прилага и парентерално в доза 1/60 до 1/30 от оралната доза (1-2 mg).

Neostigmine се използва по-рядко, може да бъде прилаган парентерално в доза 1-5 mg на всеки 2-6 часа. При липса на ефект от антихолинестеразните средства и повишаване на дозата съществува опасност от развитие на холинергична криза с картината на засилваща се мускулна слабост, гадене, повръщане, куркания на червата, диария, брадикардия, изпотяване, повишена саливация и миоза (зеници под 2 mm). Проучванията сочат, че холинергичната криза е рядка причина за развитие на дихателна недостатъчност в практиката. *Pyridostigmin* е средство на избор за симптоматично лечение на МГ особено в ранните етапи на заболяването и при леки, особено очни форми на МГ.

Имуносупресивни и модулиращи средства се използват при недостатъчен ефект от симптоматичното лечение.

Тимектомия се прилага при всички пациенти с неусложнена миастения след пубертета и под 50-55 годишна възраст, ако терапевтичният ефект от антихолинестеразните средства е лош. Някои автори смятат, че извършването на ранна тимектомия е уместно, независимо от постигнатия ефект с антихолинестеразните средства, тъй като дори без тимом, тимектомираните в първите две години след поставяне на диагнозата, имат по-висока степен на ремисии (35%) и подобрение (80%). Въпреки отсъствието на добре контролирани проучвания, при 18 тимектомирани групи (от общо 21) е наблюдаван благоприятен ефект спрямо не-тимектомираните. Благоприятният отговор настъпва месеци и дори година след тимектомията, въпреки че в началото след операцията може да се наблюдава преходно влошаване. *Ползата от тимектомията при възрастни пациенти, при пациенти с локализирана очна форма и*

при деца е спорна и недоказана. При всички болни с тимом е уместно оперативно лечение за хистологична верификация и премахване на тумора.

Кортикостероидно лечение се започва, когато ефектът от самостоятелното приложение на антихолинестеразни средства или комбинацията им с тимектомия е незадоволителен. Приложението на кортикостероиди може да става във възходящи или низходящи дозировки. В първия случай се започва с 10-25 mg prednisolone и дозата постепенно се покачва алтернирaщо до 60-80 mg еднократно дневно. Тази доза се задържа до настъпване на ефект и постепенно се намалява за месеци до доза, която все още е ефективна. Намаляването може да става алтернирaщо с нулева или по-добре с редуване на по-висока и по-ниска доза. Ефектът настъпва за около месец (4-16 седмици) и подобрение се установява при около 80% от пациентите. Високите начални парентерални дози methylprednisolone (100-120 mg i.v.) могат да доведат до първоначално влошаване на симптоматиката и изискват мониториране в болнично заведение с възможност за дихателна реанимация. В този случай след постигане на терапевтичен ефект, дозата също се намалява по начина указан по-горе. При изолирана очна миастения е възможен ефект и от продължително приложение на ниски дози кортикостероиди. Необходимо е да се вземат под внимание и значителните странични ефекти на продължителното кортикостероидно лечение – акне, остеопороза, наддаване на тегло, повишаване на артериалното налягане, стомашно-чревни усложнения, предизвикване на диабет, миопатия, катаракта и др. Това налага системно ограничаване на въглехидратите и солта, както и приложение на антиацидни средства и добавка на калий в храната на пациенти, получаващи продължително кортикостероиди. При пациенти със захарен диабет и при деца не се препоръчва лечение с кортикостероиди. От кортикостероидите най-добре се повлияват пациенти над 40 годишна възраст с по-висок титър на антителата.

Нестероидните имуносупресивни средства azathioprine и cyclosporin се прилагат при неповлияване от кортикостероиди и тимектомия или наличие на противопоказания за такова лечение.

Azathioprine се започва с по-ниски дози от 50 mg дневно и в последствие се повишава до 2-3 mg/kg тегло дневно. Ефективността е сравнима с тази на кортикостероидите, но ефектът настъпва по-бавно – 3 до 12 месеца. Най-тежките генерализирани форми на МГ, които често не се повлияват от самостоятелно лечение с кортикостероиди или azathioprine, могат да се подобрят от *комбинираното приложение на двата препарата. С*чита се, че azathioprine има спестяващ кортикостероидите ефект

и при болни, където е показана продължителна имуносупресия е добре да се започне едновременно лечение с двата препарата. Страничните ефекти са в началото на лечението – гастроинтестинални, включително панкреатити в 10% от случаите, а по-късно – левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения или хепатит с покачване на нивото на трансаминазите в серума. Поради това по време на лечението е необходимо стриктно проследяване на трансаминазите и кръвната картина.

Cyclosporin A има сравним с този на azathioprine, но по-бързо настъпващ ефект. Приема се перорално, еднократно дневно в доза 5-6 mg/kg тегло, но приложението му е ограничено поради сериозните странични ефекти (нефротоксичност, артериална хипертония) и високата му цена, въпреки доказаната му ефективност.

Други имуносупресивни препарати, които могат да се прилагат са *methotrexate, cyclophosphamide, mycophenolate.* Те имат своето място при липса на ефект от лечението с azathioprine, било то поради малкия опит с тях или високата им токсичност, както е в случаят с cyclophosphamide.

В момента се провеждат проучвания с обнадеждаващи резултати с нови имуносупресивни средства – *tacrolimus (FK506*), макролид от групата на циклоспорина с минимални странични ефекти и *rituximab,* антилимфоцитно моноклонално антитяло. Необходими са още научни доказателства преди препоръчването им в клиничната практика.

Високи дози интравенозни имуноглобулини и плазмафереза:

-*Плазмаферезата (ПФ*)е метод, при който от пълноценната кръв на болния се отделя плазмата чрез мембранна филтрация или центрофугиране, а червените кръвни клетки и чужда плазма или хуманалбумин се вливат обратно. Прилага се 3 до 6 пъти, като при всяка еднократна ПФ се подменя от 3 до 5 l плазма. Плазмата се очиства от циркулиращите антитела и ефектът настъпва в рамките на дни (една седмица). Продължителността на ефекта е няколко седмици (максимално 1-3 месеца), поради което се налага едновременно започване на лечение с имуносупресивни средства (кортикостероиди, azathioprine). Индикациите за приложение на ПФ са миастенна криза и мускулна слабост при пациенти с предстояща тимектомия. Възможни усложнения при този метод са хипотензия, пневмоторакс, нежелани ефекти от антикоагулантите и инфекции. Няма данни за положителен ефект от повторни ПФ за продължително лечение при МГ, както и че ПФ подобрява изхода от МГ в дългосрочен план.

-*Интравенозните имуноглобулини (IvIg*) намират приложение за лечение на МГ. На този етап няма проведени двойно-слепи, контролирани проучвания за ефекта на

двата метода – ПФ и IvIg, с изключение на едно, което не демонстрира разлики в ефекта на двата метода по отношение на пациенти с остро влошаване на заболяването. При миастенни кризи не е установена статистическа разлика между приложението на кортикостероиди и IvIg. Възможни обяснения за начина на действие на високите дози IvIg са блокиране и неутрализиране на патогенните антитела, потискане на антитяло-медиираните имунни отговори, супресия на патогенните цитокини и инхибиране на мембранни комплекси с включвания от ацетилхолиновия рецептор. Обичайната доза е 0,4 g/kg дневно 5% разтвор за 5 поредни дни (общо количество 2 g/kg). *Показания за лечение с високи дози IvIg са: миастенна криза или друго временно влошаване на състояние*о (включително за пациенти на кортикостероиди или azathioprine, при които не е настъпил оптималният ефект); пациенти с противопоказания за провеждане на ПФ или друга имуносупресивна терапия и предстояща тимектомия.

Усложненията при приложение на IvIg включват лек световъртеж и главоболие, екзема, хипо- или хипертонична реакция. По-сериозни, но редки усложнения са: анафилактична реакция (при дефицит на IgA в серума), тежко главоболие поради развитие на асептичен менингит и нефротоксичност при болни с предхождащо бъбречно заболяване. Не на последно място като недостатък както на IvIg, така и на ПФ е високата им цена и необходимостта от специализиран персонал за провеждането им, както и краткият им терапевтичен ефект (1 до 3 месеца), което налага многократното им повторение. При повторно приложение на IvIg не е наблюдаван спестяващ кортикостероидите ефект. При болни, които не се повлияват от максималните дози кортикостероиди и имуносупресори, IvIg може да помогне в общия терапевтичен план.

В заключение, в момента не съществува проспективно рандомизирано проучване, което да сравнява терапевтичните подходи за лечение на миастенните кризи.

Дихателна реанимация и интензивно лечение.Основна характеристика на миастенната криза е развитието на дихателна недостатъчност, която изисква спешно провеждане на оротрахеална интубация и изкуствена белодробна вентилация (ИБВ).Терапевтичното поведение по отношение на дихателната функция включва: оротрахеална интубация с внимание за аспирационни усложнения, ИБВ и мониториране на дихателната функция. При нужда – провеждане на трахеотомия за осъществяване на по-добър тоалет на трахеобронхиалното дърво и комфорт за пациента; аспирация на бронхиалните секрети; физиотерапия; смяна на положението на тялото на 2 часа, което променя съотношението вентилация/перфузия и води до по-

добро евакуиране на бронхиалните секрети и ранна мобилизация на болните, която профилактира развитието на дихателни и тромбоемболични усложнения. Развитието на дихателната реанимация и интензивно лечение значително подобри изхода от миастенните кризи като от 40-50% през петдесетте години на миналия век смъртността е сведена до около 4-5% в наши дни.

Общите препоръки за лечение на МГ са: включване на pyridostigmin веднага след поставяне на диагнозата и провеждане на тимектомия при всички болни с тимом, както и при пациенти с недостатъчен отговор на pyridostigmin и по-тежка генерализирана форма на МГ (по-възможност в първата година след поставяне на диагнозата). При прогресиране на симптомите се препоръчва имуносупресивна терапия (за предпочитане prednisolone), а ако се очаква продължително лечение с кортикостероиди е по-добре да се включи още в началото azathioprine, който има спестяващ кортикостероидите ефект. При пациенти, които не отговарят на това лечение се препоръчва някое от другите имуносупресивни или имуномодулиращи терапии.

Прогнозата зависи от формата на заболяването и неговата продължителност. Най-чести усложнения и най-голяма тежест на симптомите при генерализирана МГ се наблюдават през първите години от развитието на болестта. При по-млади пациенти МГ има по-благоприятен ход, а при деца честотата на ремисиите е значителна – 30-40%. Въвеждането на модерни имунофармакологични средства и провеждането на адекватно интензивно лечение значително подобрява прогнозата и качеството на живот.

8.2. Lambert-Eaton синдром (LE)

***Етиопатогенеза*.** Представлява миастеноподобно заболяване, което най-често е компонент от паранеопластичен процес при дребноклетъчен белодробен карцином (60% от случаите) и по-рядко при карцином на простатата, ректума, стомаха или при лимфом. При 1/3 от случаите не може са се установи първично туморно огнище. При тези болни най-често синдромът е асоцииран с някои автоимунни заболявания – системен еритематозен лупус, пернициозна анемия, заболявания на щитовидната жлеза и др. Патогенетично се касае за нарушение в пресинаптичното освобождаване на ацетилхолин, свързано с функцията на волтажно зависимите калциеви канали (намален брой), при нормална структура и дори повишен брой на постсинаптичните рецептори. Важна роля играят свързаните с неоплазмата антитела срещу туморните антигени, които показват кръстосана реактивност към антигенните детерминанти на нервното

окончание. При пациентите със синдром на LE се установява и повишена честота на типичните за автоимунните заболявания хаплотипове – HLA-B8 и DR3.

Клинично началото на заболяването е бавно, като мъжете се засягат 5 пъти по-често от жените. За разлика от МГ, синдромът на LE започва с мускулна слабост в проксималните мускули на крайниците и в трупа, като едни от първите симптоми са затруднено изкачване по стълби, ставане от седнало положение и ходене. Птоза, диплопия и дисфагия се срещат рядко и то не като първоначални симптоми. Наблюдава се и отслабване или липса на сухожилните рефлекси, което някои автори свързват с наличието на карциноматозна полиневропатия. Могат да са налице и други симптоми на паранеопластичния процес - парестезии, болки по мускулите, сухота в устата, запек, нарушения в микцията и др.

Изследвания. ЕМГ може да покаже ниска амплитуда на мускулните акционни потенциали при електростимулация с единични импулси и типично покачване на амплитудата при повтаряща се високочестотна стимулация (30 Hz). Необходими са специфични изследвания за установяване на основното заболяване, което е и предпоставка за осъществяване на адекватно лечение. Ако не се установи първичен туморен процес се налагат повторни изследвания след кратки интервали от време. Ходът на симптоматиката е свързан с хода на туморното заболяване и най-често е необратим.

Лечение. Антихолинестеразните средства подобряват мускулната слабост в по-малка степен, в сравнение с ефекта им при МГ. Някои автори постигат добър терапевтичен резултат с приложение на *кортикостероиди, azathioprine или комбинация на тези препарати с интравенозни имуноглобулини*. Специфичният блокер на калиевите йонни канали *diaminopyridin* е ефективен, но предизвиква значителни нежелани реакции (гърчове, делир), поради което приложението му е ограничено.

8.3. Ботулизъм

Етиопатогенеза. Развива се в резултат на хранителен токсин – топлинно лабилният екзотоксин, произведен от спорите на Clostridium botulinum. Ботулиновият токсин се абсорбира в гастроинтестиналния тракт и се разпространява по кръвен път до всички холинергични синапси (мускаринови и никотинови), като намалява количеството на пресинаптично отделения ацетилхолин.

Клинично симптомите се развиват 12 до 36 часа след прием на контаминирана храна, която най-често е домашно консервирана. Могат да се наблюдават продромални

симптоми като гадене, повръщане и безапетитие. Първите симптоми са свързани със замъглено зрение, диплопия, птоза и страбизъм, които за разлика от МГ се придружават и от нереагиращи зеници. Постепенно се развива генерализирана мускулна слабост – лицева диплегия, дисфагия, дисфония с дрезгав глас, дизартрия, слабост в мускулите на трупа и крайниците и развитие на дихателна недостатъчност. Бързото развитие на тези симптоми за няколко дни и липсата на сухожилни рефлекси може да доведе до погрешно диагностициране на Guillain - Barre синдром. За разлика от него при ботулизма липсват сетивни нарушения, няма промени в лумбалния ликвор и автономните нарушения са водещи – лабилно артериално налягане, сухота в устата, констипация, нарушения в микцията, зенична ареактивност и др.

Изследвания. ЕМГ находката е сходна с тази при синдром на LE и различна от МГ. Диагнозата се поставя въз основа на анамнестичните данни и типичната клинична картина. В острия стадий на заболяването е трудно разграничаването от синдром на Guillain - Barre, стволов инсулт и миастения.

Лечението включва приложение на ботулинов анатоксин след десенсибилизация, антибиотици, механична вентилация и интензивно лечение. Лекарствените продукти, подобряващи нервно-мускулното предаване, имат слаб терапевтичен ефект. Увредата, причинена от ботулиновия токсин, е необратима и подобрението е резултат от способността на нервните окончания да формират нови синапси. Възстановяването е бавно, започва след седмици и може да продължи с месеци. Лечението с анатоксин повлиява слабо хода на заболяването и крайният резултат зависи в най-голяма степен от адекватните ИБВ и интензивна терапия.

9. Невро-мускулни заболявания

Епидемиология: Честота на невро-мускулните заболявания - 1 на 3000. През последните 20 г. са постигнати съществени успехи в изучаването на патогенезата и генетиката невромускулните заболявания, като на много от тези заболявания гените са локализирани и характеризирани, а генните им продукти – идентифицирани и изучени. Възможно е установяването на предклиничния стадий на заболяването, идентифицирането на хетерозиготни носители и пренаталната диагноза.

Класификация:

- Болест на двигателния неврон
- Болести на предните рога (спинална мускулна атрофия)

- Болести на периферните нерви (наследствени моторно-сетивни, моторни или сетивни полиневропатии)
- Болести на невромускулното предаване (конгенитални миастенни синдроми)
- Болести с първично засягане на мускулите (миопатии, мускулни дистрофии, миотонии и периодични парализи)

Алгоритъмът за диагностика и проследяване на невромускулните заболявания включва:

А. Диагностика на невромускулните заболявания - комплексно изследване в специализирани клиники:

- клинично изследване, изследвания на мускулни ензими (КФК)
- електрофизиологично изследване
- биопсия от мускул
- ДНК анализ

Етапи в диагностиката:

I-ви етап

- Анамнеза, соматичен и неврологичен статус
- Генеалогичен анализ за определяне типа на унаследяване

II-ри етап

- Изследване на ПКК, биохимия, електролити, ензими, лизозомни ензими, метаболитен скрининг на серум и урина, лумбален ликвор, серумна и ликворна електрофореза, кръвно-газов анализ
- Електрофизиологични изследвания: ЕНГ и ЕМГ, евокирани потенциали, ЕКГ
- Инструментални изследвания: КТ и МРТ на мускули и други органи и системи (КТ/МРТ на главен мозък при засягане на централна нервна система; КТ на корем при метаболитни невромускулни заболявания), ехография на мускули, ЕхоКГ, ехография на коремни органи, DEXA за костна плътност, функционално изследване на дишането, изследване на дишането по време на сън

III-ти етап

- Невропатологични изследвания – хистологични, хистохимични, имунохистохимични и електронномикроскопски
- Молекулярно-генетични изследвания
- Генетично консултиране на засегнатите фамилии

След като диагнозата е потвърдена, пациентът и семейството му трябва да бъдат подробно запознати с очаквания ход на болестта и какви проблеми могат да възникнат.

След това трябва да се прецени какви са целите на пациента и семейството и да се направлява палиативната и рехабилитационна програма, която ще задоволи тези цели.

Б. <u>Терапия и проследяване на невромускулните заболявания</u>

Лечение - мултидисциплинарен подход, периодично проследяване на състоянието

- **Лекарствена терапия:**

- **Преценка за хронично кортикостероидно лечение при мускулна дистрофия тип Дюшен** (и проследяване за странични ефекти)
- **Лечение на миотоничите дистрофии** – антиконвулсанти, карбоксамиди.
- **Лечение на периодичните парализи**
- **При болест на Pompe- патогенетична** ензимозаместителна терапия с **alglucosidase alfa**
- При **периферните невропатии** - антихолинестеразна терапия по схема парентерално или комбинирано с физиотерапия.

- Стимулираща терапия с витамини, хранителни добавки и анаболни средства.
- Двигателна рехабилитация: за костно-мускулната система, прийоми за подпомагане на откашлянето, дихателна гимнастика. **Цел на рехабилитационните мероприятия**- да се максимализира функционалният капацитет, да се удължи или поддържа независимо функциониране и подвижност, да се предотврати или потисне развитието на деформитети и сърдечно-белодробни нарушения и да се осигури достъп за пълно интегриране в обществото с добро качество на живот. Лечението е най-добре да се извършва от екип от лекари, физиотерапевти, работни терапевти, логопеди, социални работници, психолози и други. Лечението е целенасочено и многостранно.
- Ортезни средства (шини, колани, корсети, ортопедични обувки) и ортопедични корекции на контрактури и сколиоза
- **Лечение на соматичните усложнения и при необходимост – интензивна терапия.**

- Дихателни грижи: редовни имунизации, преценка за подпомагане на дишането по време на сън, а след това и през деня (неинвазивна вентилация най-често с BiPAP при НМЗ), преценка за инвазивна вентилация с трахеостома
- Лечение на сърдечното засягане (ритъмно-проводни нарушения, кардиомиопатия): АСЕ инхибитори, бета-блокери, диуретици
- Гастроинтестинални грижи: диета при поднормено или наднормено тегло, преценка за поставяне на перкутанна ентерална гастростома или йеуностома
- Ендокринни грижи: лечение за намалена костна плътност и при фрактури**.**

В. Профилактика на невромускулните заболявания

1. Изясняване на генетичния дефект, отговорен за заболяването.
2. Медико-генетично консултиране на засегнатото семейство.
3. Пренатална диагностика на бременностите в засегнатите семейства.
4. Провеждане на селективен скрининг за определени невро-мускулни заболявания във високо-рискови групи.

Г. Насочване към национални клинични регистри за невромускулни заболявания и към пациентски организации

Клиника, диагностика и възможности за лечение при невромускулните заболявания

I.1. Вродени мускулни дистрофии (ВМД)

Вродените мускулни дистрофии (ВМД) са генетично и клинично хетерогенни наследствени миопатии с преобладаващ автозомно-рецесивен път на унаследяване, които се характеризират с проявяващи се от раждането или от ранно детство мускулна хипотония, забавено двигателно развитие, прогресиращата мускулна слабост, ставни контрактури и дистрофични промени при хистологично изследване на мускулите. При част от формите в зависимост от генетичния дефект се описва и засягане на централната нервна система с различна степен на умствена изостаналост и епилептични пристъпи.

ВМД могат да се класифицират в четири основни групи въз основа на молекулярно-генетичните, клиничните и биохимичните им особености. (Muntoni F, Voit T. Neuromuscul Disord. 2004; 14: 635-649):

- ВМД, вследствие дефект на ламинин 2α, водещ до първично засягане на базалната мембрана (ВМД с мерозинов дефицит MDC1A)
- ВМД, обусловени от абнормно гликозилиране на α-дистрогликана (Walker-Warburg, Fukuyama, ВМД Мускул-око-мозък)
- ВМД, свързани с нарушения, водещи до тежки контрактури (ВМД с ригиден гръбнак, ВМД на Улрих)
- ВМД, поради първичен или вторичен дефицит на α-7-интегрин

Друга класификация разделя ВМД на две групи в зависимост от наличието или липсата на засягане на ЦНС (Chae J H , et al. Brain & Development 2009; 31: 341–346).

- Чисти форми на ВМД, които се разделят на мерозин-позитивни и мерозин-негативни

- ВМД със засягане на ЦНС (синдром на Walker-Warburg, синдром на Fukuyama, ВМД Мускул-око-мозък)

По-голямата част от гените, обуславящи патогенезата на ВМД, са свързани с функцията на дистрофин-гликопротеин асоциирания комплекс на сарколемата, вследствие на което се установяват абнормности в екстрацелуларните матриксни протеини (колаген и мерозин) и гликозилиране на α-дистрогликана. Мерозиновият дефицит води до по-лесно увреждане на миофибрите и дистрофични промени в мускулите.

Тежестта на засягане на мускулите варира в широки граници от тежка неонатална хипотония (floppy baby), съпроводена с дихателни и гълтателни смущения с ранен летален изход до умерено тежко забавяне в моторното развитие и лека до умерена мускулна слабост тип пояс крайник, появяващи се в първите години от живота. Пациентите често са с множествени контрактури (артрогрипоза). Клиничният ход е бавно прогресиращ или липсва прогресия.

КФК е леко или значително повишена при различните форми. МРТ на главен мозък при пациентите с ВМД с мерозинов дефицит установява дифузни хиперинтензни зони на Т2 и FLAIR зони, а при ВМД със засягане на ЦНС лисенцефалия, пахигирия, полимикрогирия, невронни хетеротопии, обструктивна хидроцефалия, агенезия на corpus callosum, не разделяне на мозъчните хемисфери, церебеларна хипоплазия, окципитално енцефалоцеле и малформации тип Dandy-Walker, хипомиелинизация. Различават се следните клинични форми, някои, от които свързани със засягане на ЦНС (Табл. 9.1.):

Табл. 9.1.Клинични форми и генетични дефекти при КМД

Клиничен тип	Основни клинични прояви	Протеинов дефицит	Ген/ локализация
ВМД с първичен дефицит на мерозин	Липсва интелектуален дефицит. Мускулна слабост и възможни кардиомиопатия, дихателна слабост, невропатия, епилепсия и обширни хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество на Т2.	Първичен дефицит на мерозин- пълен или частичен	LAMA2 6q22-q23
КМД с частичен	Рядко, различна тежест, проксимална слабост, възможни	Частичен дефицит на мерозин	1q42

дефицит на мерозин	дихателни усложнения		
ВМД тип Бетлем	Бавно прогресираща проксимална и аксиална мускулна слабост, ранни контрактури в областта на интерфалангеалните стави на ръцете, лакътните и глезенните стави.	Дефицит на колаген VI	COL6A1 21q22.3 COL6A3 2q37 COL6A2 21q22.3
ВМД тип Улрих	Мускулна слабост от раждането, контрактури на проксималните стави, хипермобилни дистални стави, дихателни нарушения, развиващи се до края на първата година.	Дефицит на колаген VI	COL6A1 21q22.3 COL6A3 2q37 COL6A2 21q22.3
ВМД с ранен ригиден гръбнак	Предимно аксиална мускулна слабост при запазена сила в крайниците, с ранен ригиден гръбнак, прогресираща сколиоза, водеща до дихателна недостатъчност	Дефицит на селенопротеин N1	SEPN1 1p36.13
ВМД тип Fukuyama	Редуцираните фетални движения и неонаталната асфиксия. Генерализирана мускулна слабост и хипотония, с по-изразено засягане на проксималната мускулатура, умствено изоставане и епилептични пристъпи. Промени в ЦНС.	Нарушена гликозилирането на α-дистрогликана	FCMD 9q31–q33
Мускул-око-мозък синдром	Тежка слабост. Умствено изоставане и структурни промени в мозъка. Очно засягане.	Нарушена гликозилирането на α-дистрогликана	POMGNT1 1p34.1 FKRP 19q13.33 POMT2

			14q24.3
Walker-Warburg синдром	Тежка мускулна хипотония. Умствено изоставане. Лисенцефалия II. Очно засягане. Преживяемост 2-3 г.	Нарушена гликозилирането на α-дистрогликана	FCMD 9q31–q33 POMT1 9q34.1 POMT2 14q24.3 FKRP 19q13.33

I.2.Вродени миопатии

Група от наследствени мускулни заболявания, които се диагностицират на базата на структурни промени в мускулните влакна, видими след оцветяване на мускулния биопсичен материал с хистохимични методи.

I.2.1. Миотубуларна/центронуклеарна миопатия

Изключително рядка форма, включваща обикновено тежката Х-свързана рецесивна форма с пре- или неонатално начало, автозомно-рецесивна форма с начало в ранна или по-късна детска възраст и сравнително леката автозомно-доминантна форма с късно начало. Характерна хистологична картина.

Диагностични критерии за Х-свързаната форма:

1. Мъжки пол
2. Перинатално начало
3. Тежка генерализирана мускулна слабост и хипотония с дихателна недостатъчност и често фатален изход.
4. Може да са налице: полихидрамнион, гълтателни нарушения, тънки ребра, контрактури на бедрени и коленни стави, офталмоплегия, голяма глава, издължено лице, тънки пръсти.
5. КФК нормална или леко повишена
6. Скаченост с Xq28, MTM1 генни мутации

Диагностични критерии за АР форма:

1. Начало в ранна, по-късна детска възраст или при възрастни под 30 год.
2. При ранно начало може да е налице офталмоплегия
3. Проксималната слабост е по-тежка от дисталната
4. Лицева слабост

5. Преживяват след ранния детски период

Диагностични критерии за АД форма:

1. Начало в късна детска възраст или зрелост
2. Проксималната слабост е по-тежка от дисталната
3. Крампи в подбедриците
4. КК нормална или леко повишена
5. При някои фамилии – офталмопареза, птоза, лицева слабост, дистална мускулна слабост, контрактури, ригиден гръбнак
6. При някои фамилии – скаченост с 12q21, MYF6 генна мутация

I.2.2. Немалинова миопатия

Невро-мускулно заболяване, характеризиращо се с мускулна слабост при наличието на немалинови телца (пръчици) в мускулните влакна при отсъствието на други известни състояния, понякога свързани с пръчици. Съществуват АД , АР и спорадични форми.

Диагностични критерии:

1. Началото е обикновено в ранно детство, но може и в по-късна детска възраст или в зрелостта.
2. Мускулната слабост е най-тежка в лицето, флексорите на шията и проксималните мускули на крайниците, понякога може да има и дистално засягане. Често има дихателни нарушения, а при малките деца – гълтателни.
3. При конгениталните форми - артрогрипоза
4. КФК е нормална или леко повишена
5. ЕМГ показва миопатни промени, но при някои по-възрастни в дисталните мускули – невропатни. ЕНГ е в норма.
6. Известни са мутации в 6 гена

I.2.3. “Central core” вродена миопатия

Вродена миопатия с АД или АР унаследяване. Установяват се мутации в рианодиновия рецептор върху 19q13.1. Някои от мутациите водят до **“Central core” вродена миопатия** и склонност към **малигнена хипертермия**, а други само до малигнена хипертермия. Характерна хистологична картина.

Диагностични критерии:

1. Възраст на начало в ранно детство и по-рядко – в късна възраст
2. Хипотония и забавено двигателно развитие

3. Генерализирана мускулна слабост, повече проксимално и повече за долни крайници
4. Може да се наблюдава слабост на лицеви мускули, стерноклеидомастоидеус и трапециус и скелетни аномалии
5. Непрогресиращ или бавно прогресиращ ход
6. КФК е нормална или леко повишена
7. ЕМГ е миопатна или нормална
8. Риск от малигнена хипертермия при употреба на някои инхалационни наркотици и деполяризиращи релаксанти като сукцинилхолин

I.3. Прогресивна мускулна дистрофия тип Duchenne

Прогресивната мускулни дистрофия тип Duchenne е наследствено заболяване, обусловено от мутации, засягащи дистрофиновия ген, локализиран в Х хромозомата, клинично проявяващо се с прогресираща мускулна слабост до тежка инвалидизация, кардиомиопатия, а в някои от случаите и с умствено изоставане и нанизъм.

Диагностични критерии:

1. Симптомите се появяват преди 5 год. възраст. При някои от пациентите има данни за закъснение в прохождането и тромава походка още преди дебюта на болестта.
2. Клиничното начало се характеризира с прогресираща мускулна слабост, ангажираща предимно проксималната мускулатура първо на долните крайници, а в последствие и на горните крайници. Много типично е симетричното ангажиране на мускулите. Походката се променя, с характер на клатушкаща се, патешка. В последствие претибиалната мускулатура атрофира и пациентите започват да ходят на пръсти. Подбедриците са с увеличен обем, вследствие псевдохипертрофия на m. triceps surae, поради разрастване на мастна и съединителна тъкан на мястото на дегенериралите мускулни влакна. Установява се коленна хипо- до арефлексия и по-късно изчезване на Ахиловите рефлекси. Поради атрофия на параспиналната и коремната мускулатура се развива поясна хиперлордоза
3. Сърдечно засягане (**кардиомиопатия**), включващо кардиомегалия, персистираща тахикардия, ритъмни и проводни нарушения и остри миокардни инфаркти, се установява при 50% до 80% от пациентите в хода на заболяването.
4. Дихателните нарушения са много типични при момчетата с ПМД тип Дюшен и се установяват скоро след загубата на самостоятелна походка. Кифосколиозата, слабостта на интеркосталните мускули и диафрагмата нарушават външното дишане. При пациентите се изследват Форсиран Витален Капацитет (ФВК) и Форсиран

Експираторен Обем (ФЕО1). Тези показатели не са чувствителни в началните стадии на заболяването, тъй като редукцията им се наблюдава след намаляване на мускулната сила с повече от 50%. Развива се рестриктивен тип нарушение на дишането, като при 73% от пациентите непосредствена причина за летален изход е дихателната недостатъчност.

5. При 25% от случаите се установяват интелектуални нарушения.
6. Липсват фасцикулации, сетивни нарушения
7. Загуба на самостоятелна походка преди 13 годишна възраст
8. ЕМГ: къса продължителност, ниска амплитуда, полифазни акционни потенциали, фибрилации и позитивни вълни. Нормални скорости на провеждане по моторните и сетивните влакна
9. Стойностите на КФК са повишени най-малко 10 пъти и съответстват на възрастта и състоянието на пациента.
10. Хистологичното изследване показва атрофични и хипертрофични промени, некротични и регенерирали влакна, хиалинизирали влакна, повишена ендомизиална съединителна и мастна тъкан.
11. Имунохистохимичното изследване показва почти напълно липсващ дистрофин, освен при отделни мускулни влакна - < 5% от влакната.
12. Фамилните случаи демонстрират Х-рецесивно унаследяване. Възможен е и мозаицизъм на герминативната линия.
13. Молекулярно-генетичния анализ идентифицира различни мутации в дистрофиновия ген върху Хр21. В около 60% от случаите е налице делеция в дистрофиновия ген, в 8% - дупликация, в останалите случаи – точкови мутации. Изявата на фенотипа – Дюшен или Бекер зависи от вида на мутацията и ролята й в промяна рамката на четене на дистрофиновия ген.
14. Възможна е пренатална диагностика с ДНК анализ за случаите с делеция, а при случаите без установена делеция – с индиректен хаплотипен анализ след сигурна клинична и евент. патологична диагноза.

Установено е, че кортикостероидите: *Prednisolone/Prednisone и Deflazacort* са златен стандарт в лечението на мускулната слабост при дистрофинопатиите. *Prednisolone/Prednisone* се дозира 0.75 mg/kg/ден с максимална доза до 30 mg/ден, а *Deflazacort* – 0,9 mg/kg/ден с максимална доза до 36 mg/ден. Ежедневното им приложение или използването на алтернираща схеми временно подобрява или забавя прогресията на мускулната дистрофия (6 месеца до 2 години), стабилизира мускулната

сила и функция, намалява честотата на усложненията като сколиоза, подобрява дихателната функция и намалява честотата на сърдечните усложнения

I.4. Прогресивна мускулна дистрофия тип Becker

Диагностични критерии

1. Начало на клиничната симптоматика след 7- годишна възраст
2. Прогресивна мускулна слабост, проксималните мускули са засегнати по-тежко от дисталните; първоначално се засягат само мускулите на долните крайници. Чест признак е псевдохипертрофията на подбедриците. Мускулната слабост в m. quadriceps femoris може да бъде дълго време единствена проява на заболяването. Някои пациенти имат крампи, които се индуцират от движение. Контрактурите в лакътните стави възникват късно. Може да се прояви и само с миалгии и крампи, по-лесна уморяемост при физически усилия и миоглобинурия, асимптоматично увеличена КФК. При част от случаите се установява кардиомиопатия и когнитивен дефицит.
3. Критерии за изключване: фасцикулации, сетивни нарушения
4. Не се наблюдава загуба на самостоятелна походка преди 16 год. възраст
5. Стойностите на КФК са повишени повече от 5 пъти и съответстват на възрастта и състоянието на пациента.
6. ЕМГ: къса продължителност, ниска амплитуда, полифазни акционни потенциали, фибрилации и позитивни вълни. Нормални скорости на провеждане по моторните и сетивните влакна
7. Хистологичното изследване показва атрофични и хипертрофични промени, огнища на регенерирали влакна, увеличаване на съединителната и мастна тъкан
8. Имунохистохимичното изследване показва абнормен или намален дистрофин
9. Фамилните случаи демонстрират Х-рецесивно унаследяване
10. Молекулярно-генетичния анализ идентифицира различни мутации в дистрофиновия ген, характерни за Becker. Около 80% от мутациите, отговорни за болестта са делеции в дистрофиновия ген.

Комплексна терапия и проследяване на пациентите с ПМД тип Duchenne и Becker.

Основните цели на комплексната терапия при тези пациенти са удължаването на периода на запазена самостоятелна походка, подобряване на когнитивните способности, отсрочване на усложненията, като ставни контрактури, сколиоза, дихателна недостатъчност, кардиомиопатия, нарушен гастроинтестинален мотилитет.

В настоящия момент основно приложение намира терапията с кортикостероиди, АСЕ-инхибитори, в-блокери, ортопедичната хирургия, дихателната рехабилитация и физиотерапията, чрез които се цели подобряване на качеството на живот на пациентите.

Кортикостероиди (КС).Установено е, че *Prednisolone и Deflazacort* са златен стандарт в лечението на мускулната слабост при дистрофинопатиите Prednisolone/Prednisone се дозира 0.75 mg/kg/ден с максимална доза до 30 mg/ден, а Deflazacort - 0.9 mg/kg/ден с максимална доза до 36 mg/ден. Ежедневното им приложение или използването на алтернириащи схеми временно подобрява или забавя прогресията на мускулната дистрофия (6 месеца до 2 години), стабилизира мускулната сила и функция, намалява честотата на усложненията като сколиоза, подобрява дихателната функция и намалява честотата на сърдечните усложнения Кортикостероидната терапия се започва в стадия на „плато" на двигателните функции между 4 и 8 г., когато не се установява нито прогрес, нито регрес на двигателните умения. Продължаване на лечението с дози 0.3-0.6 mg/kg/ден след загуба на самостоятелна походка се препоръчва с цел да се запази мускулната сила на горните крайници, забави развитието на сколиоза, дихателна и сърдечна недостатъчност.

След започване на терапията пациентът се проследява на всеки 3-6 месеца, за да се отчете ефекта от лечението, както и нежелани лекарствени реакции (НЛР), което дава възможност за корекция на дозата. Продължителната кортикостероидна терапия има много НЛР като наддаване на тегло, артериална хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, язвена болест, чернодробна стеатоза, панкреатит, ятрогенен хиперкортицизъм с центрипетално затлъстяване, facies lunata, акне, хирзуитизъм, стероиден диабет, дислипидемия, хипокалиемия, метаболитна алкалоза, остеопороза с компресионни фрактури, конвулсии, бенигнена интракраниална хипертензия, емоционална лабилност и психози, катаракта и имуносупресия с рецидивиращи инфекции. Препоръчва се на всеки 3 месеца при пациентите на кортикостероидна терапия да се оценява мускулната функция, да се проследява телесната маса, артериалното налагане, дихателните капацитети. При поява на НЛР може да се намали дозата или да се премине към алтернириащи схеми на терапия. Хроничната кортикостероидна терапия допълнително намалява костната плътност, което налага прием на калций (1000 mg/ден) и витамин D (400 Е/ден). Бифосфонати се препоръчват при деца с фрактури. Преди да се започне кортикостероидната терапията е важно

детето да е имунизирано според имунизационния календар на страната да има имунитет срещу варицела.

При пациенти с ПМД тип Бекер ефектът на терапия с кортикостероиди не е проучен, поради по-бавната прогресия и по-късната инвалидизация.

Физиотерапия: Цели да забави намалението на мускулната сила и маса, да профилактира развитието на ставните контрактури и да подобри качеството на живот на болните. Физиотерапия следва да се започне непосредствено след поставянето на диагнозата. Първоначален приоритет е превенцията на възникването на асиметрични контрактури на ахилесовите сухожилия, коленните и тазобедрените стави, като по този начин се намалява риска от последваща сколиоза. Пасивните разтягания и използването на глезенни ортези са основен момент от лечението в етап, когато пациентите са все още подвижни.

Лекарствена терапия на кардиомиопатията. Препоръчваните лекарствени продукти за терапия кардиомиопатията при пациенти с дистрофинопатия са: ACE-инхибитори или Ангиотензин-рецепторни блокери, бримкови диуретици, spironolactone и в допълнение неселективни в-блокери в по-напредналите стадии на сърдечно засягане. Тя се прилага за забавяне на прогресията на сърдечното засягане и за подобряване прогнозата на пациенти с безсимптомна левокамерна хипертрофия. ACE-инхибиторите са доказали своята ефективност в превенцията на ремоделирането на стената на лява камера, разрастване на фиброза и ограничаването на левокамерната хипертрофия, което намалява риска от камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт и увеличава продължителността на живота при пациентите с дистрофинопатии. Те се препоръчват като лекарствени продукти на първи избор при пациенти с намалена фракция на изтласкване без клинични прояви. Препоръчва се провеждане на ЕКГ, ехокардиография и консултация с кардиолог на 2 г. до 10 годишна възраст, след което всяка година.

Ортопедична хирургия. Около 90% от момчетата с дистрофинопатия развиват клинично значима сколиоза. Профилактика срещу гръбначните изкривявания трябва да започне преди да са изгубили способността си да се движат и включва физиотерапевтични процедури и подходяща поза, избягваща тазовата асиметрия. Сколиозата може да бъде коригирана хирургично с най-добър ефект на етап, когато гръбначният стълб е все още подвижен и ъгълът на Коб е 20-40, а дихателната и сърдечната функции на тези болни са достатъчно съхранени.

Поддържане на дихателните функции. Препоръчва се ежегодно проследяване на дихателните функции чрез спирометрия и измерване на кръвните газове, както и съответна терапия. В по-ранните стадии добър имат дихателната гимнастика и постуралният дренаж. Честите дихателни инфекции изискват използването на противогрипни и пневмококови ваксини като профилактика, както и адекватна антибиотична терапия за лечение. Основна индикация за приложението на неинвазивна нощна вентилация (ННВ) е установяването на клинично изявена нощна хиповентилация. В напредналите стадии на заболяването при установена дневна хиперкапния неинвазивната вентилация се прилага и през деня. Приложението на ННВ са подобрение на качеството на съня, намаляване на дневната сънливост, забавяне на прогресията на дихателната слабост и подобряване качеството на живот. Емпирично е установено, че нощната вентилация (неинвазивна или инвазивна чрез трахеостомия) води до дългосрочна стабилизация на дихателните функции, редукция на дихателните инфекции и увеличение на продължителността на живота.

I.5. Други пояс-крайник мускулни дистрофии

Хетерогенна група от заболявания, класифицират се според начина на унаследяване и генетичния дефект. В миналото често са се бъркали с ПМД-Becker и манифестни носители на дистрофинови мутации, СМА, митохондриални и метаболитни миопатии.

Диагностични критерии:

1. Първоначално се засягат мускулите на тазовия и/или раменния пояс. Псевдохипертрофията е чест признак, но съществуват значителни вариации по отношение на този признак.
2. Първоначално засягане на дисталните, лицевите или външните очни мускули предполага алтернативна диагноза, макар че тези мускулни групи могат да се засегнат по-късно в хода на заболяването.
3. Могат да започнат във всяка една възраст - при рецесивните форми началото е по-ранно, а при доминантните - по-късно.
4. Прогресията на пояс-крайник мускулните дистрофии варира значително от много бърза до много бавна.
5. Унаследяват се по автозомно-рецесивен или автозомно-доминантен начин.
6. КФК е силно повишена при рецесивните форми (от 25 до 100 пъти) и нормална или леко повишена (до 6 пъти) при доминантните форми.
7. ЕМГ данни за неспецифични миопатни промени
8. КАТ данни за хиподензни промени в засегнатите мускули

9. Имунохистохимичното изследване установява дефицит на мускулен белтък от дистрофин-асоциирания гликопротеинов комплекс: саркогликани, дисферлин, телетонин, колпейн 3, кавеолин и др.
10. Молекулярно-генетичният анализ открива мутации в 14 различни гена.

Автозомно-доминантни

1A: Myotilin; 5q31; с дизартрия

1B: Lamin A/C; 1q21; със сърдечно засягане

1C: Caveolin-3; 3p25; с начало в детска възраст

1D: DNAJB6, 7q36

1E: Desmin; 2q35

1F: 7q32

1G: 4q21

1H: 3p23

Bethlem: Collagen VI; 21q22 & 2q37

Автозомно-рецесивни

2A: Calpain-3 ;15q15

2B: Dysferlin; 2p12

2C: γ-Sarcoglycan; 13q12

2D: α-Sarcoglycan; 17q21

2E: β-Sarcoglycan; 4q12

2F: δ-Sarcoglycan; 5q33

2G: Telethonin; 17q11-12

2H: TRIM32; 9q31-q33

2I: FKRP; 19q13.3

2J: Titin; 2q31

2K: POMT1; 9q34

2L: ANO5; 11p14

2M: Fukutin; 9q31

2N: POMT2; 14q24

В България най-често диагностицирана автозомно-рецесивна пояс-крайник мускулна дистрофия е тип 2A – калпаинопатията, с мутации най-често в екзони 4 и 7 на гена. Сред ромската популация се диагностицира тип 2C с частна мутация C283Y в

хомозиготно състояние, с фенотип близък до този при ПМД тип Дюшен, но без сърдечно засягане.

Болест на Pompe

Болестта на Pompe (*гликогеноза тип II, дефицит на кисела малтаза* или *дефицит на кисела алфа-глюкозидаза* /GAA/) е рядко автозомно-рецесивно метаболитно заболяване с натрупване на гликоген в лизозомите на различни органи и системи. Причинява се от над 120 мутации в 17q 25 в GAA гена, обуславящи различна степен на дефицит на ензима кисела алфа-глюкозидаза, който хидролизира гликогена. Заболяемостта е 1 на 40 000 до 300 000 живородени**.**

Според възрастта на начало и тежестта на протичане се различават две форми- ранна (инфантилна) (Табл.9.2) и късна форма с начало в детството или у възрастните (Табл.9.3):

Табл. 9.2.Инфантилна форма- клинични изяви

Органи/системи	**Симптоми**
Мускулна	• Прогресивна мускулна слабост • Изразена хипотония • Foppy baby • Незадържане на главата • Неовладяване на двигателни умения • Арефлексия • Макроглосия
Дихателна	• Прогресираща дихателна недостатъчност • Чести дихателни инфекции • Смърт от сърдечна и дихателна недостатъчност
Сърце	• Кардиомиопатия (масивна) • Левокамерна хипертрофия
Храносмилателна	• Трудно сукане, гълтане (хипотрофия) • Хепатомегалия

Табл. 9.3. *Късна форма на болест на Pompe* - клинични изяви

Органи/системи	Симптоми

Мускулно-скелетна	Прогресивна проксимална мускулна слабост (крака и трункуса) Болка в кръста Трудно изкачване на стълби Scapulae allatae С-м на Gowers Забавено моторно развитие (деца) Лордоза, сколиоза, ригиден гръбнак
Дихателна	Прогресираща дихателна недостатъчност Ортопнея Сънна апнея Диспнея, интолеранс при физически усилия Чести дихателни инфекции, слаба кашлица
Храносмилателна	Трудно хранене, ниско телесно тегло Трудно дъвкане, гълтане Хепатомегалия
Други	Сутрешно главоболие Сомнолентност през деня

Ранни форми на болестта на Pompe. ***Инфантилната (класическа) форма*** е с ранно начало (средно 1.5 месечна възраст) и бърза прогресия. Протича с: тежък *прогресиращ метаболитен миопатен синдром*; бързо развитие на *хипертрофична кардиомиопатия* с типична ЕКГ с къси P-R интервали и големите QRS комплекси и *сърдечна недостатъчност*; чести белодробни инфекции и *дихателна недостатъчност*, налагаща изкуствена белодробна вентилация; *хепато- и спленомегалия*, макроглосия; летален изход на средно на 6.3 месеца (до 7-8 месеца); практическа *липса на ензима алфа глюкозидаза* (<1%). ***Инфантилна (не класическа) форма*** в сравнение с класическата е по-лека, с малко по-късна възраст на изява на симптомите (около 5-ия месец след раждането с прогресиращ миопатен синдром и умерена кардиомиопатия с типичните ЕКГ промени, както при класическата инфантилна форма, чести дихателни инфекции и средна преживяемост е 19 месеца. **(Табл.9.2.)**

<u>Форми на болестта на Pompe с късно начало</u>. Детската, юношеската форма и формата при възрастните започват след 1 годишна възраст (Табл.9.3.). Налице е

прогресираща миопатия, но кардиомиопатията е рядка и не се установява при юношеските форми и у възрастните. Възрастта на началото и тежестта на миопатията корелират с *дефицита на ензимната активност на GAA, като при детските и юношески форми наличната ензимната активност е 2- 6% от нормата, при формите у възрастните - от 7 до 40%.*При установяването на неясен миопатен синдром или само на трайно повишена креатинкиназата (СРК) при ЕМГ данните за миогенна увреда, особено при СРК над 2000 Е, диагнозата вероятно е болест на Pompe с късно начало при дефицит на GAA, прогресивна мускулна дистрофия тип Becker или тип „пояс-крайник",миотонична дистрофия тип 2, митохондриални, ендокринни миопатии и полимиозит. При **детските и юношески форми прогресиращият миопатен синдром** е с *проксимална локализация*, по-изразен в *долните крайници*: затруднено при 45% и невъзможно при 41 % изправяне от клекнало положение (положителен симптом на Gowers), трудно изкачване по стълби, миопатна характерна «поклащаща» се походка. Поради *аксиална мускулна слабост* изправянето от легнало положение е трудно, с оформяне на *сколиоза, криловидни лопатки*. В някои случаи има т.нар. "*ригиден гръбнак*", подобно на вродена миопатия, възможни и миалгии и асимптоматично повишаване на креатинкиназата (20%). Засягането на *дихателната мускулатура* първоначално причинява нощна хиповентилация, впоследствие и дихателна недостатъчност, с наличие на сутрешно главоболие, умора и безапетитие (**Табл. 9.3**). Налице са сърдечни ритъмни и проводни нарушения, но не и типичната за инфантилната форма хипертрофична кардиомиопатия. Около една трета от пациентите с късна форма развиват прогресираща дихателна недостатъчност, което налага неинвазивна или инвазивна дихателна вентилация. Около 30 % от пациентите остават на инвалидна количка дълго време преди да имат нужда от изкуствена вентилация. Други 30 % се нуждаят от изкуствена вентилация дълго време преди да достигнат до инвалидна количка. Около една трета от пациентите едновременно развиват дихателна недостатъчност и остават на инвалидна количка. Описани са и сърдечни проблеми, най-често аритмии (напр. WPW-синдром). При няколко пациенти са описани и аневризми на базиларната артерия с отлагане на гликоген в гладките мускули на кръвоносните съдове.

Диагностицирането на болестта на Pompe като прогресираща метаболитна миопатия вследствие на отлагане на гликоген основно в клетките на скелетните мускулите и сърцето, но и с мултиорганно засягане се основава на: 1. клиниката на ***прогресиращ миопатен синдром***, съчетан или не с *кардиомиопатия* (задължителна

само при инфантилната форма) и *дихателни нарушения,; 2.* ЕМГ данни за миогенна увреда; 3. Повишени стойности на креатинкиназата (СРК); Заболяването *се потвърждава* с ***доказването на дефицит на алфа-глюкозидаза в суха капка кръв на филтърна бланка***, в културирани фибробласти (възможно, но незадължително и в мускулна биопсия) и се верифицира генетично.

Необходимите изследвания за потвърждаване на диагнозата са:

- *Рентгенография*– за доказване на кардиомегалия при инфантилната форма;
- *ЕКГ* –данни за проводни нарушения;
- *Ехо - КГ* **–** доказване на хипертрофична кардиомиопатия при инфантилната форма;
- *ЕМГ* –данни за ***миогенна увреда***, но са *възможни и денервационни потенциали* както при спиналните мускулни атрофии, вследствие на отлагане на гликоген в мотоневроните на предните рога;
- *ФИД, оксиметрия и капнография, полисомнография;*
- *Кръв***:** повишени СРК, ASAT, ALAT, LDH;
- ***Количествено определяне на GAA ензимната активност в суха капка кръв*** е основен диагностичен информативен бърз метод, който се извършва и у нас в Националната генетична лаборатория, с доказване на количествена редукция: <1% при класическа инфантилна форма; < 2% при не-класическата инфантилна форма; 2-6% при детска и ювенилна форми; 7-40% при формите у възрастни;
- ***Генетично верифициране на GAA гена в 17q25***

Диференциална диагноза. При *инфантилната (ранна) форма* в диференциално-диагностичен план влизат: други форми на гликогенози; немалинова миопатия; митохондриални миопатии; дефицити в метаболизма на липидите; спинална мускулна атрофия тип I, болест на Danon, миокардит; идиопатична хипертрофична кардиомиопатия; ендокардиална фиброеластоза; други вродени мускулни дистрофии; вроден хипотиреоидизъм.

При *късната форма* с пояс-крайник мускулна слабост в диференциално-диагностичен план влизат: мускулни дистрофии (тип Duchenne/Becker, пояс-крайник, Емери-Драйфус, фациоскапулохумерална); спинална мускулна атрофия тип III; болест на Danon; миофибрилерни миопатии; структурни миопатии; миопатия тип Bethlem; миастения; метаболитни миопатии; други гликогенози; възпалителни миопатии, колагенози. Не винаги е възможно клинически да се отдиференцират късната форма на болестта на Помпе и някои от пояс-крайник мускулните дистрофии, напр. LGMD2A

(калпаинопатия). В тези случаи биха помогнали оценката на ензимната активност на киселата алфа-глюкозидаза, както и мускулната биопсия. Кардиомиопатията е важен отличителен белег между късните форми на болестта на Помпе и други невромускулни заболявания със сърдечно засягане, тъй като пациентите с късна форма не развиват кардиомиопатия.

Лечението на болестта на Pompe е комплексно: патогенетично лекарствено ензим-заместващо лечение; кардиологично лечение; лечение на белодробното възпаление и дихателни грижи (при обструктивна сънна апнея назален C-PAP, при нощна хиповентилация Bi-PAP, O2-през нощта или постоянно при хипоксия); умерена рехабилитация; общи социални и психологични грижи; генетично консултиране, пренатална диагностика и скрининг.

Ензимозаместителна терапия с alglucosidase alfa, hrGAA) - рекомбинантна форма на GAA е одобрена за лечение на всички форми на болестта на Pompe в Европа и САЩ. Лечението с ензим заместваща терапия е с важно значение в ранния стадий преди настъпване на необратими тъканни промени. Прилага се чрез интравенозни инфузии на всеки две седмици в препоръчителна доза 20 mg/kg. (Табл.9.4.)

Табл.9.4. Препоръки за провеждане на ензим-заместваща терапия според стадия и тежестта на болестта на Pompe

Препоръки за провеждане на ензим-заместваща терапия (ЕЗТ) според стадия и тежестта при късната форма на болестта на Pompe	
Състояние	**Препоръки**
Асимптоматични пациенти без обективни нарушения	• Пациентите се проследяват на всеки 6 месеца с оценка на мускулната сила и белодробната функция. • ЕЗТ трябва да започне при най-ранната поява на симптоми или обективни признаци на болестта.
Асимптоматични пациенти с обективни нарушения	• ЕЗТ трябва да започне незабавно при: - Обективни данни за мускулна слабост, доловени чрез мануално мускулно тестуване и/или - Промяна във функционалните показатели на дишането -намален FVC в седнало или легнало положение
Симптоматични пациенти	• ЕЗТ трябва да започне незабавно.
Пациенти с тежки симптоми	• При пациенти в инвалидна количка и на денонощна инвазивна вентилация: • ЕЗТ се провежда за 1 година, последвано от оценка на отговора на лечението • Терапията продължава, ако клиничната прогресия се забави или състоянието се стабилизира
Продължителност на ЕЗТ	• Лечението е дългосрочно. • Оценка на ефекта от лечението се прави най-рано на 1-та година
Проследяване	• Пациентите се проследяват на всеки 6 месеца, включително неврологичен статус, мануално мускулно тестуване, функционално изследване на дишането, оценка на активностите от ежедневния живот

I.6. Фациоскапулохумерална дистрофия

Диагностични критерии:

1. Начало на заболяването (от 0 до 50 год., най-често във 2-ро и 3-то десетилетие) в мускулите на лицето или раменния пояс; съхранение на външните очни, фарингеалните, лингвалните мускули.
2. Лицева слабост се открива при около 50% от засегнатите индивиди.

3. Асиметрично засягане на мускулите на раменния пояс е правило, обикновено се засяга първо дясната страна. По-късно се засягат екстензорите на стъпалата, тазовия пояс, бедрената мускулатура, по-често симетрично, коремна мускулатура и екстензорите на гърба, екстензорите на китките.
4. Други асоциирани клинични признаци могат да бъдат: глухота, ментална ретардация, психози, съдови промени в ретината, сърдечни нарушения.
5. Прогресията на заболяването е силно вариабилна
6. КФК е леко повишена, до 5 пъти, или нормална
7. ЕМГ данни за миопатни промени
8. Автозомно-доминантен тип на унаследяване.
9. Молекулярно-генетичният анализ установява най-често генетичен дефект в 4q35, генетична хетерогенност

I.7. Емери-Драйфус мускулна дистрофия

Диагностични критерии:

1. Началото е обикновено в детството
2. Ранни контрактури на глезените, лактите и гръбнака, преди да се развие значима мускулна слабост.
3. Бавно прогресираща мускулна слабост с преобладаващо засягане на мускулатурата на мишниците и перонеалната мускулатура на краката - двустранна и приблизително симетрична. По-късно – слабост на раменния, тазовия пояс и бедрената мускулатура. Липсва псевдохипертрофия на подбедриците. Бавна прогресия.
4. Сърдечни проводни нарушения и/или данни за кардиомиопатия, почти винаги са налице преди 30 год. възраст.
5. Нормални интелектуални функции.
6. Умерено повишена или нормална КФК.
7. Имунохистохимичното изследване установява дефицит на мускулните белтъци емерин или ламин А/С.
8. Х-рецесивен или автозомно-доминантен тип на унаследяване.
9. Молекулярно-генетичният анализ открива мутации в два генетични локуса – Xq28 (емерин) и 1q21 (ламин А/С).

I.8. Дистални миопатии

Представляват група от заболявания, причиняващи дистална мускулна слабост без клинично значимо засягане на проксимални, лицеви или мускули на туловището. ЕНГ е в норма, а ЕМГ – с миопатна картина без допълнителни прояви като миотонични разряди. КФК може да е леко повишена, а при миопатия тип Miyoshi силно повишена. Мускулната биопсия показва типични миопатни промени, а при някои форми – "rimmed" вакуоли. Диагнозата и класификацията се основава на клинични, генетични и морфологични критерии.

Разграничават се следните по-чести форми (Табл.9.5.).

I.9. Миотонична дистрофия

Миотонията представлява нарушено мускулно релаксиране. Тя е симптом на дистрофични и недистрофични миотонични заболявания.

Диагностични критерии:

Автозомно-доминантен тип на унаследяване с непълна пенетрантност

Начало на заболяването и клинични прояви – широка вариабилност. Три основни клинични форми според начало на заболяването и тежест на симптоматиката, често съответстващи и на размера на амплификация на тринуклеотидни (CTG) повтори върху 19q13.3, некодиращия район на DMPK ген. Това съответствие не е абсолютно, от значение е и митотичната нестабилност на тринуклеотидните повтори в различните клетъчни линии и наличието на соматичен мозаицизъм. По тази причина размера на амплификацията е не достатъчно сигурен критерий за определяне на прогнозата. Възможна е по-тежка симптоматика в следващите поколения, особено при унаследяване по майчина линия.

I.9.1. Конгенитална миотонична дистрофия

1. Генерализирана и тежка мускулна слабост от раждането, хипотония, затруднения при сучене и гълтане, дихателна недостатъчност. Липсва клинична миотония, но често може да се установи с ЕМГ.
2. Мускулната хипотония и двигателната слабост може да се подобрят с годините, но по-късно се развиват симптомите на класическата форма. До 11 год. възраст се появява клинична миотония
3. Симптоми на миотонична дистрофия у майката.

I.9.2. Миотонична дистрофия на ранното детство

Ментална ретардация, рядко е единствен симптом

Генерализирана слабост, засягаща особено лицето и дисталните части на крайниците; миотонията обикновенно започва между 5 и 10 г.

ЕМГ данни за миотонични залпове в няколко мускули

Симптоми на миотонична дистрофия при един от родителите.

Табл.9.5. **Дистални миопатии- клиника, ген/локус**

Тип миопатия	Възраст на начало	Начални симптоми	КФК	Мускулна биопсия	Унаследяване	Ген/локус
Laing дистална миопатия с ранно начало MPD1	1-25	Мускули от предния компартмент на подбедрица	1-8х	Атрофия на тип 1 мускулни влакна, +/-вакуоли	АД	Миозин, MYH7
Udd дистална миопатия /TMD/	>35	Мускули от предния компартмент на подбедрица	1-4х	Дистрофия, rimmed вакуоли	АД	Титин
Дистална небулин миопатия	2-15	Мускули от предния компартмент на подбедрица	1-3х	Няма вакуоли, няма немалинови пръчици	АР	Небулин
Дистално начало при телетонинопатия	Ранно начало	Мускули от предния компартмент на подбедрица	3-10х	Rimmed вакуоли	АР	Телетонин
Десминопатия МФМ /миофибриларна миопатия/	15-40	Дистални мускули в краката и предмишницата и кардиомиопатия	1-3х	Дистрофия,rimmed вакуоли, натрупвания на десмин	АД	Десмин
Миотилинопатия МФМ	40-60	Дистални мускули в крака и ръце	1-3х	Вакуоли, хиалинови	АД	Миотилин

				структури, десмин+ натрупвания		
Заспопатия МФМ	40-60	Дистални мускули на ръце и крака	1-3х	Вакуоли, хиалинови структури, десмин+ натрупвания	АД	ZASP
Дистална МФМ	възрастни	Дистални мускули на ръце и крака, кардиомиопатия		Както при МФМ	АД	αβ-кристалин
Miyoshi миопаия	15-30	Мускули от задния компартмент на подбедриците	10-100х	Дистрофия	АР	Дисферлин
Хередитарна inclusion body миопатия (Нонака) (вкл. частна мутация при роми)	15-30	Мускули от преден компартмент на подбедрицата	1-5х	Rimmed вакуоли	АР	GNE
Welander	>40	Ръце, екстензори на пръстите	1-4х	Дистрофия,	АД	2p13

дистална миопатия				rimmed вакуоли		
Дистална миопатия с гласова и фарингеална слабост (вкл. и в България)	35-60	Дистални мускули на ръце и крака, дисфония	1-8х	Rimmed вакуоли	АД	Матрин3
Дистална кавеолинопатия	ранно	ръце	3-10х	Намален кавеолин-3	АД	Кавеолин 3
Дистална включително с предилекция в ръцете (и българска фамилия)	0-30 20-54	Дистални мускули на ръце и крака	1-6х	Вариабилен размер на мускулните влакна	АД	FLNC

I.9.3. Класическа миотонична дистрофия

1. Изразен миотоничен феномен
2. Слабост на следните мускули: m. orbicularis oculi, фарингеалните мускули, дистални мускули на крайниците. Атрофия на дъвкателните мускули. При прогресията на заболяването – по-генерализирано мускулно засягане, но никога не е тежко за проксималните мускули на крайниците и туловищната мускулатура.
3. Катаракти, рядко могат да са единствен симптом с минимално или липсващо мускулно засягане (лека, сенилна форма)
4. Могат да са налице сърдечно засягане, хормонални нарушения, когнитивен дефицит, периферна невропатия
5. ЕМГ данни за миотонични залпове в няколко мускули

Лечение за миотонията - хинин, phenytoin, carbamazepine, mexiletine.

I.10. PROMM – Проксимална миотонична миопатия

1. Автозомно-доминантно унаследяване
2. Клиничната картина е подобна на тази при миотонична дистрофия, може да е по-лека. Наблюдава се проксимална и дистална мускулна слабост, миотония, сърдечно засягане, катаракти. ДД с миотонична дистрофия – по-изразени миотонични феномени, мускулни болки, проксимална слабост на бедрените мускули, липсва задълбочаване на когнитивния дефицит.
3. Причинява се от тринуклеотидна амплификация върху 3 хромозома, некодиращия район на ZNF9 гена. Липсва корелация между размера на амплификацията и възрастта на начало на заболяването и тежестта на клиничната картина. Не е наблюдавана конгенитална форма.

I.11. Недистрофични миотонии и периодични парализи

Наследствените нарушения на йонните канали /каналопатиите/ са група от заболявания, причинени от мутации в гени, кодиращи йонни канали. Миотонията е симптом, който може да е налице и при натриеви и при хлорни каналопатии /както и при миотонична дистрофия, проксимална миотонична миопатия и синдром на Шварц-Джампел/. Хлорните каналопатии включват доминантна миотония конгенита /Томсън/ и рецесивна генерализирана миотония /Бекер/. Натриевите каналопатии включват хиперкалиемична периодична парализа /хиперПП/, нормокалиемична периодична

парализа /нормоПП/, парамиотония конгенита /ПК/ и калий-зависимата миотония /КЗМ/. Хипокалиемичната периодична парализа, единственото заболяване в тази група, което не е свързано с миотония, е калциева каналопатия.

Заболявания на волтажно зависимите канали на скелетните мускули.

Хлорни каналопатии /генен продукт: ClC-1/; локус 7q32-ter

Доминанта миотония конгенита /тип Thomsen/

Рецесивна миотония конгенита /тип Becker/

Натриеви каналопатии /генен продукт: Skm-1/; локус 17q23

Хиперкалиемична периодична парализа

Парамиотония конгенита

Калий зависима миотония

Калциеви каналопатии /генен продукт: DHPR или RYR1/

Хипокалиемична периодична парализа /L-тип канал, DHPR/; локус 1q31-32

I.11.1. Доминантна миотония конгенита – тип Томсън

Причинява се от алелни мутации в гена за мускулните хлорни канали.

- Автозомно-доминантно унаследяване, 100% пенетрантност.
- Начало на заболяването - от раждането до ранно детство.
- Клинични признаци - стегнатост на мускулатурата, особено след почивка, мускулната функция се подобрява при продължителни упражнения; няма прогресия и мускулната хипертрофия е честа. Въпреки, че пациентите, при запитване, често съобщават за засилване на миотонията от студено, това не се доказва от обективно измерване на мускулните релаксационни времена.

I.11.2. Рецесивна генерализирана миотония – тип Бекер

Причинява се от множество загуба на функции мутации в гена за мускулните хлорни канали.

- Автозомно-рецесивно унаследяване. Някои от хетерозиготните носители показват миотонични разряди при ЕМГ.
- Начало на заболяването - рядко започва в ранно детство, обикновено началото е в първо десетилетие, в някои случаи не преди края на второ десетилетие, и дори с прогресия на симптомите в трето десетилетие.

- Клинични признаци - стегнатост на мускулатурата, особено след почивка, мускулната функция се подобрява при продължителни упражнения. При някои пациенти е налице значителна, преходна слабост след почивка, която се подобрява няколко минути след извършване на упражнения. Слабостта е по-изразена в горни крайници, миотонията е по-изразена в долните крайници. В много случаи е налице хипертрофия на бедрата и подбедриците. Оплакванията обикновено са прогресиращи за няколко години след появата си и след това са без промяна.
- Лечение на миотониите – с мембранни стабилизатори като Procainamid, Chinine, Phenytoin, Mexiletine и др. Избягване на физическо обременяване, излагане на студ, деполяризиращи миорелаксанти.

I.11.3. Парамиотония конгенита

Няколко мутации в гена за натриевите канали водят до класическата картина, описана от Eulenburg и Rich.

- Автозомно-доминантно унаследяване; 100% пенетрантност.
- Начало на заболяването - от раждането.
- Клинични признаци - миотония, задълбочаваща се от неколкократни съкращения /парадоксална миотония/. При много фамилии парамиотонията значително се влошава при извършване на упражнения на студено и може да се последва от слабост. Възстановяването от слабостта може да продължи няколко часа. При някои фамилии е налице миотония, зависима от студ и упражнения, без слабост. Те често се диагностицират погрешно като миотония конгенита. Съществуват и фамилии, при които са налице класическите симптоми на парамиотония конгенита, но така също и епизоди от ХиперПП. Перманентна слабост не се наблюдава.
- Лечение - антиаритмични лекарствени продукти като mexiletine. Преди началото на антимиотоничната терапия с mexiletine се препоръчва изследване на сърдечния статус и изследване на серумните му концентрации поради тесният му терапевтичен спектър. При парамиотоничната ХиперПП комбинираното използване на mexiletine и hydrochlorothiazide може да предотврати спазмите и слабостта, индуцирани от студ и спонтанните атаки на хиперкалиемична периодична парализа.

I.11.4. Хиперкалиемична периодична парализа

Няколко мутации в гена за натриевите канали могат да доведат до класическата картина.

- Автозомно доминанто унаследяване; пълна пенетрантност, но тежестта е много вариабилна.

- Начало на заболяването - от ранно детство до второ десетилетие.
- Клинични признаци - епизоди на слабост, обикновено от сутринта, продължаващи от 10 мин. до около 1 час, много рядко до 1-2 дни. Някои пациенти имат малък брой епизоди на слабост през целия си живот, други имат епизоди на генерализирана слабост почти всеки ден. По време на епизодите нивото на серумните K^+е на или над горна граница. Провокативни тестове за епизодите на слабост са почивка след упражнения, гладуване или орален прием на K^+. Някои пациенти винаги имат леки признаци на миотония преди или в началото на епизодите; други показват признаци на парамиотония; при трети, миотоничните признаци отсъстват. В края на паралитичен епизод серумните K^+ могат да паднат под нормалното си ниво. Изследвани по това време, могат да насочат към ХипоПП.
- Лечение – при по-тежки пристъпи – i.v. 10% глюкоза + инсулин, i.v. калциев глюконат и инхалации salbutamol. Профилактика – избягване на гладуване и храни богати на калий, увеличение на солта, acetazolamide и калий-губещи диуретици.

I.11.5. Нормокалиемична периодична парализа

Описани са малък брой фамилии. Епизодите могат да продължат няколко дни без повишаване концентрацията на серумните K^+. Тъй като е доказана при една фамилия мутация в гена за натриевите канали в локус, който причинява ХиперПП при други фамилии, някои автори приемат, че формата на периодична парализа без хиперкалиемия е вариант на ХиперПП.

I.11.6. Калий-зависима миотония /КЗМ/

Досега са описани пет различни мутации в гена за натриевите канали.
- Автозомно-доминанто унаследяване.
- Клинични признаци:

- **Флуктуираща миотония** - миотония, която флуктуира в различните дни, провокира се от физически упражнения. Инфузията на калий засилва миотонията, но не причинява слабост, както при ХиперПП. Така също и други деполяризиращи агенти като напр. suxamethonium могат да предизвикат или да засилят миотонията, така че да се проявят тежки дихателни нарушения по време на обща анестезия, ако пациента и анестезиолога не знаят за заболяването. Дори и при отсъствие на клинична миотония, латентната миотония може да се верифицира при ЕМГ. При acetazolamide-зависимата миотония, описвана също като атипична миотония конгенита, миотонията също флуктуира, а също така, при упражнения се провокира мускулна болка.

- **Перманентна миотония** - персистираща генерализирана миотония и мускулна хипертрофия, особено в областта на шията и раменета. Епизодите на тежка миотония на торакалните мускули могат да бъдат животозастрашаващи поради нарушената дихателна дейност, особено при деца. Тъй като миотонията е тежка и се засилва от деполяризиращи агенти, никога не трябва да се прилага калий като диагностично средство.

I.11.7. Хипокалиемична периодична парализа

Две мутации в гена (CACLN 1 A3), кодиращ α1 субединицата на L-тип калциевия канал (DHP рецептор) причиняват клиничната картина при повече от 50% от фамилиите.

- Автозомно-доминанто унаследяване с намалена пенетрантност при жените (съотношението мъже/жени е 3-4/1).

- Начало на заболяването - тежките случаи са с начало в ранно детство, около 60% са с начало преди 16 год. възраст, а леките случаи са с късно начало в трето десетилетия.

- Клинични признаци - епизоди на слабост, обикновено във втората половина на нощта или в ранна утрин. Първоначално епизодите са редки, но след няколко месеца или години зачестяват, понякога са ежедневни. Слабостта може да варира по тежест от лека временна слабост на изолирана мускулна група до генерализирана парализа. Обикновено силата постепенно се възстановява в рамките на деня. Понякога слабостта продължава два до три дни. Провокация за нощния епизод често е усилената физическа активност или богата на въглехидрати храна в предхождащия ден. Леката физическа активност може понякога да предотврати или отсрочи леките епизоди. По време на тежките епизоди серумният калий намалява и може да причини синусова брадикардия и ЕКГ признаци на хипокалиемия. Липсват както клинична, така и електрична миотония. Независимо от тежестта и честотата на паралитичните епизоди, 30% от пациентите развиват прогресивна проксимална миопатия с перманентна остатъчна слабост.

- Лечение – в пристъп – пер ос калиев хлорид, при тежък пристъп – i.v., мониториране на ЕКГ и серумен калий. Профилактика – acetazolamide, калий-съхраняващи диуретици, бета блокери.

Общата анестезия при пациенти с **някои мускулни заболявания може да доведе до усложнения, наподобяващи малигнена хипертермия.** При дистрофичните и недистрофични миотонии и периодичните парализи succinylcholine и други деполяризиращи миорелаксанти могат да предизвикат силна миотонична реакция в отделни мускули /напр. м. масетер, по-рядко дихателни и други скелетни мускули/. Миотонията може да се задълбочи и от прилагане на калий и антихолинестеразни лекарствени продукти, както и при бременност и хипотироидизъм. За лечение се използват mexiletine, lidocaine и техни производни. При прогресираща криза от малигнена хипертермия или при тежка миотонична реакция се прилага dantrolene.

I.12. Конгенитални миастенни синдроми

Представляват група от наследствени вродени заболявания, засягащи невро-мускулното предаване. Клинично заболяването се проявява с абнормна мускулна уморяемост и индуцирана от натоварване мускулна слабост, птоза, офталмопареза, булбарни и дихателни нарушения. Заболяването дебютира обикновено при раждането, в кърмаческа или ранна детска възраст, но е описано и по-късно начало при някои пациенти. Нарушението в невромускулното предаване се демонстрира от патологичния декремент при репетитивна стимулация и увеличения jitter при ЕМГ на единично мускулно влакно. Не се установяват антитела срещу ацетилхолиновия рецептор, както и anti-MuSK антитела. Имуносупресивната терапия е без ефект.

До момента са описани 14 гени, мутации в които водят до конгенитални миастенни синдроми. В зависимост от локализацията на дефектния протеин в невромускулния синапс, конгениталните миастенни синдроми могат да се класифицират на пресинаптични, синаптични асоциирани с базалната ламина и постсинапични. Установяването на точния молекулярен дефект е от изключително значение не само за генетичното консултиране, но и за лечението на тези пациенти.

Следната таблица представя основните характеристики на най-честите конгенитални миастенни синдроми /КМС/ (Табл.9.6.):

Табл.9.6. Конгенитални миастенни синдроми-клиника

Ген, мутации в който водят до КМС	*CHRNE*	*RAPSN*	*DOK7*	*COLQ*	*CHAT*	Синдром на бавните канали /мутации в гени кодиращи различните субединици на ацетилхолиновия рецептор/
Начало	Първата година от живота	Раждане и първата година от живота /ранно начало/; възможно и късно начало в зряла възраст	Втората година от живота, възможно и късно начало в зряла възраст	Раждане до 7 годишна възраст, няма късно начало	Раждане и първата година, няма късно начало	Раждане до втората декада, късно начало също е възможно
Начални Симптоми	Двустранна птоза, затруднения в сукането, вял плач	Хипотония, мускулна слабост, птоза, респираторни кризи, вродена артрогрипоза При късното начало – птоза, лека слабост ДД: серонегативна миастения гравис	Затруднение в ходенето и тичането, миопатна походка	Птоза, хипотония, вяло сукане и плач, респираторна недостатъчност, забавено моторно развитие	Хипотония, апнеи	Птоза, мускулна слабост

Конгенитални контрактури, дизморфичен фациес	Не	Често	не	Не	Не	Не
Птоза	Да	Да	да	Да	Да	Да
Офталмопареза	Да	Не	не	да (в повече от 50%)	Не	Възможно
Лицева и булбарна слабост	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Слабост в крайниците, аксиална слабост и сколиоза	Генерализирана индуцирана от натоварване слабост	Генерализирана индуцирана от натоварване слабост	Слабост с разпределение пояс-крайник, миопатна походка, аксиална слабост и сколиоза	Генерализирана слабост, понякога с пояс-крайник разпределение, миопатна походка, аксиална слабост, сколиоза.	Генерализирана индуцирана от натоварване слабост	Изразена слабост при ранното начало, лека слабост кпри късното начало, аксиална слабост, сколиоза
Респираторни кризи	Много рядко	Да, особено в хода на инфекции	Прогресивно влошаване на дихателната функция, но възможни и	Да	Да	Прогресивно влошаване на дихателната функция, но възможни и

			респираторни кризи			респираторни кризи
Флуктуация на слабостта	Денонощна ритмика	Денонощна ритмика	Флуктуация в рамките на повече от 24часа, „добри и лоши” дни	Денонощна ритмика daytime dependent, Флуктуация в рамките на повече от 24часа също е възможно	Няма слабост или много лека слабост в периодите между кризите	Денонощна ритмика
Прогресия	Обикновено не се наблюдава	Обикновено не се наблюдава	Обикновено бавно прогресивен ход	Обикновено бавно прогресивен ход	Неизвестна	Обикновено бавнопрогресивен ход
Ефект от холинестеразни инхибитори	Отчетливо подобрение	Отчетливо подобрение	Липса на ефект или краткотраен ефект, понякога влошаване	Липсва ефект или влошаване	Отчетливо подобрение	Липсва ефект или влошаване ь

В България е диагностициран АР конгенитален миастенен синдром при пациенти от ромски произход. Установява се мутацията 1267delG в ε-субединицата на ацетилхолиновия рецептор. Клиничният фенотип се състои от: начало непосредствено след раждането, птоза и външна офталмоплегия, патологична булбарна и проксимална мускулна уморяемост с денонощна динамика и засилваща се при физически усилия. Миастенната симптоматика е най-тежко проявена в първите години след раждането. Със съзряването настъпва стабилизиране в състоянието на болните, а в по-късна възраст някои от симптомите (булбарна и проксимална мускулна уморяемост) избледняват и изчезват. Външната офталмоплегия е най-постоянния симптом при това заболяване. Репетитивната стимулация показва декрементен отговор на ниски честоти. Симптоматиката частично се повлиява от антихолинестеразна терапия.

Различните подлежащи генетични дефекти при КМС водят до различна патофизиология. Ето защо най-добрият лекарствен продукт за лечение на заболяването се избира на базата на установения молекулярен дефект. При КМС, при които има намален синаптичен отговор към ацетилхолин се лекуват с лекарства, които увеличават холинергичната стимулация, а именно ацетилхолинестеразни инхибитори и 3,4-диаминопиридин. Пациенти с КМС поради мутации в *CHRNE* и *RAPSN* гени показват отчетливо подобрение след прилагане на ацетилхолинестеразен инхибитор. За разлика от тях, пациенти с КМС поради мутации в *DOK 7* или бавно канален КМС слабо или въобще не се повлияват от такова лечение, а пациенти с КМС поради мутации в *COLQ* могат да се влошат от ацетилхолинестеразните инхибитори. 3,4-Диаминопиридин се използва като помощно средство при недостатъчен терапевтичен ефект от ацетилхолинестеразните инхибитори или поради странични ефекти при високи дози на последните

Пациенти с КМС поради мутации в CHAT гена се повлияват от лечение с ацетилхолинестеразни инхибитори, които трябва да се назначават дори и при асимптоматични пациенти в периодите между влошаванията, тъй като може да предотвратят или да намалят респираторните усложнения. Родителите на такива болни трябва да разполагат и да бъдат инструктирани за използването на амбу, което да използват до транспортирането на детето до близката болница по време на респираторна криза.

I.13. Наследствени моторно-сетивни невропатии (НМСН)

Диагностични критерии:

1. Симетрична мускулна слабост, преобладаващо засягаща дисталните части на долните крайници. Липса на Ахилови рефлекси. Двустранен pes cavus.
2. Сетивни нарушения от дистален тип
3. Други непостоянни признаци са: засягане на сензорните органи (зрение, слух), атаксия и тремор, сколиоза, артрогрипоза, пирамидни признаци, нарушение на окуломоторните и булбарните функции
4. Могат да дебютират във всяка възраст.
5. Ходът варира от бързо до бавно прогресиращ при различните форми.
6. ЕНГ промени от демиелинизиращ, аксонен или смесен тип в зависимост от формата и стадия на НМСН. НМСН тип I са демиелинизиращи, с намалени скорости на провеждане по двигателните влакна на n. medianus < 38 м/сек.; НМСН тип II са аксонни с нормални или близки до нормалните скорости на провеждане, > 38 м/сек. по n. medianus.
7. Хистологичното изследване на сурална неврална биопсия показва относително специфични промени при различните НМСН: понижение плътността на общия брой на миелинизираните влакна, "луковици", паранодална и сегментна демиелинизация и ремиелинизация, аксонна дегенерация и др.
8. Тип на унаследяване: автозомно-доминантен, автозомно-рецесивен, Х-свързан.
9. Молекулярно-генетичният анализ открива скаченост с над 30 различни генетични локуси и мутации в над 20 гена. Клиничният фенотип на НМСН, електрофизиологичното изследване и начинът на унаследяване насочват какъв молекулярен анализ следва да се предприеме.

Класификация и генетика на НМСН

Според установения генетичен дефект **НМСН** се подразделят на ШМТ 1, ШМТ 2 и ШМТ с междинни СП. В групата на демиелинизиращите ШМТ тип 1 са отграничени Х-свързаната доминантна ШМТ – конексинопатия и наследствената невропатия със склонност към парализи при притискане (ННПП). В тази група са и тежките демиелинизиращи невропатии с ранно начало - синдромът на Dejerine-Sottas и конгенитална хипомиелинизация (КХ) (Табл.9.7.).

Табл. 9.7. Класификация на НМСН

Клинична форма	**локус**	**мутации/ген**
I. Демиелинизиращи НМСН (ШМТ)		
Автозомно-доминантни демиелинизиращи ШМТ (тип 1)		
ШМТ 1А	17p11.2	1.5 Mb тандем дупликации

ШМТ 1A	17p11.2	PMP22 мутации
ШМТ 1B	1q22-23	MPZ мутации
ШМТ 1C	16p13.1-p12.3	LITAF мутации
ШМТ 1D	10q21.1-22.1	EGR2 мутации
ШМТ 1E с глухота	17p11.2	PMP22 мутации
ШМТ 1F	8p21	NEFL мутации
ШМТ 1	14q32	FBLN5 мутации
Х-доминантна демиелинизираща ШМТ тип 1		
ШМТ Х	Xq13.1	Cx32 мутации
Наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане (ННПП)		
ННПП	17p11.2	1.5 Mb делеции/дозиране на PMP22
ННПП	17p11.2	PMP22 мутации
ННПП	16q23	KARS мутации
Автозомно-рецесивни демиелинизиращи ШМТ (тип 4)		
ШМТ 4A	8q21.1	GDAP1 мутации
ШМТ 4B1	11q23	MTMR2 мутации
ШМТ 4B2	11p15	SBF2 мутации
ШМТ 4C	5q23	KIAA1985 мутации
ШМТ 4D тип Лом	8q24.3	NDRG1 мутации
ШМТ 4E (КХ)	10q21	EGR2 мутации
ШМТ 4F	19q13	PRX мутации
ШМТ 4G тип Русе, (НМСНР)	10q23.2	HK1 мутации
ШМТ 4H	12q12	FGD4 мутации
ШМТ 4J	6q21	FIG4 мутации
ККЛДН синдром	18qter	CTDP1 мутации
ШМТ тип 3 - Dejerine-Sottas синдром (ДСС)		
ДСС	17p11.2	PMP22 мутации
ДСС	1q22-23	MPZ мутации
ДСС	10q21	EGR2 мутации
АР-ДСС	19q13	PRX мутации
АР-ДСС	8q21.1	GDAP1 мутации
Конгенитална хипомиелинизация (КХ)		

КХ	1q22-23	MPZ мутации
КХ	17p11.2	PMP22 мутации
КХ	10q21	EGR2 мутации
II. Аксонни ШМТ		
Автозомно-доминантни аксонни ШМТ (тип 2)		
ШМТ 2А2	1p36.2	MFN2
ШМТ 2А1	1p36	KIF1B
ШМТ 2В	3q13-22	RAB7 мутации
ШМТ 2С	12q23-q24	TRPV4 мутации
ШМТ 2D	7p14	GARS мутации
ШМТ 2Е	8p21	NEFL мутации
ШМТ 2F	7q11-q21	HSPB1 мутации
ШМТ 2G	12q12	?
ШМТ 2I	1q22	MPZ мутации
ШМТ 2J	1q22	MPZ мутации
ШМТ 2L	12q24	HSPB8 мутации
ШМТ 2М	19p12	DNM2 мутации
ШМТ 2N	16q22	AARS мутации
Автозомно-рецесивни аксонни ШМТ (тип 2)		
АР- ШМТ 2А	1q21	Lamin A/C мутации
АР- ШМТ 2В	19q13.3	MED25 Мутации
АР- ШМТ с дрезгавост	8q21.1	GDAP1 мутации
АР- ШМТ с пирамидни белези (ШМТ2Н)	8q21.3	?
Гигантска аксонална	16q24	Gigaxonin
АР-ШМТ/дистална НМН	7q11-q21	HSPB1
III. ШМТ с междинни скорости на провеждане- доминантни (ДМ) и рецесивни (РМ)		
ДМ- ШМТ А	10q24	?
ДМ- ШМТ В	19p12	DNM2 мутации

ДМ-ШМТ C	1p34	YARS мутации
ДМ-ШМТ D	1q22	MPZ мутация
ШМТ X	Xq13.1	Cx32 мутации
ШМТ 1F/2E	8p21	NEFL мутации
РМ-ШМТ A	8q21.1	GDAP1 мутации
РМ-ШМТ B	16q23	KARS мутации

Легенда: PMP22 - Peripheral myelin protein 22; Cx32 - Connexin 32; MPZ - Myelin protein zero; LITAF - Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha factor; EGR2 - Early growth response 2; NEFL - Neurofilament protein, light polypeptide; MFN2 - Mitofusin2; KIF1B - kinesin superfamily 1b; RAB7 - Ras-associatd protein RAB7; GARS - Glycyl-tRNA synthetase; HSPB1 - Heat-shock 27-KD protein 1; GDAP1 - Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1; MTMR2 - Myotubularin-related protein 2; SBF2 - Set-binding factor 2; KIAA1985 - SH3-domain and tetratricopeptide repeat domain 2; NDRG1 - Nmyc downstream-regulated gene; PRX – Periaxin; LMNA - Lamin A/C; DNM2 – Dynamin 2; YARS - Tyrosyl-tRNA synthetase.

Поради наличието на значителен процент спорадични случаи с демиелинизираща полиневропатия с установени de novo мутации – най-често делеция или дупликация на PMP22, но така също и точкови мутации в PMP22, Cx32, MPZ, молекулярно-генетичното изследване се оказва важно допълнение за диференциране на генетичните и придобити периферни невропатии дори и при нефамилна хронична невропатия.

Фамилна амилоидна полиневропатия (Familial Amyloid Polyneoropathy – FAP, TTR-FAP)

Фамилната амилоидна полиневропатия е наследствено заболяване най-често в резултат на дефект в гена за Транстиретин (TTR). В редки случаи ФАП се причинява и от мутации в други гени. Началото е най-често в шесто десетилетие, възрастов обхват за българската популация до момента 48-69 години. Фамилност се установява при един или повече родствени по вертикала или хоризонтала със сходна симптоматика и преживяемост (средно 5-6 години), възможни са спорадични форми

Клиника:

Прогресиращ полиневритен синдром, сетивно-двигателен тип тежко проявен при напредналите случаи – дистална хип/анестезия с ниво до колената и гривнените стави, хипестезия до ингвиналните гънки и лакътните стави, дистални и проксимални (при напреднали случаи) хипотрофии и парези, дистална перонеална и тибиална плегия. Кахексия в напреднали стадии.

Сърдечни нарушения, в 1/3 от болните първи симптоми от сърце: ЕКГ промени (ниски волтажи), ехо кардио – рестриктивна кардиомиопатия

Автономни нарушения (при напреднали случаи): артериална хипотония, уринарни и еректилни нарушения (могат да липсват)

Гастроентерологични промени: волево и неовладяем с лекарствени продукти диаричен синдром – неколкократни изхождания провокирани от прием на течност / храна настъпващи 10 до 60 минути след приема.

Изследвания:

ПКК, биохимия (кр. захар, креатинин, К, АСАТ, АЛАТ, ГГТП, СРК, ЛДХ, С-реактивен протеин – може да бъде повишен; Ликворно изследване – често повишен общ белтък.

ЕМГ: аксонна полиневропатия, в напредналите случаи липсват отговори по сетивни и двигателни влакна от долни крайници, по-тежко са засегнати сетивните влакна

Ехокардиография: рестриктивна кардиомиопатия – кардиолог

Ректална биопсия с оцветяване за амилоид: често положителна, отрицателен резултат на изключва диагнозата.

Неврофталмолог: амилоидни отлагания в стъкловидното тяло.

ДНК тест: мутация в гена за TTR.

Лечение:

Симптоматично (nivalin, физиотерапия, вазоактивни (vinpocetine), антиконвулсанти за болезнената невропатия, антидиарийни средства (Imodium), ЛФК, масажи; симптоматично лечение на кардиологичните нарушения, лечение на артериалната хипотония (Gottron в доза според стойностите на АН).

Патогенетично лечение: Tafamidis (Vindaquel) 20 mg/дневно се прилага при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия стадий 1 за отлагане на периферно неврологично увреждане в ранните стадии на заболяването за лечение на транстиретинова амилоидоза.

I.14. Спинална мускулна атрофия

Спиналната мускулна атрофия е наследствено заболяване, характеризиращо се с дегенерация на периферния двигателен неврон. Различават се: *проксимални форми*, най-често от които е АР формата с мутации в SMN гена върху 5q12.2-q13, редки АД форми (с мутации в VAPB, LMNA, TRPV4 и BICD2-гена- 9q22.3) и Х-свързани форми; *дистални* форми, сходни с наследствените моторни невропатии форми с АД предаване с мутации в HSPB8,HSPB1,GARS, BSCL2, 7q34-q3612, 2q14.13 гените, с АР предаване си мутации в

гените IGHMBP2, PLEKHG5, 9p21.1-p125 или 11q.13 и Х свързани с мутации в Xq13.1-q21, Xq12-q13)

Средната болестност за света е 1-2/ 100 000, като в Централна и Източна Европа болестността и заболяемостта е по-висока от Западна Европа, най-висока е в Словакия (заболяемост - 1 случай на 5631 (18 на 100,000) живородени от всички типове**.**

Диагностични критерии за най-честата АР проксимална форма:

1. Началото на заболяването е:
   А/ от раждането до 6 месец при СМА тип I
   Б/ преди 18 месец при СМА тип II
   В/ след 18 месец при СМА тип III
   Г/ начало 2-3 декада при СМА тип IV
2. Ход на заболяването

   Децата със СМА тип I не могат да седят без подкрепа, не задържат главата си, налице са тежка хипотония, вяла парализа и слаб плач; понякога се установява хипотрофия на езика и фасцикулации;

   Децата със СМА тип II не прохождат, но могат да седят самостоятелно. Налице е и фин тремор в горните крайници. Установяват се затруднено откашляне и преглъщане. Развива са прогресираща сколиоза, налагаща хирургични интервенции.

   Пациентите със СМА тип III и тип IV развиват способността за ходене, впоследствие в различна възраст се появява слабост в проксималните мускули на крайниците. Много често се развива сколиоза след загубата на самостоятелна походка.

   При СМА тип I смъртта настъпва преди 2 г., вследствие на булбарната и дихателна слабост

   При СМА тип II - над 2 г.; При СМА тип III и IV - в зряла възраст.
3. Симетрична мускулна слабост в трупа и крайниците (проксималните мускули са по-засегнати от дисталните; долните крайници са по-засегнати от горните). Липсват сетивни нарушения.
4. КФК е повишена до 10 пъти над нормата.
5. ЕМГ данни за абнормна спонтанна активност - фибрилации, позитивни остри вълни, фасцикулации; повишена средна продължителност и амплитуда на акционните потенциали
6. Хистологичното изследване показва групи от атрофични влакна от двата типа и хипертрофични влакна от тип I

7. Молекулярно-генетичният анализ установява мутации на SMN гена върху 5q12.2-q13, най често делеция на екзон 7.

Комплексна терапия и проследяване на пациентите със СМА

Nusinersen, ново регистриран от ЕМА лекарствен продукт, показан за патогенетично лечение на 5q спинална мускулна атрофия (СМА)- I, II и III тип. При СМА мутациите в *SMN1* гена обуславят липса на survival motor neuronprotein (SMN) , при мутация в *SMN2* гена нивото на SMN протеин е ниско. Nusinersen модулира splicing на *SMN2* гена, функционално покриващ *SMN1* гена, и повишаващ нивото на SMN протеин в ЦНС. Лечението със *Nusinersen с*е прилага интратекално с 4 натоварващи дози в дни 0, 14, 28 и 63 дни и след това на всеки 4 месеца в поддържаща доза.

Поддържане на дихателните функции. Препоръчва се проследяване на всеки 3-6 мес. на дихателните функции чрез провеждане на полисомнография, пулс-оксиметрия, измерване на кръвните газове и оценяване на способността за откашляне при пациенти с СМА тип I. Полисомнографията дава възможност да се оценят дихателните нарушения по време на сън, дори при липса на симптоми на хиповентилация. Към допълнителните скринингови изследвания се отнасят рентгенографията на бял дроб. При пациентите със СМА тип II важат същите препоръки, като допълнително се провеждат спирометрия и оценяване на прогресията на сколиозата чрез провеждане на рентгенографии на гръбначен стълб. Пациентите със СМА тип III и IV по-рядко развиват дихателна недостатъчност, но и при тях рутинно се провежда спирометрия.

Важни мероприятия, профилактиращи дихателните нарушения и подобряващи качеството на живот на пациентите със СМА са:

- Механично и ръчно подпомагане на откашлянето
- Неинвазивна вентилация чрез BiPAP при пациенти с нощна и/или дневна хиповентилация
- Приложение на ваксини противогрипни и пневмококови)

Приложението на инвазивна вентилация при пациенти със СМА тип I поставя редица етични въпроси.

Оценка на гълтателните нарушения при пациенти със СМА тип I и поставяне на назогастрална или назойеюнална сонда

Физиотерапия Основите й цели са да забави намалението на мускулната сила и маса, да профилактира развитието на ставните контрактури и да подобри качеството на

живот на болните. Физиотерапия следва да се започне непосредствено след поставянето на диагнозата. Използват се ортезни средства за превенция на ставните контрактури.

Ортопедична хирургия на сколиозата при запазени дихателни обеми забавя прогресията на дихателната слабост.

10. Множествена склероза

Множествената склероза (МС) е **автоимунно заболяване**, с генетично предразположение, което в комбинация с някои фактори на околната среда довежда до каскада от имунни отговори и нарушаване на кръвно-мозъчната бариера. В резултат настъпва възпалителна демиелинизация на бялото мозъчно вещество в централната нервна система (ЦНС) с участието предимно на Т лимфоцитите и макрофагите. Нарушава се провеждането на импулсите в ЦНС, което довежда клинично до неврологичен дефицит.

Епидемиология. Болестността в България е 44,5/100 000 население, а заболяемостта е 1,03/100 000 население. Тези данни показват, че в България боледуват около 3600 души, а всяка година се разболяват нови 80. Тези показатели са от 1997 г. и се различават от болестността в съседните страни и във високо-рисковите средноевропейски зони, която надминава 100/100 000 население. Нарастването на болестността и заболяемостта е свързано вероятно с по-добрата и ранна диагностика. Ако приемем, че в България има двойно нарастване на показателите, броя на боледуващите пациенти е около 7 000 и всяка година се разболяват нови около 160 души. Засяга предимно млади хора, най-голям е броя на болните между 30 – 34 годишна възраст (средна възраст 44 г.). От 3 - 10% от случаите с МС започват в детско-юношеска възраст. Предразположението на женския пол към заболяването е двойно по-голямо. Заболяването е хронично, с продължителност между 10 и 15 години (средно 13 г.) в зависимост от клиничната форма.

Класифицира се в 4 клинични форми ***според времевия профил*** на заболяването .

Пристъпно-ремитентната е най-честата форма, при 85% от пациентите **(около 5950 болни за страната)**. Характеризира се с ясни пристъпи от неврологични симптоми, които показват бавно обратно развитие (пълно или частично) за няколко седмици. Следващите пристъпи (екзацербации) настъпват през неправилни интервали от време. Между пристъпите не се наблюдава прогресия. В тази форма се включват случаите с пристъпи и кумулирани последици от пристъпите поради непълно възстановяване, независимо от трудността да се различат от вторично-прогресиращата МС. При 62% от болните (около 4340 болни за страната) се установява инвалидизация, по-малка от 5 по скалата на Kurtzke.

При вторично прогресираща форма се наблюдава постепенна акумулация на невъзвратима инвалидност, с или без отделни пристъпи, малки ремисии и плата. След 6 до 10 години от началото на заболяването 70% от болните с пристъпно ремитентна преминават във вторично прогресираща форма. При начало в детско-юношеската възраст периодът за достигане до вторично-прогресираща форма е по-продължителен, но поради по-младата възраст при началото на заболяването, инвалидизацията настъпва около 10 г. по-рано в сравнение с възрастните.

Първично-прогресираща форма има при малка част от болните (10%). При нея симптомите и дефицитът се влошават постоянно и бавно от началото, без ясно отграничими пристъпи или ремисии независимо, че могат да се наблюдават плата и временни минимални подобрения. Тя е свързана с по-ранно развитие на тежка инвалидност в сравнение с пристъпно-ремитентната форма, по-малко лезии на МРТ и преобладаване на дегенеративните пред възпалителните промени. Установени са и имуногенетични различия, най-вече преобладаване на HLA-DR4 позитивни пациенти спрямо групата с пристъпно-ремитентна форма.

Подразделя се според степента и скоростта на развитие на неврологичния дефицит на доброкачествена и злокачествена форма.

Доброкачествената форма се идентифицира ретроспективно, когато 15 години след началото на заболяването, честотата и тежестта на пристъпите, както и прогресиращият неврологичен дефицит, са явно по-слабо изразени, в сравнение с тези при другите групи. Инвалидизацията е слаба и позволява на пациента да остане относително функционално пълноценен. Не се взема обаче под внимание инвалидизацията, дължаща се на когнитивни нарушения, умора, депресия, тазово-резервоарни проблеми. Принадлежността към доброкачествената форма на протичане е относителна и търпи промяна във времето. Десет години след диагностицирането 1/3 от пациентите имат бенигнено протичане на заболяването, а след 20 години – само 1/5.

Злокачествена МС се намира при малко пациенти, при които заболяването се развива бързо с чести пристъпи и непрекъсната прогресия на инвалидността. Пациентите бързо (за месеци или няколко години) развиват тежък неврологичен дефицит.

Клиничното протичане се характеризира с пръснатипреходни или прогресиращи неврологични симптоми (пирамидни, координационни, сетивни, тазово-резервоарни и др.).

Заболяването най-често започва със зрителни или очедвигателни симптоми (49%), следвани от парези на крайниците или парестезии (42%), координационни (23%) или тазово-резервоарни (10%) нарушения. Симптомите могат да се появят изолирано или в

комбинация (30 до 50% от пациентите). По-рядко (5%) първоначални симптоми са вертиго, тригеминална невралгия, пароксизмални симптоми, екстрапирамидни двигателни нарушения или дизартрия.

В хода на заболяването при всички пациенти се развиват зрителни или очедвигателни симптоми, парези на крайниците или парестезии (88%), координационни (82%), тазово-резервоарни (63%) или когнитивни (40%) нарушения.

Пристъпът се диагностицира чрез определени критерии. Трябва да се разграничи от псевдопристъпът (период на влошаване), предизвикан от интеркурентни заболявания, повишаване на телесната температура или инфекция. За интервал между пристъпите се приема времето от началото на един пристъп до началото на следващ пристъп.

Критериите за настъпване на нов пристъп на заболяването са:

- Поява на нов неврологичен симптом
- Поява отново на стар симптом
- Влошаване на съществуващ симптом с > 0,5 по скалата на Kurtzke
- Продължителност повече от 24 часа
- Отсъствие на повишена телесна температура и интеркурентни заболявания
- Предхождащ период на стабилност или подобрение, най-малко 30 дни

Диагнозата се поставя чрез *ревизираните от Polman и сътр. през 2010 година критерии на McDonald* (**Табл. 10.1**). В тях вместо МРТ критериите на Barkhof и Tintore за дисеминация на МРТ лезиите във времето и пространството, се използват утвърдените от Европейската многоцентрова изследователска мрежа за сътрудничество при проучване на МРТ при МС (MAGNIMS), опростени критерии на Swanton и сътр. Намаляват се до минимум необходимите зони на мозъка, които трябва да се изследват. При определянето на *дисеминацията в пространството* не е необходимо лезиите да са усилени с gadolinium, защото това е показател за дисеминация във времето, а не в пространството. При пациенти със стволови или спинални клинични симптоми съответните МРТ лезии не участват в преброяването на лезиите. *Дисеминацията на лезиите във времето* според новите критерии може да се докаже от наличието едновременно на усилваща се от gadolinium и неусилваща се лезия при едно и също изследване, без да се налага последващо МРТ изследване, което да докаже дисеминация във времето. Ясно е, че двете демиелинизиращи лезии не са се появили по време на един и същ демиелинизиращ епизод, а тяхното едновременно наличие показва 2 или повече епизода, появили се по различно време. Необходимо е обаче да сме сигурни, че усилващата се от контраст лезия не се дължи на друго заболяване. Основен проблем остава отдиференцирането на типичните за

множествена склероза лезии от такива настъпващи при други заболявания. Ако при пациента не се установят едновременно усилващи се и неусилващи се от контраст лезии, е необходимо да се изчака появата на нов клиничен пристъп или да се извърши последващо МРТ изследване, без да се дефинира срока, в който трябва да бъде извършено.

- В новите критерии *ликворното изследване и зрителните евокирани потенциали* вече се смятат за излишни екстри при диагностика на пристъпно-ремитентната форма. Пациентите които ще имат позитивна находка от двете изследвания ще имат достатъчно МРТ лезии, с които да се установи дисеминация в пространството, съгласно критериите. Приложението на ликворното изследване се запазва само при диагностика на първично прогресиращата форма и се включва само наличието на олигоклонални фракции, а не количественото определяне на интратекалната синтеза на IgG.
- За диагностициране на първично прогресиращата форма на множествена склероза се изисква наличие на една година прогресия, но се прилагат нови МРТ критерии за дисеминация в пространството: наличие на 2 от 3 критерия: - 1 или повече T_2 лезии в поне 1 типична за множествената склероза област (перивентрикулна, юкстакорова или инфратенториална), - 2 или повече T_2 лезии в гръбначния мозък, - позитивна ликворна находка (олигоклонални фракции или повишен IgG индекс).
- Използват се диагностичните категории “множествена склероза”, “възможна множествена склероза” и “не е множествена склероза”. В случаи, че клиничните критерии са изпълнени напълно, се поставя диагнозата множествена склероза. Ако не могат да бъдат напълно изпълнени, диагнозата е възможна множествена склероза. Ако критериите не могат да бъдат дори частично изпълнени, диагнозата се отхвърля.
- Клиничната диагноза, базирана на обективна клинична находка за 2 пристъпа е по-сигурна. Анамнестичните данни за 1 преминал пристъп, при липса на обективно документирана неврологична находка, могат да включват данни за симптоми и тяхната еволюция, които са характерни за прекаран възпалителен демиелинизиращ епизод. Поне 1 пристъп обаче трябва да бъде подкрепен с обективна неврологична находка. Сигурна диагноза множествена склероза може да се постави, ако поне един пристъп е потвърден от данни от неврологичното изследване, зрителни евокирани потенциали (при пациенти с данни за зрителни нарушения) или МРТ данни за демиелинизация в област на ЦНС, за която има анамнестични данни, че е била засегната със съответните неврологични симптоми.

- С новите критерии диагнозата се поставя в повечето случаи още при появата на първи клинични оплаквания. На практика намалява броя на пациентите, които се категоризират като клинично изолиран синдром.

Табл. 10.1. Ревизирани през 2010 г. критерии на McDonald за диагноза на множествената склероза

Клинични симптоми	Допълнителни изследвания
- 2 или повече пристъпа - обективни клинични данни за 2 или повече лезии - или обективни клинични данни за 1 лезия и сигурни анамнестични данни за предишен пристъп	Не се налагат. Препоръчва се обаче МРТ, което да отговаря на критериите. Ако има ликворно изследване също трябва да отговаря на критериите.
- 2 или повече пристъпа; - обективни клинични данни за 1 лезия	Дисеминация в пространството, установена чрез: - 1 или повече T_2 лезии в поне 2 от 4 типични за МС области (перивентрикулно, юкстракортикално, инфратенториално или спинално); - или се изчаква следващ клиничен пристъп, засягащ друга мозъчна област
- 1 пристъп; - обективни клинични данни за 2 или повече лезии	Дисеминация във времето, установена чрез: - наличие едновременно на асимптомна засилваща се от gadolinium и незасилваща се лезия; - или нова T_2 и/или засилваща се от gadolinium лезия при последващо МРТ изследване, независимо колко време след първото е направено - или се изчаква втори клиничен пристъп
- 1 пристъп; - обективни клинични данни за 1 лезия (клинично изолиран синдром)	Дисеминация във времето и пространството, установено чрез: *Дисеминация в пространството:* - 1 или повече T_2 лезии в поне 2 от 4 типични

	за МС локализации в ЦНС (перивентрикулно, юкстакортикално, инфратенториално, спинално); - или се изчаква втори клиничен пристъп засягащ различна локализация в ЦНС; *Дисеминация във времето:* - едновременно наличие на асимптомна усилваща се с gadolinium и неусилваща се лезия; - или нова T_2 и/или усилваща се от gadolinium лезия при последващо МРТ изследване, независимо колко време след първото е направено; - или се изчаква следващ клиничен пристъп
Постепенна прогресия на неврологичните симптоми, предполагаща множествена склероза (първично прогресираща форма)	1 година прогресия на симптомите (установена ретро- или проспективно) и 2 от 3 критерия: 1. Данни за дисеминация в пространството в мозъка въз основа на 1 или повече T_2 лезии в типични за МС локализации (перивентрикулно, юкстакортикално, инфратенториално) 2. Данни за дисеминация в пространството в гръбначния мозък въз основа на 2 или повече T_2 спинални лезии 3. Позитивна ликворна находка (олигоклонални фракции и/или повишен IgG индекс)

В новите критерии ликворното изследване и зрителните евокирани потенциали се смятат за излишни екстри при диагностика на пристъпно-ремитентната форма. Приложението на ликворното изследване се запазва само при диагностика на първично прогресиращата форма и се включва само наличието на олигоклонални фракции, а не количественото определяне на интратекалната синтеза на IgG.

За диагностициране на първично прогресиращата форма на множествена склероза се изисква наличие на една година прогресия, но се прилагат нови МРТ критерии за дисеминация в пространството: наличие на 2 от 3 критерия: - 1 или повече T_2 лезии в поне 1 типична за множествената склероза област (перивентрикулна, юкстакортикална или инфратенториална), - 2 или повече T_2 лезии в гръбначния мозък, - позитивна ликворна находка (олигоклонални фракции или повишен IgG индекс).

Използват се диагностичните категории "множествена склероза", "възможна множествена склероза" и "не е множествена склероза". В случаи, че клиничните критерии са изпълнени напълно, се поставя диагнозата множествена склероза. Ако не могат да бъдат напълно изпълнени, диагнозата е възможна множествена склероза. Ако критериите не могат да бъдат дори частично изпълнени, диагнозата се отхвърля.

Клиничната диагноза, базирана на обективна клинична находка за 2 пристъпа е по-сигурна. Анамнестичните данни за 1 преминал пристъп, при липса на обективно документирана неврологична находка, могат да включват данни за симптоми и тяхната еволюция, които са характерни за прекаран възпалителен демиелинизиращ епизод. Поне 1 пристъп обаче трябва да бъде подкрепен с обективна неврологична находка. Сигурна диагноза множествена склероза може да се постави, ако поне един пристъп е потвърден от данни от неврологичното изследване, зрителни евокирани потенциали (при пациенти с данни за зрителни нарушения) или МРТ данни за демиелинизация в област на ЦНС, за която има анамнестични данни, че е била засегната със съответните неврологични симптоми.

С новите критерии диагнозата се поставя в повечето случаи още при появата на клинично изолиран синдром. На практика намалява броя на пациентите, които се категоризират като клинично изолиран синдром.

Клинично изолираният синдром (CIS) е епизод, с който множествената склероза дебютира, но при който все още няма данни за разпръснатост във времето, поради което не са изпълнени критериите за поставяне на диагнозата. Синдромът е по-отчетлив, ако симптомите са от трите области на централната нервна система, от които най-често започва заболяването – зрителния нерв, ствола и гръбначния мозък. В новите диагностични критерии се дава възможност при пациенти с CIS, диагнозата да се постави чрез МРТ.

Радиологично изолиран синдром представлява наличието на МРТ аномалии, подозрителни за множествена склероза, без клинични симптоми. Все по-честото използване на МРТ в ежедневната практика доведе до инцидентно откриване на

неспецифични T_2 аномалии, които се обозначават като „неидентифицирани светли обекти”. Някои от тези промени са много подозрителни за множествена склероза поради тяхната локализация (перивентрикулно, corpus callosum) и морфология (овоидни, добре отграничени, хомогенни). Тези пациенти са с повишен риск от задълбочаване на МРТ промените през следващите 3 години и развитие на клинично изолиран синдром след 5 години. При 80% от тях се развива множествена склероза.

При оплаквания от слабост в крайниците, залитане, зрителни нарушения вследствие на ретробулбарен неврит, тазово-резервоарни нарушения или изтръпвания на крайниците при пациент, при който не е диагностицирана множествена склероза до този момент или при поява на нови оплаквания при болни с вече поставена диагноза, общопрактикуващия лекар трябва да насочи болния незабавно към невролог, специалист в областта на множествена склероза в университетските диагностично-лечебни центрове (УДЛЦ) за множествена склероза (МС)

Неврологът трябва да прецизира диагнозата, като използва ревизираните от Polman и сътр. през 2010 г. диагностични критерии, извърши съответните лабораторни изследвания и консултации, като хоспитализира болния в УДЛЦ-МС. Неврологът трябва да установи формата на протичане на множествената склероза, годишният брой на получените пристъпи и тяхната тежест.

Диагностичните методи целят ранното поставяне на диагнозата с оглед на съвременните терапевтични възможности. Ранната диагноза е трудна, тъй като първите симптоми са обикновено неспецифични, леки и бързопреходни. Досега не е известен специфичен лабораторен тест. При много заболявания могат да се открият мултифокални мозъчни лезии при МРТ и клинични симптоми с пристъпно–ремитиращ ход в млада възраст. Неточна диагноза се поставя в около 5%, така че 1 на 20 болни не е с такова заболяване.

Лабораторните методи за поставяне на диагнозата включват:

1. Офталмологично изследване: визус, очни дъна, периметри. Типично е темпоралното побледняване на папилите, като симптом на прекарян ретробулбарен неврит.

Оптичната кохерентна томография (ОКТ) дава информация за атрофия или оток на специфични слоеве на ретината. При неврит на зрителния нерв и патология на ганглийните клетки аксоните претърпяват ретроградна дегенерация и се установява изтъняване на ретинния слой от влакна. Изследването на зрителния нерв може да служи за

оценка на невродегенерацията в централната нервна система. Промените в ретината корелират с активността на множествената склероза.

2. Неврофизиологични изследвания: зрителни, стволови слухови, моторни и соматосензорни предизвикани потенциали. С тях се търсят лезии в централната нервна система (ЦНС) при болни с оскъдни клинични симптоми. Изследва се този вид предизвикани потенциали, с които може да се установи субклинична лезия на система, която не показва клинични симптоми на увреда. Промените в предизвиканите потенциали се изразяват в удължена латентност, изменени амплитуда и конфигурация на вълните и междухемисферни асиметрии. При пациенти с множествена склероза много често предизвиканите потенциали показват удължени латентности на компонентите, поради демиелинизация, но промените не са специфични за заболяването. Промените в амплитудите и патерна на евокираните потенциали не са специфични за демиелинизация. С изключение на зрителните, останалите евокирани потенциали се променят и при заболявания с аксонна дегенерация, протичащи без първична демиелинизация.

Изследването на *зрителните предизвикани потенциали* (ЗЕП) има най-голяма диагностична стойност. Типично показва удължени латентности на компонента P100, при запазена форма на вълните. Наличието на ясна клинична увреда на зрението обезсмисля изследването. Когато при един пациент ЗЕП са били с нормални стойности при първото изследване, а при повторно изследване показват типичното удължаване на латентностите, това може да се приеме като поява на нова лезия.

3. Невроизобразяващи изследвания– магнитно резонансната томография (МРТ) е метод на избор. Използва се техника с аксиални и парасагитални T_1 и T_2 скенирания, серийни изобразявания, gadolinium DTPA (Magnevist) натоварено скениране и FLAIR изобразяване.

При T_2 изобразяване, както в ранните стадии (преобладава възпалението), така и в късните стадии (преобладава увредата на тъканите и глиозата), при пациенти с множествена склероза се установяват хиперинтензни лезии (светли).

С оглед сравняване на броя на лезиите при МРТ изследване проведено в различно време се измерва *"товарът на заболяването"*, с който се означава общата площ на T_2 лезиите, измерена в mm^2 .

При T_1 изобразяване се установяват хипоинтензни лезии (тъмни), които показват остро настъпил оток или деструкция на тъканите. Корелират с тежестта на клиничните симптоми и отговарят патохистологично на демиелинизираща лезия с аксонна деструкция

и реактивна глиоза. Хроничните T_1 хипоинтензни лезии (черни дупки) са по-специфични за деструкция на тъканите, в сравнение с T_2 абнормностите.

FLAIR изобразяването (потискащо течностите инверзионно възстановяване) усилва контрастът между ликвора и лезиите. Този метод осигурява по-добро разграничаване между вентрикулния ликвор (тъмен) и перивентрикулните T_2 лезии (светли) и повишава контраста на лезиите, особено на коровите и юкстракоровите в сивото мозъчно вещество.

Gadolinium е контраст, който се използва за повишаване на чувствителността на T_1 изобразяването. В клиничната практика се използва предимно контрастите Magnevist и по-силно концентрираният Gadovist, който повишава чувствителността на изследването. Контрастът дава информация за повишения пермеабилитет на кръвно-мозъчната бариера, вследствие на възпалението. Нормално не преминава кръвно-мозъчната бариера, освен когато нейният пермеабилитет е повишен. Изследването е полезно за разграничаване на нови от по-стари лезии. Усилването от gadolinium корелира с възпалението и се наблюдава при всички нови плаки. Продължава от 2 до 6 седмици, колкото продължава и пристъпа.

МРТ диагнозата изисква да се установят данни за дисеминация на лезиите в пространството (мозъка) и времето -поне някои от лезиите трябва да показват контрастно усилване под формата на “отворен пръстен”. Специфичната локализация на лезиите е в corpus callosum, перивентрикулно или субтенториално в ствола, малкия мозък и шийния отдел на гръбначния мозък. Поне една от лезиите трябва да бъде разположена перивентрикулно или инфратенториално. Типичната форма е овоидна, а размерът на лезиите е над 6 mm в диаметър. Лезиите трябва да бъдат по-големи от 3 mm напречен диаметър и поне една от тях да бъде над 5 mm. Трябва да се има предвид, че лезиите установени при МРТ са характерни, но не са специфични за множествена склероза. Засилването на лезиите с gadolinium и наличието на лезии в corpus callosum са важен симптом, защото те не са типични за съдови увреждания. Формата и ориентацията на лезиите в corpus callosum са важни, защото възпалението при множествена склероза е по хода на мозъчните съдове, които са разположени перпендикулярно на corpus callosum. Поради тази причина лезиите са удължено овоидни и наподобяват пръсти излизащи от дланта на ръка, наречени “пръсти на Dawson”. Наличието на T_2 хиперинтензни гръбначно-мозъчни лезии е специфично за множествена склероза, защото такива лезии не се появяват с възрастта. Те трябва да бъдат поне 3 mm, но по дължина да заемат по-малко от два гръбначно-мозъчни сегмента и да не засягат целия напречник на гръбначния мозък. Използването на МРТ находката като самостоятелен критерии зазапочване, продължаване, промяна или спиране на имуномодифициращото лечение не е обосновано. Корелацията

между МРТ лезиите, клиничната находка и клинично установената инвалидност е умерена.

МРТ лезиите при децата са повече на брой и с по-големи размери, повече лезии се усилват с Gadolinium и по-често са локализирани в задна черепна ямка.

Диференциалната диагноза на МРТ абнормностите трябва да се прави с други мултифокални заболявания, които се проявяват с хиперинтензни T_2 лезии, но с различна форма и локализация.

4. Ликворното изследване (общо изследване и електрофореза), дава друг вид информация – за възпаление и имунно нарушение. Може да бъде полезно когато клиничната картина или МРТ лезиите са необичайни. Най-специфичната находка е наличието на олигоклонални ивици при агаргова и агарозна електрофореза и при изоелектрично фокусиране. При пациенти с множествена склероза се установяват два типа абнормности в ликвора, показващи наличие на имунно-медииран патологичен процес:

1. Наличие на олигоклонални IgG фракции в ликвора, установени за предпочитане чрез изоелектрично фокусиране. Установяват се само в ликвора, но не в кръвта (задължително е да се изследват) и са налице при 90% от пациентите. Персистират през целия живот на пациентите.

2. Лимфоцитна плеоцитоза, която ако е налице не трябва да е по-висока от 50 клетки на mm^3.

5. Изследването на неутрализиращи антитела срещу бетаинтерферони може да подпомогне избора на терапевтична стратегия и да го индивидуализира. Те възникват на 6-24 месец от началото на лечението. Персистирането на висок титър на антителата намалява ефективността на интерфероновото лечение. Препоръчително е тестването им на 18 м. от започване на терапията. При наличие на неутрализиращи антитела трябва да се обмисли превключване към лекарствените продукти от първа или втора линия (според активността на заболяването), които не са от групата на бетаинтерфероните.

Не е необходимо да се извършват всички лабораторни изследвания, а само тези които са достатъчни за поставяне на диагнозата по ревизираните критерии, като се провеждат съобразно диагностичните възможности по указаната последователност.

Диференциалната диагноза включва множество заболявания, които клинично или по резултатите от лабораторните изследвания наподобяват МС. Заболяванията с които се прави диференциална диагноза при МС са:

1. Монофазни демиелинизиращи заболявания

Острият дисеминиран енцефаломиелит започва след прекарана вирусна инфекция или имунизация. Това монофазно, възпалително демиелинизиращо заболяване се развива по-често при деца. Започва остро, с повишена температура, общомозъчна симптоматика, мултифокални неврологични симптоми и епилептични припадъци. Лезиите при МРТ изследването могат да бъдат идентични на тези при множествена склероза, но по-често са обширни, с неясни очертания. Албуминът в ликвора е повишен.

Трансверзалният миелит се развива остро, монофазно, със симптоми на двустранно симетрично увреждане под определено гръбначно-мозъчно ниво, за разлика от типичното асиметрично засягане при множествена склероза. МРТ изследването на главния мозък е нормално, докато на гръбначния мозък показва сериозни лезии.

Синдромът (болестта) на Devic (neuromyelitis optica) протича монофазно, по-рядко с повторни пристъпи, с остро двустранно или едностранно засягане на зрителния нерв, папилит и последващ миелит с параплегия. Засяга деца и млади хора на средна възраст 25 години. МРТ на главния мозък може да покаже перивентрикулни демиелинизиращи лезии. В гръбначния мозък се установяват лезии в централната част, обхващащи три и повече сегмента. Съгласно критериите на Mayo clinic от 2006 г., диагнозата е сигурна при наличие на оптичен неврит, остър миелит и поне 2 от трите допълнителни критерия: - МРТ съседни лезии на гръбначния мозък, обхващащи три и повече сегмента, -МРТ лезии на главния мозък, които не отговарят на диагностичните критерии за множествена склероза, - серопозитивност за NMO-IgG (AQP4).

Оптичният неврит често е първият симптом на МС и се налага да се отдиференцира от моносимптомна МС. Болни с ретробулбарен неврит, които имат лезии на МРТ често развиват МС в различно дълъг период от време, докато тези с нормална МРТ имат по-добра прогноза и може никога да не развият МС. Характеризира се с бързо намаляване на зрителната острота в едното или двете очи, ретробулбарна болка, липса на яркост и цветно зрение и често централен скотом. Зрението се подобрява за период от няколко седмици до няколко месеца. Зрителните нарушения се дължат на първична демиелинизация на нерва, която трябва да се различи от вторичната демиелинизация при зрителна невропатия, която имитира ретробулбарния неврит. Най-често вторична демиелинизация се развива при компресия, исхемия или токсична увреда на зрителния нерв. Освен това различни вирусни, бактериални и гъбични инфекции могат да предизвикат възпалителни процеси в него. Описани са поствирусни и постваксинални зрителни неврити, а също така такива и при колагенози. Трябва да се изключи и хередитарната оптична атрофия на Leber.

Концентричната склероза на Balo представлява вариант на множествена склероза, с атипични лезии представени от алтернираци ивици от демиелинизация и непроменено бяло мозъчно вещество. При МРТ се установяват концентрични лезии на бялото мозъчно вещество смесени с типични за множествена склероза лезии.

Дифузната склероза на Schilder се характеризира с двустранна хемисферна демиелинизация в детска възраст. Клинично се проявява с афазия, деменция, епилептични пристъпи и повишено интракраниално налягане. При МРТ се установяват големи конфлуиращи зони на демиелинизация в бялото мозъчно вещество при T_2 усилване.

2. Автоимунни заболявания

Болестта на Behcet е мултисистемно възпалително заболяване, което засяга и ЦНС. Често се засягат зрителните нерви и миелона. Кожно-лигавичните улцерации по устната лигавица и перинеума са типични. Ликворната и МРТ находка са много подобни на тези при МС, но при МРТ се намират лезии на дълбокото сиво вещество и лептоменингеални промени.

Системният lupus erythematosus е мултиорганно автоимунно заболяване с флуктуиращо протичане. При 30% от болните на МРТ се намират хиперинтензни лезии над 6 mm, в ликвора могат да се намерят увеличени IgG и понякога олигоклоналност. При клинична картина с миелопатия и зрителни нарушения диференциалната диагноза е още по-трудна. Наличието на антинуклеарни антитела е специфично, но се намира и при 25% от болните с МС.

Синдромът на Sjogren е автоимунно заболяване с прогресивна деструкция на слюнчените и слъзните жлези, което в 25% засяга и ЦНС с клинична картина близка до тази на МС. Протичането е най-често пристъпно-ремитиращо, МРТ показва множествени перивентрикулни лезии, налице е олигоклонален ликвор. Наличието на промени в жлезите, невропатия, миозити и серологични абнормности помага в диференциалната диагноза.

Саркоидозата е мултисистемно грануломатозно заболяване засягащо предимно лимфо-ретикуларната система, което в 5% от болните може да даде симптоми от страна на ЦНС. Неврологичните симптоми, изразени в лезии на краниални нерви, зрителни разстройства и пирамидни симптоми, могат да бъдат първа проява на заболяването, което има пристъпно-ремитиращ ход. При ликворното изследване може да се установи олигоклоналност. МРТ показва промени както при МС, но при контрастно изследване с gadolinium е характерно лептоменингеалното усилване.

3.Съдови имунни заболявания

Антифосфолипидният синдром може да протече с прогресираща миелопатия, спиноцеребеларно увреждане или синдром от типа на neuromyelitis optica. При МРТ изследване се установяват дифузни или конфлуиращи лезии в бялото мозъчно вещество, които много наподобяват тези при множествена склероза. Ликворното изследване показва нормален брой клетки и олигоклонални фракции при 15% от пациентите. За поставяне на диагнозата е необходимо да се установят IgG и IgM антикардиолипидни антитела и да се проведат антикоагулантните тестове за lupus.

Васкулитите могат да протекат клинично с мултиорганно или засягане предимно на централната нервна система. При МРТ изследването се установяват инфаркти със засягане на сивото мозъчно вещество. При васкулитите засягащи първично централната нервна система се установяват T_2 лезии в перивентрикулното и дълбокото бяло мозъчно вещество, които наподобяват силно лезиите при множествена склероза. За поставяне на диагнозата е необходимо изследването на СУЕ, антинуклеарни антитела, МР ангиография и мозъчна биопсия.

Синдромът на Sneddon се наблюдава при млади хора и протича с livedo reticularis и повтарящи се инсултоподобни пристъпи. При МРТ се установяват множество малки лезии в бялото и сиво мозъчно вещество, вследствие на инсултите. За поставяне на диагнозата е необходимо изследване за антифосфолипидни антитела, ангиография и кожна биопсия.

Венозната оклузивна и кардиоемболична болест се наблюдава при млади хора без рискови фактори за съдово заболяване, но с фамилна анамнеза за венозни оклузии. Протича с повтарящи се пристъпи от фокални неврологични симптоми. При МРТ изследването лезиите са както при инсулти и не приличат на тези при множествена склероза, освен в случаите когато лезиите са малки и в бялото мозъчно вещество. Необходимо е да се проведат изследвания за диагностициране на хиперкоагулобилитет, както и доплер-сонографско и ехокардиографско изследване. Ликворната находка е нормална.

4. Инфекциозни заболявания

Прогресивната мултифокална енцефалопатия се дължи на инфекция на централната нервна система с JC вируса при пациенти с имунен дефицит. Протича с непрекъсната прогресия на дефицита в когницията, езика и зрението. По-рядко има флуктуиращо протичане, което наподобява множествена склероза. При МРТ се откриват T_2 лезии в бялото мозъчно вещество, обикновено по-конфлуиращи, отколкото при

множествена склероза и неусилващи се от контраст. Окончателната диагноза се поставя чрез мозъчна биопсия.

Лаймската болест често протича като невроборелиоза с менингит, краниален неврит, миелопатия или енцефалит. Промените в МРТ и ликвора трудно се отличават от тези при МС. T_2 лезиите в бялото мозъчно вещество обаче не са разположени перивентрикулно. Установяват се антитела срещу Borrelia burgdorferi, но те не са абсолютно специфични и могат да се намерят и при други възпалителни заболявания на ЦНС, включително и при МС.

Луесът засяга и ЦНС, като предизвиква неврити на зрителния нерв, васкулити, миелопатия и хронична енцефалопатия и клинично може да създаде диференциално-диагностични затруднения. При МРТ изследването находката зависи от стадия на заболяването и включва инфаркти, неспецифични лезии на бялото мозъчно вещество, гуми и менингеално усилване. Диагнозата се поставя въз основа на резултатите от серологичното и ликворно изследване на VDRL, серологично изследване на микрохемаглутинационен тест за Treponema pallidum.

HIV-1 левкоенцефалопатията се предизвиква от HIV-1 вирусът. Той предизвиква типично HIV-свързано неврокогнитивно нарушение, но по рядко предизвиква по-леко, пристъпно заболяване изразяващо се в неврит на зрителния нерв, миелопатия и когнитивни нарушения, което наподобява множествена склероза. СПИН често засяга ЦНС в по-късните стадии, но в 10%, това може да бъде начална проява. МРТ изследването показва T_2 лезии в бялото мозъчно вещество, които са по-големи и по-конфлуиращи в сравнение с тези при множествена склероза. Ликворното изследване и евокираните потенциали показват същите промени, както при множествена склероза. Могат да се установят повишен общ белтък и клетки в ликвора, който рядко може да бъде олигоклонален. Диагнозата се поставя чрез положителните серологични проби за HIV-1 и установяване на намален брой CD4 клетки.

5. Дегенеративни заболявания

Адренолевкодистрофията е генетично заболяване свързано с натрупване на много дълговерижни мастни киселини (VLFA). Х-свързаната форма на заболяването се проявява в юношеска и по-зряла възраст с прогресивна миело и невропатия и при липса на анамнеза за фамилност създава сериозни диференциално-диагностични затруднения. Протича с парапареза, атаксия и когнитивни нарушения и има пристъпно ремитентно или прогресиращо протичане. Изследването на VLFA в плазмата може да постави диагнозата, която е трудна, защото ликворното и МРТ изследвания показват изменения като при МС.

Митохондриалната енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултоподобни инциденти (MELAS) се проявява в детската възраст. Това наследствено заболяване се проявява с външна офталмопареза, слабост на проксималните мускулни групи и епилептични припадъци. При МРТ се установяват корови и подкорови инсултоподобни лезии видими при T_2 и FLAIR изобразяване. Ликворното изследване за лактат и пируват поставя диагнозата.

Наследствената оптична невропатия на Leber протича подостро с двустранна атрофия на зрителния нерв. Засяга предимно мъже, протича без ремисии и се придружава от миелопатия, атаксия и сетивни нарушения. При МРТ се установяват T_2 лезии в бялото мозъчно вещество, идентични с лезиите при множествена склероза. Не се установяват ликворни промени. Диагнозата се потвърждава чрез ДНК изследване.

CADASIL (церебрална автозомно-доминантна артериопатия със субкорови инфаркти и левкоенцефалопатия) е свързана с 19 хромозома. Първите симптоми се проявяват между 30 и 50 годишна възраст с повтарящи се инсултоподобни епизоди и последващо развитие на деменция. При МРТ се установяват множествени подкорови лезии. Нормалният ликвор и генетичният анализ помагат за поставянето на диагнозата.

Малкомозъчните атрофии (спиноцеребеларни атаксии,атаксията на Friedreich и оливопонтоцеребеларната атрофия) се отдиференцират на базата на данните за фамилност, липсата на ремисии и нормалният ликвор.

Недостатъчност или дизметаболизъм на витамин B_{12} (cobalamin) поради метаболитен дефект или придобит дефицит, предизвиква прогресираща миелопатия, засягаща задните и странични стълбци на гръбначния мозък и полиневропатия. МРТ изследването показва преходни T_2 лезии в бялото мозъчно вещество на главния и гръбначния мозък. Лезиите изчезват след възстановяване на B_{12} дефицитът. Диагнозата се поставя чрез изследване на кръвната картина и установяване на понижени серумни нива на витамин B_{12}.

6. Гръбначно мозъчни заболявания

Малформацията на Arnold Chiari предизвиква изолирани спинални синдроми, но и засягане на каудалната група краниални нерви, малкият мозък, атаксия и повишено интракраниално налягане. МРТ показва абнормности в кранио-цервикалната област.

Миелопатията с прогресивно развиваща се пара- или квадрипареза в средна възраст трябва да се отдиференцира от МС. Необходимо е да се изключи като причина външна или вътрешна гръбначно-мозъчна компресия, цервикална спондилоза и дефицит

на витамин B_{12}. МРТ решава проблема с наличието на спинални и церебрални лезии при МС.

Амиотрофичната латерална склероза в ранните стадии, когато все още не са се проявили симптомите на периферния, а са изявени симптомите на централния двигателен неврон, може да създаде диагностични трудности. МРТ изследването е нормално. Диагнозата се поставя чрез електромиографско изследване, което показва предноророгова увреда на много нива, поне в 3 крайника.

Заболяванията с които се прави диференциална диагноза могат да се разделят на три групи, според това дали показват само клинични, клинични и МРТ или клинични, МРТ и ликворологични прилики с МС.

Заболяванията, които наподобяват клинично МС, но се различават при МРТ включват:

1. Грануломатоза на Wegener
2. Изолирани спинални синдроми
3. Компресивни лезии
4. Дефицит на B_{12}
5. Интракраниални тумори
6. Малформация на Arnold Chiari

Заболяванията, които наподобяват МС клинично и с МРТ критерии включват:

1. СПИН
2. Малкомозъчни дегенерации
3. Митохондриална енцефалопатия
4. Цереброваскуларни заболявания
5. CADASIL

Заболяванията, които наподобяват МС клинично, по МРТ и ликворни критерии са:

1. Васкулити:

синдром на Sjogren

нодозен полиартериит

системен lupus erythematosus

болест на Behcet

2. Лаймска болест
3. Саркоидоза
4. Адренолевкодистрофия
5. HTLV-1
6. Наследствената оптична невропатия на Leber
7. Остър дисеминиран енцефаломиелит

Лечение

Най-важната цел е да се забави и намали инвалидизацията на пациента в дългосрочен аспект. Лечението се различава според формата на протичане и според това дали заболяването е в пристъп или в ремисия. Подразделя се на лечение на пристъпите, модифициращо хода на заболяването и симптоматично.

Лечението на пристъпа има за цел да ускори и засили възстановяването на неврологичните симптоми получени по време на пристъпа. Екзацербациите при пристъпно- ремитентната форма на множествена склероза са сигнал за бърза намеса на невролога.

- При вече диагностициран болен, неврологът трябва да установи дали е настъпил нов пристъп, използвайки съответните критерии.
- При настъпване на нов пристъп трябва да се определи неговата тежест, с оглед преценка на необходимостта от провеждане на кортикостероиден курс.
- Леките пристъпи не изискват лечение с кортикостероиди. Пациентът се наблюдава, лекува се инфекцията, която предизвиква пристъпа, ако има такава и се прилагат нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти за 1 – 2 седмичен период.
- Наличието на остро настъпили и изразени зрителни, двигателни и малкомозъчни симптоми или нарушение на походката са индикации за провеждане на кортикостероиден курс. В тези случаи трябва незабавно да се проведе кортикостероидно (Приложение 3) и симптоматично лечение (Приложение 4) в болнични условия, в зависимост от тежестта на пристъпа.
- Терапия на втора линия при липса на ефект от проведения кортикостероидния курс и тежък пристъп, е плазмафереза.

Глюкокортикостероидите (ГКС) имат най-голяма ефективност за лечение на пристъпите. Те са средство на първа линия при лечение на пристъп, защото имат противовъзпалително, имуносупресивно и стабилизиращо кръвно-мозъчната бариера действие. Лечението води до намаляване на активираните Т-лимфоцити, като се намаляват повече Т-хелперите, отколкото Т-супресорите. Стабилизира се кръвно-мозъчната бариера и се повлиява каскадата от имунни процеси, водеща до демиелинизация. Курсовете с кортикостероиди не повлияват хода на болестта дори и при по-дълготрайна терапия с по-малки дози. Те само ускоряват възстановяването на неврологичните симптоми от пристъпа. Глюкокортикостероидите се различават по съотношението на глюкокортикоидната и нежелателната минералкортикоидна активност.

Methylprednisolone е **лекарствен продукт на първа линия** за лечение на пристъп, защото биологичният му полуживот е18 – 36 часа, антивъзпалителният му ефект е много добър, има слабо минералкортикоидно действие и много добре прониква през кръвно-мозъчната бариера. Прилага се в дози от 500 до 1000 mg дневно (според тежестта на пристъпа) интравенозно в serum glucose за 3 до 5 дни, но при рефрактерни симптоми курсът може да се продължи до 10 дни. Не се препоръчва прилагането на по-ниски дози, които имат негативен ефект – често се получават рецидиви. Последва се от прилагане на снижаващи се дози, т.н. “опашка”, инжекционно или перорално. Снижаването на дозата става за 10-12 дни с по 10 – 20 mg през 3 дни, като се започва от 80 mg дневно. Прилагането на “опашка” предотвратява ново отваряне на кръвно-мозъчната бариера.

Ако скоро (дни до седмици) след приключване на кортикостероидния курс се получи нов пристъп, необходимо е да се проведе втори по-кратък (3 дни) кортикостероиден курс.

При пациенти с прогресиращо развитие на симптомите в рамките на 8 до 12 седмици също може да се приложи кортикостероиден курс, но той ще бъде по-малко ефективен.

В детска възраст се прилага methylprednisolone 20 до 30 mg/kg/дневно интравенозно, в единична доза 0,2 до 0,5 g (максимално 1 g) дневно в солеви разтвор, бавно в продължение на 2 часа. Кортикостероидното лечение продължава 4 до 6 дни. При пълно възстановяване лечението се преустановява, при непълно дозата се понижава постепенно при орален прием през 2-3 дни.

Страничните ефекти от кортикостероидното лечение включват стомашно-чревни оплаквания, язва, артериална хипертония, ритъмни сърдечни нарушения, захарен диабет, различни инфекции, остеопороза, акне, тромбози, мании, депресии и др. За избягване на гастро-интестиналните странични ефекти е необходима стомашна протекция с H_2 рецепторни блокери (Ranitidine 300 mg дн. на два приема и др.). Кръвното налягане може да се контролира по време на лечението с промяна на дозата на антихипертензивните лекарствени продукти (ако пациентът е хипертоник) или с диуретици и бета блокери. След завършване на кортикостероидния курс кръвното налягане се нормализира. Появата на мания, депресия или остра психоза изискват спиране на кортикостероидното лечение и своевременно прилагане на съответното лечение (анксиолитици, невролептици, транквилизатори, антидепресанти).

Не се препоръчва за лечение на пристъп да се използват АСТН (синтетични аналози Cortrosin, Synacthen), който има сходни с ГКС механизми на действие. Ефектът от лечението настъпва по-бавно при прилагане на АСТН (след 1 месец), отколкото наMethylprednisolon (след 1 седмица). Освен това АСТН дава повече странични ефекти, вкл. алергии, като спирането му не ги отстранява, защото има последействие.

Плазмаферезата е процедура, при която плазмата на пациента се отделя и отстранява от цялата кръв. Отстраненият обем плазма се замества със заместителен разтвор в съотношение 1:1.Може да се използва скоро след остър и тежък пристъп, с непълно възстановяване на неврологичните симптоми от приложените кортикостероиди. Прилагат се 7 процедури през 1 – 2 дни, като при всяка процедура 54 ml/kg плазма се заместват със смес от 5% албумин и физиологичен разтвор.

Страничните ефекти са артериална хипотония, септицемия, бронхопневмония, нарушено кръвосъсирване, усложнения от централния венозен път и хипокалциемия.

Лечението модифициращо хода на множествената склероза се прилага извън пристъпза да намали клиничната и субклинична активност на болестта, която допринася за дългосрочната инвалидизация. Определя се от формата на заболяването и неговата активност. До този момент всички лекарствени продукти от тази група се прилагат при пристъпно-ремитентен ход на заболяването. При болни с вторично прогредиентен ход на множествената склероза клинична ефективност е доказана само за интерферон бета-1в.

Лечението се започва с **лекарствени продукти от първа линия:** *бета интерферон β-1a и β-1b, синтетичния кополимер glatiramer acetate, dimethyl fumarate и teriflunomide.*

Интерферон бета е 166-амино киселинен глюкопротеин, който се произвежда от фибробластите и някои други клетки в отговор на вирусни инфекции. Натурален бета интерферон се получава от човешки фибробластни клетки, но за получаването му в големи количества е необходимо използването на рекомбинантни ДНК технологии.

От човешкия интерферон бета чрез генно инженерство са създадени две рекомбинантни молекули. *Интерферон бета-1а* от овариални клетки на китайски хамстер е глюкозилиран и по-близък до човешкия интерферон бета. *Интерферон бета-1в* се продуцира от бактериите E. coli и съдържа мутация на аминокиселината на позиция 17, липсва метионин в азотния терминал на аминокиселинната верига, освен това аспаргиновият остатък на позиция 80 не е глюкозилиран. Тези промени са внесени с оглед стабилизирането на молекулата и не оказват влияние върху неговата функция. Двата продукта имат еднакви физични и химични свойства, еднаква фармакодинамика и фармакокинетика.

Интерферон бета при множествена склероза потиска активацията и пролиферацията на патологично автореактивните Т клетки и тяхната миграция през кръвно-мозъчната бариера към ЦНС, където увреждат миелина и олигодендроглията. Стимулира продукцията на противовъзпалителния цитокин интерлевкин 10 и потиска синтеза на интерферон гама който засилва имунните реакции. Клиничното подобрение започва след 2 до 12 месеца, а ефектът от прилагането на интерфероните продължава до 6 месеца след тяхното спиране.

Интерферон бета-1в е първият интерферон одобрен за лечение на множествената склероза през 1993 г. в САЩ и през 1995 г. в Европа. Прилага се подкожно през ден в доза 250 μg, което се равнява на 8 милиона международни единици (IU).

Интерферон бета-1а се произвежда в две форми.

Формата за *интрамускулно* приложение се прилага веднъж седмично по 6 милиона IU(30 μg).

Формата за *подкожно* приложение се прилага 3 пъти седмично по 12 милиона IU(44 μg).

С всеки един от трите препарата са публикувани клинични проучвания, доказващи безспорно тяхната клинична ефективност. Намаляват честотата и тежестта на пристъпите, което се подкрепя и от данните от МРТ. Клиничната ефективност при болни с пристъпно-ремитентна форма на МС е доказана за първи път с интерферон бета-1в през 1993 година. Той намалява с 30% годишната честота на пристъпите, като 31% от болните не получават пристъпи през първите 2 години, времето до първият пристъп нараства двойно, тежестта на пристъпите намалява и броя на средно тежките и тежките пристъпи намалява с 50%. Удължава се времето за нарастване на инвалидността, намалява броят на хоспитализираните болни и на тези при които се налага лечение с кортикостероиди. МРТ показва намаляване на броя на новите лезии за една година със 75%. Останалите бета интерферони показват сходни резултати.

Интерферон бета-1в намалява честотата и силата на насложените пристъпи при болни с вторично прогредиентен ход на множествената склероза, удължава се времето за нарастване на инвалидността с около 12 месеца за 2 години, намалява броя на новите МРТ лезии.

Пегилираният интерферон бета-1а за подкожно приложение е одобрен от FDA и EMA през 2014 година за лечение на пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. Прилага се в доза125 μg на всеки 2 седмици. Първата апликация е 63 μg, втората - 94 μg и при третата се поставя пълната доза. В резултат от удълженото време на резорбция се удължава полуживота, стабилността и активността и се намаляват интервалите на прием. Намаляват клирънса и имуногенността, без да се променя безопасността и поносимостта на лекарствения продукт.

Клиничните проучвания показват намаление на годишната честота на пристъпите с до 36% и намаляване на прогресията на инвалидизиране с до 38%. Намалявас до 76% на появата на нови или увеличени T_2 лезии, с до 53 % на нови хипоинтензни T_1 лезии и с до 86% на появата на Gd+ T_1 лезии.

Страничните ефекти от лечението с интерферон бета включват локални кожни реакции, симптоми наподобяващи простудно заболяване и рядко умора, влошаване на депресията, астения, главоболие, повишаване на нивото на трансаминазите, цитопения, тиреоидни абнормности. Нежеланите лекарствени реакции при подкожно приложение на пегилирания интерферон бета-1а не се различават от тези при стандартните форми. Симптомите наподобяващи простудно заболяване: температура, треска и миалгия са най-изразени през първите 24 часа след прилагане на първата доза и изчезват за 6 – 7 дни. По-изразени са при прилагането на интерферон бета-1в, поради по-честите апликации. Те се повлияват много добре от прилагане на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (ibuprofen, aspirin) едновременно със започване на лечението. Локалните кожни реакции се редуцират чрез обучение на болния или сестрите които аплицират лекарствения продукт в добра техника на инжектиране и инжектиране в различни области на тялото по схема.

Биологична активност на интерферон бета-1в е значително по-изразена и постоянна, отколкото при прилагане на интерферон бета-1а интрамускулно веднъж седмично. Биологичната активност на интерферон бета-1в е най-висока, следвана от тази на интерферон бета-1а за подкожно приложение и е най-слабо изразена за интерферон бета-1а за интрамускулно приложение. Слабата биологична активност на интерферон бета-1а за интрамускулно приложение се дължи на по-малката седмична доза. Биологичната активност на пегилирания интерферон бета-1а е значително повишена и по-равномерна във времето в сравнение с обикновената форма.

Клиничната ефективност на трите вида бета интерферони също е различна, поради различията в прилаганата доза. По-редките апликации са по-удобни и имат по-малко странични ефекти, но клиничната им ефективност е по-слаба. Годишната честота на пристъпите, тежките пристъпи и болничният престой намаляват най-много, а времето до първия пристъп е най-дълго при групата болни лекувани с интерферон бета-1в. Клиничната ефективност на пегилирания интерферон бета-1а е по-висока от тази на интерферон бета-1а за интрамускулно приложение и сходна на ефективността на интерферон бета-1в и бета-1а за подкожно приложение.

Четирите препарата интерферон бета не са взаимно заменяеми и при болни с агресивен ход на заболяването и бърза прогресия се предпочита прилагането на интерферон бета-1вили на пегилирания интерферон бета-1а.

Неутрализиращи антитела се образуват при 10 до 35% от болните лекувани с интерферон бета след 1 година, което води до намаляване на клиничната ефективност. Най-често те се намират при интерферон бета-1в поради по-честите апликации. Най-силно имуногенни са Betaferon и Extavia (35%), по-слабо Rebif (15 до 23%) и най-слабо имуногенен е Avonex (2 до 5%). Само 1-3% от пациентите лекувани с пегилиран интерферон бета-1а развиват персистиращи неутрализиращи антитела. След известно време неутрализиращите антитела могат да изчезнат и клиничната ефективност от прилагането на лекарствения продукт да се възстанови.

Когато няма възможност да бъдат изследвани неутрализиращите антитела промяната на терапията трябва да става въз основа на клиничните показатели. Появата на антитела към един от бета интерфероните означава, че няма смисъл от преминаването към друг интерферон, защото са налице кръстосани реакции между интерферон β-1a и β-1b. Такива кръстосани реакции обаче не се наблюдават към другите лекарствени продукти, което означава, че при загуба на клиничната ефективност от прилагане на интерферони може да се премине към друг лекарствен продукт.

Glatiramer acetate (copolymer-I) се прилага подкожно, ежедневно в доза 20 mg/ml. Представлява молекула съставена от синтетични полипептиди, съдържащи четири аминокиселини: L-glutamine, L-lysine, L-alanine и L-tyrosine във фиксирано съотношение. Регистриран е през 1996 година в САЩ за лечение на пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза.

Механизмът на действие е свързан с образуване на специфични glatiramer acetate-реактивни Т клетки, които са предимно Т2 хелперни (Th2). По този начин се потиска активацията на миелин базичния протеин от реактивните Т хелперни (Th1) клетки, които продуцират проинфламаторни цитокини, а индуцира образуването на Th2 клетки, които продуцират антиинфламаторни цитокини. Glatiramer acetate-реактивните Т клетки секретират мозъчен невротрофичен фактор (BDNF), който ускорява възстановяването на увредените аксони и неврони и стимулира ремиелинизацията. Основният ефект на лекарствения продукт е свързан с потискане на възпалението и автоимунните отговори при множествена склероза.

Клинично намалява с 30% честотата на пристъпите, броя и обема на новите и нарастването на старите плаки при МРТ изследването. Няма данни за повлияване на хронично-прогредиентната форма на заболяването.

Първият генеричен *glatiramer acetat**e*** 20 mge одобрен от FDA през 2015 г.

Glatiramer acetate 40 mg/ml за подкожно приложение 3 пъти седмично е одобрен през 2014 година от FDA за лечение на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. Има същата клинична ефективност, както и прилагането на стандартната доза от 20 mg/ml ежедневно.

Страничните реакции са локални: болка, еритем, прурит, възпаление и втвърдяване на тъканите, които преминават спонтанно. Рядко предизвиква умора, депресия, астения и главоболие, алергични и постинжекционни системни реакции. Не предизвиква симптоми на простудно заболяване.

Предизвиква образуването на неутрализиращи антитела, които достигат своя пик 3 до 6 месеца след началото на лечението, след което намаляват. Антителата не намаляват терапевтичната ефективност.

Dimethyl fumarate е дериват на фумаровата киселина с противовъзпалителни, цитопротективни и имуномодулиращи свойства. Лекарственият продукт е утвърден от FDA и EMA през 2013 г. за лечение на пристъпно-ремитентна форма на МС. Прилага се перорално, при пациенти между 18 и 65 годишна възраст. Началната доза е 120 mg два пъти дневно. След 7 дни дозата се увеличава до 240 mg два пъти дневно.

Активира транскрипционния път на ядрения фактор Nrf2. Това води до стимулиране на синтезата на противовъзпалителни интерлевкини, намаляване на проинфламаторните цитокини, стимулиране експресията на антиоксидантни и детоксификационни ензими, потискане на лимфоцитната активация и намаляване на левкоцитните адхезионни молекули.

Клиничните проучвания показват редукция на годишната честота на пристъпите с 44 - 53%. Намалява риска от прогресия на инвалидизирането с до 38%. Намалява се и риска от появата на Gd+ лезии с 74% до 90%, намалява се и появата на нови или увеличени T_2 хиперинтензни лезии с 71% до 85%.

Страничните реакции са зачервяване, диария, гадене и коремна болка предимно в началото на лечението (през първия месец), но могат да продължат да се появяват периодично в хода на лечението. Възможна е лимфопения и са регистрирани 4 случая на PML, свързвани с трайна лимфопения. Временно намаляване на дозата до 120 mg два пъти дневно намалява появата на нежеланите реакции. В рамките на 1 месец трябва да се възобнови приемът на препоръчителната доза от 240 mg два пъти дневно.

Противопоказан е при персистираща тежка лимфопения, тежко чернодробно или бъбречно заболяване.

Няма данни за образуване на неутрализиращи антитела.

Teriflunomide е пуринов аналог с имуносупресивни свойства. Прилага се в доза 14 mg еднократно дневно, перорално при пациенти между 18 и 65 годишна възраст. Утвърден е за лечение на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза от FDA и EMA, съответно през 2012 и 2013 година.

Представлява активен метаболит на leflunomide, който се използва за лечение на ревматоидния артрит. Блокира непълно и възвратимо митохондриалния ензим дихидрооротат-дехидрогеназа, с което нарушава синтезата на пиримидини, необходими за бързо делящите се В и Т лимфоцити. Потиска абнормната пролиферация и активацията на патогенните Т и В клетките. Чрез този цитостатичен ефект потиска имунните отговори свързани с активността на заболяването. Лимфоцитите в покой не се увреждат, те могат да се делят и пролиферират на ниско ниво, като използват наличните пиримидини. Поради тази причина придобитият преди това клетъчен имунитет не се губи и рискът за инфекциозни заболявания не нараства.

Клиничните проучвания при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза показват, че намалява годишния брой на пристъпите и прогресията на инвалидизацията с 30%, броя на активните и нови МРТ лезии с 60%, а на усилващите се с gadolinium лезии - с 80%.

Страничните ефекти включват инфекции на горните дихателни пътища, главоболие, диария, гадене, алопеция или изтъняване на косата, повишено кръвно налягане и повишени концентрации на аланин аминотрансферазата (ALT). В единични случаи са установени токсична чернодробна некроза, панцитопения и тератогенни ефекти.

Клиничната ефективност на лекарствените продукти от първа линия на лечение glatiramer acetate 20 и 40 mg/ml и teriflunomide е сходна с тази на бета-интерфероните. Клиничната ефективност на dimethyl fumarate е по-висока от тази на останалите лекарствени продукти от първа линия.

Въпреки по-слабата клинична ефективност на Avonex спрямо останалите бета-интерферони, предвид по-малкото странични реакции, по-удобното приложение както и по-рядкото продуциране на антитела той, както и Plegridy, могат да се прилагат при млади работещи пациенти с малка давност на заболяването и не висока активност.

В случаи на недобра клинична ефективност или повишаване на активността на заболяването може да се премине на Betaferon, glatiramer acetate, teriflunomide или dimethyl fumarate. Трябва да се има предвид, че Betaferon предизвиква най-често антитела и най-много нежелани странични реакции. При клинични данни за поява на антитела към бета интерфероните може да се премине към glatiramer acetate, teriflunomide или dimethyl

fumarate. Пациентите, които не показват добър клиничен отговор към някой от лекарствените продукти, могат да покажат добро повлияване от друг лекарствен продукт. При изчерпване на възможностите на лекарствените продукти на първа линия се преминава към тези на втора линия.

Не се препоръчва преминаване към перорална терапия без медицинско основание (субефективност или непоносимост) само заради удобство на пациента.

Лечението на различните форми на множествената склероза има специфични особености.

Пациентите с **клинично изолирани симптоми**, при които диагнозата множествена склероза не може все още да се постави, са с висок риск за втори пристъп, когато диагнозата вече ще бъде сигурна. Лечението на тези пациенти забавя възникването на следващи пристъпи и поставянето на сигурна диагноза. При пациенти, които имат особено активна находка при МРТ изследването, изразена в множество лезии (10-20 лезии), както и с множество засилващи се от контраст лезии, препоръчваме започване на лечение с модифициращи хода на заболяването лекарствени продукти. При пациенти с по-бедна находка от МРТ изследването, показваща по-малка активност на заболяването е възможно да се изчака следващ пристъп, когато диагнозата ще може да се постави и след това да се започне лечението.

В началото на заболяването, при клинично изолирани симптоми се прилагат:

- Лекарствени продукти модифициращи хода на заболяването от първа линия

Лечението на пристъпно-ремитентната форма на заболяването с лекарствени продукти от първа линия, модифициращи неговия ход трябва да започне с поставяне на диагнозата, с оглед предотвратяване на нови лезии. Това е особено важно за пациенти при които заболяването показва голяма клинична и МРТ активност. Ранното лечение може да промени естественият ход на заболяването, като намали честотата и тежестта на пристъпите, забави прогресията, появата на инвалидност и нетрудоспособност (средно с 18 месеца), подобри качеството на живот и удължи живота на болните.

- Неврологът трябва да определи формата на заболяването и да вземе решение за започването и вида на лекарственото лечение на болния извън пристъпа.
- Лечението трябва да продължи 1 година, след което неврологът трябва да прецени неговата ефективност (Приложение 5).

- При данни за намаляване на клиничната ефективност, оценена по показателите за ефективност на терапията трябва да се обсъди промяна на терапията. Препоръчва се клиничните данни да се подкрепят от изследване за неутрализиращи антитела.
- При възможност неутрализиращите антитела да се изследват при всеки пациент на 18 месец от началото на интерфероновото лечение с прогностична стойност.

Лечение на новодиагностицирана пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза

- лечение на **първа линия** –***с бета интерферони (включително с пегилирана форма), glatiramer acetate, teriflunomide или dimethyl fumarate***
- лечение на **втора линия** с ***S_1P рецепторни модулатори, селективния имуносупресор cladribine или моноклонални антитела***
- спазване на хигиенно-диетичен режим
- симптоматично лечение

В детската възраст (под 16 години) лечението остава проблемно. За лечението на пристъпите могат да се използват кортикостероиди. Прилагането на модифициращи хода на заболяването лекарствени продукти в детска възраст не е разрешено. Причина за това е липсата на клинични проучвания с лекарствените продукти в тази възраст, поради което те нямат регистрирано разрешение за употреба, независимо че резултатите от някои малки проучвания показват че тяхната безопасност и клиничен ефект са сходни с тези при възрастни. На базата на ограничени публикувани данни може да се предположи, че профилът на безопасност при юноши на възраст между 12 и 16 години, получаващи Betaferon (Extavia), Avonex и glatiramer acetate в обичайните дози за възрастни, както и при деца и юноши (от 2 до 17 години) получаващи Rebif, е сходен с този при възрастни. Прилагането на терапията в тази възраст става при титриране по схема според телесното тегло при преценка полза: риск и на собствена отговорност на лекуващия лекар. Поради високата пристъпна честота в юношеската възраст, което е свързано с по-ранна инвалидизация, прилагането на лекарствени продукти модифициращи хода на заболяването е желателно. Ползата от ранното лечение веднага след поставяне на сигурна диагноза е категорично установена.

Критерии за лечение на множествената склероза с бета интерферони и glatiramer acetate при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии от 2010 г.

2. Възраст над 16години (над 18 г. за glatiramer acetate и пегилиран бета интерферон)

3. Инвалидност до 4,0 по скалата на Kurtzke

II. Изключващи

1. Придружаващи хронични заболявания, които скъсяват продължителността на живота (алкохолизъм, деменция, психози, злокачествени новообразувания, които не са в ремисия).

2. Болни с тежка депресия и суицидитет по време на лечението (само за бета интерферони)

3. Бременност (с изключение на glatiramer acetate по преценка)

III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1.Забременяване на пациентка (с изключение на glatiramer acetate по преценка)

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението(2 и повече пристъпа за 1 година)

5. При лекуваните с бета интерферони без клинична ефективност и/или наличие на неутрализиращи антитела може да се премине надруги лекарствени продукти отпърва или втора линия, в зависимост от активността на заболяването

6. При липса на ефективност от лекарствени продукти на първа линия може да се премине на лекарствени продукти от втора линия

7.Достигане на инвалидност 5по скалата на Kurtzke

8. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

Критерии за прилагане на лечение с dimethyl fumarate при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии от 2010 г.

2. Възраст от 18 до 60 години.

3. Инвалидност до 4,0 по скалата на Kurtzke

II. Изключващи

1. Бременност или планирана бременност.

2. Пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имуносупресивна терапия

3. Активни остри или хронични инфекции (хепатит, туберкулоза)

4. Неоплазми, с изключение на кожен базалноклетъчен карцином

5. Тежко чернодробно увреждане

III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1.Забременяване на пациентка

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението(2 и повече пристъпаза 1 година).

5.При липса на ефективност от лекарствени продукти на първа линия може да се премине на други лекарствени продукти отпърва или втора линия в зависимост от активността на заболяването

6. Достигане на инвалидност 5 по скалата на Kurtzke

7. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с dimethyl fumarate

I. Преди започване на лечение:

1. Актуални изследвания (до 1 - месечна давност) на пълна кръвна картина, серумни трансаминази и билирубин, урея и креатинин.

II. По време на лечението:

1. Проследяване на бъбречната функция (урея, креатинин и урина) и на чернодробните трансаминази на 3-ти и 6-ти месец от началото на лечението както и на 6 или 12 месечен период след това.

2. Периодично проследяване на всеки 6 месеца на пълна кръвна картина и преустановяване на лечението при спадане на броя на лимфоцитите под $0,2x10^9/l$, до подобряване на лимфоцитния брой.

3. Пациентите трябва да съобщават на лекуващия лекар за всякакви признаци и симптоми на инфекция.

Критерии за лечение на множествената склероза с teriflunomide при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии от 2010 г.

2. Възраст от 18 до 60 години.

3. Инвалидност до 4,0 по скалата на Kurtzke

II. Изключващи

1. Тежки имунодефицитни състояния

2. Тежка активна инфекция до оздравяване

3.Значимо нарушение на костномозъчната функция или значима анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения

4. Тежко чернодробно увреждане

5. Диализа

6. Тежка хипопротеинемия

7. Бременност или кърмене

III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1.Забременяване на пациентка. Препоръчва се процедура за ускорено елиминиране за постигане на плазмена концентрация под 0,02 mg/L.

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година).

5. При липса на ефективност от лекарствени продукти на първа линия може да се премине на други лекарствени продукти от първа или втора линия в зависимост от активността на заболяването. През период, равен на 5 полуживота (3,5 месеца), започването на друга терапия води до адитивен афект върху имунната система и налага повишено внимание.

6. Достигане на инвалидност 5 по скалата на Kurtzke.

7. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с teriflunomide

I. Преди започване на лечение:

1. Актуални изследвания (до 1 - месечна давност) на пълна кръвна картина (включително диференциално броене на бели кръвни клетки и брой на тромбоцитите), аланин аминотрансфераза (ALT/SGPT) и кръвно налягане.

II. По време на лечението:

1. Периодично проследяване на чернодробните ензими ALT(SGPT) – на всеки 2 седмици през първите 6 месеца, а след това веднъж на 8 седмици или при нужда, според наличието на

клинични симптоми. При повишение 3 пъти над горна граница на нормата трябва да се обмисли преустановяване на терапията.

2. Пълна кръвна картина се изследва според симптомите (напр. инфекции) по време на лечението.

4 Контрол и лечение на повишеното кръвно налягане.

При пациенти с множествена склероза се препоръчва спазване на хигиенно-диетичен режим:

- достатъчна почивка и избягване на физическа и умствена преумора
- предпазване от преохлаждане и прегряване
- предпазване от простудни заболявания
- намаляване на солта и на животинските мазнини в диетата за сметка на диета, богата на полиненаситени (линолова) мастни киселини и витамин D и спиране на тютюнопушенето
- лечебна физкултура

Лечението с лекарствени продукти от втора линия при болни с пристъпно-ремитентна форма на заболяването се провежда с *S_1P рецепторния модулатор fingolimod, моноклоналните антитела natalizumab и alemtuzumab или селективния имуносупресор cladribine*. Понастоящем тези лекарствени продукти са най-високоефективните при пристъпна форма на множествена склероза. Те се прилагат при наличие на противопоказания за лечение с лекарствените продукти на първа линия или когато лечението с тях е неуспешно. Противопоказани са при бременност и по време на планирано зачеване.

S_1P рецепторния модулатор fingolimod има имуномодулиращи свойства. Прилага се в доза 0,5 mg еднократно дневно, перорално, при пациенти между 18 и 65 годишна възраст. Одобрен е за лечение на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза през 2010 г. в САЩ и през 2011 г. в Европа.

Прилага се като втора линия на модифициращо хода на заболяването лечение при пациенти с високоактивна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, въпреки приложеното поне едногодишно лечение с лекарствени продукти от първа линия. Неповлияването от лечение се дефинира като поява на поне 2 клинични пристъпа или зачестяване на честотата и тежестта на пристъпите, в сравнение с предходната година. При

значително увеличаване на T_2 лезиите, в сравнение с предходно МРТ изследване също може да се обсъжда провеждане на лечение. Пациентите трябва да имат минимум 9 хиперинтензни T_2 лезии при МРТ на главен мозък.

Представлява структурен аналог на сфингозин-1-фосфата (S_1P), модулатор на сфингозин-1-фосфатния рецептор, който играе роля в процесите на възпаление и регенерация. S_1P рецепторите са експресирани в лимфоидните тъкани, а S_1P_5 – в бялото мозъчно вещество на централната нервна система.

Лекарственият продукт конвертира ендогенния сфингозин във фосфатна форма, която се свързва с рецептора (S_1P_1), разположен върху лимфоцитите. Това води до интернализация на рецептора и лишаване на клетките от механизма на разпознаване на стимула за излизане от лимфоидната тъкан. Блокира се излизането на лимфоцитите от лимфните възли и тимуса и миграцията им към централната нервна система. Задържането на лимфоцитите в лимфоидните тъкани води до намаляване на броя на Т и особено В клетките (до 25% от изходното ниво) в периферното кръвообращение. Лимфоцитите, които остават във вторичните лимфоидни органи и периферната кръв са със запазени функции. Лекарственият продукт преминава през кръвно-мозъчната бариера и стимулира рецепторите в централната нервна система, което потиска невродегенеративните и стимулира регенеративните процеси. Предизвиква тимоцитна апоптоза, потиска предизвиканата от съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) пропускливост на мозъчните капиляри, стабилизира кръвномозъчната бариера, измества продукцията на цитокини от Th1 (проинфламаторни) към Th2 (антиинфламаторни) и редуцира трансмиграцията на макрофаги към мозъчния паренхим.

Намалява годишната честота на пристъпите с 50% и на активните лезии, установени чрез МРТ – с 60%. Забавя прогресията на инвалидизацията с 37%.

Страничните сериозни реакции са свързани с поява на инфекции, едем на макулата и AV блок. По-малко сериозни странични реакции са грипоподобни симптоми, главоболие, диария, депресия, болки в гърба, кашлица, хипертония, лимфопения, левкопения и повишаване на серумните трансаминази.

Противопоказан е при пациенти с имунодефицитен синдром, провеждащи имуносупресивна терапия, активни инфекции (хепатит, туберкулоза), ритъмни и проводни сърдечни нарушения, AV блок, синдром на увредения синусов възел, синоатриален сърдечен блок, симптоматична брадикардия, повтарящи се синкопи, удължен QT интервал, приемащи антиаритмични и лекарствени продукти намаляващи сърдечната

честота, неконтролирана хипертония, хронична обструктивна белодробна болест, белодробна фиброза, неоплазми, чернодробно увреждане и бременност.

Критерии за лечение на множествената склероза със сфингозин 1 – фосфат рецепторни модулатори при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии от 2010 г.

2. Възраст от 18 до 60 години.

3. Инвалидност до 4,0 по скалата на Kurtzke

4. Агресивен ход на заболяването със зачестяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с лекарствени продукти от първа линия.

5. Значително увеличаване на T_2 лезиите в сравнение с предшестващ МРТ през последните 12 месеца

7. Пациенти провели 2 годишно лечение с Natalizumab, които са JC положителни

II. Изключващи

1. Пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имуносупресивна терапия

2. Активни остри или хронични инфекции (хепатит, туберкулоза)

3. Неоплазми, с изключение на кожен базалноклетъчен карцином

4. Тежко чернодробно увреждане

5. Пациенти с AV блок втора степен тип Mobitz 2 или по-висока степен AV блок, синдром на болния синусов възел или синоатриален сърдечен блок, анамнеза за симптоматична брадикардия или повтарящ се синкоп, пациенти със значително удължаване на QT интервала (с > 470 ms при жени и > 450 ms при мъже).

6. Лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (chinidine, disopyramide) или клас III (amiodarone, sotalol), бета блокери, понижаващи сърдечната честота блокери на калциевите канали (verapamil, diltiazem или ivabradine) или други вещества, които могат да понижат сърдечната честота (digoxin, антихолинестеразни средства или pilocarpine).

7. Бременност

Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1.Забременяване на пациентка

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпа за 1 година).

5. Пациента може да премине на лечение calemtuzumab, natalizumab или cladribine след

период на изчистване от 1 месец.

6. Достигане на инвалидност 5по скалата на Kurtzke.

7. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с Fingolimod

I. Преди започване на лечение:

1. Актуални изследвания (до 1 - месечна давност) на пълна кръвна картина, серумни трансаминази и билирубин.

2. Изследване за антитела срещу varicella zoster вирус (VZV). В случаи, че са негативни, е необходимо да се направи имунизация преди започване на лечението.

3. Офталмологична оценка.

II. При започване на лечението:

1. ЕКГ, консултация с интернист и измерване на кръвното налягане и пулса преди прилагане на първата доза fingolimod и на 6-я час.

2. Проследяване в продължение на 6 часа за симптоми на брадикардия, чрез ежечасно измерване на пулса и кръвното налягане. Препоръчва се ЕКГ мониторинг в реално време.

III. По време на лечението:

1. Офталмологична оценка на 3-4 месец след започване на лечението.

2. Проследяване на чернодробните трансаминази на 1-ви, 3-ти, 6-ти, 9-ти и 12-ти месец от лечението и на всеки 6 месеца след това.

3. Периодично проследяване на всеки 6 месеца на пълна кръвна картина и преустановяване на лечението при спадане на броя на лимфоцитите под $0,2x10^9$/l, до подобряване на лимфоцитния брой.

4. Пациентите трябва да съобщават на лекуващия лекар за всякакви зрителни нарушения или признаци и симптоми на инфекция.

5. Ако лечението се прекъсне за повече от 2 седмици, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за период от 6 часа при възобновяване на лечението.

Моноклоналните антитела доведоха до революция при автоимунните заболявания. Развитието на технологията на моноклоналните антитела позволява да се създаде много специфично насочена към целта имунотерапия. Проблемът е, че толкова

специфична терапия може би не е подходяща за заболяване с не напълно изяснена имунопатология, поради появата на непредвидими странични ефекти

Natalizumab е първото хуманизирано моноклонално антитяло одобрено през 2004 година от FDA за лечение на пристъпно-ремитентна множествената склероза. Прилага се веднъж месечно по 300 mg интравенозно, вливани за 1 час. Лекарственият продукт е на втора линия при по-млади пациенти в ранна и активна фаза на заболяването, когато преобладават възпалителните промени. Предвид на потенциалните тежки странични ефекти се прилага само като монотерапия при пациенти с агресивна пристъпно-ремитентна форма на заболяването, които не се повлияват от терапията на първа линия и за предпочитане са негативни за антитела спрямо JC вирус. Не се комбинира с други модифициращи хода на заболяването лекарствени продукти, поради поява на тежки усложнения. Полуживотът на лекарствения продукт е 11 дни.

Представлява рекомбинантно, анти-α4 интегрин моноклонално антитяло, насочено срещу α4 веригата (CD49d) на α4-β1 и α 4-β7 (VLA-4) интегриновия рецептор върху повърхността на активираните Т клетки. Свързва се със специфичен Т клетъчен рецепторен антиген VLA-4 (Very Late Appearing Antigen-4) интегрин, който медиира свързването с адхезионна молекула-1 (VCAM-1) на мозъчния ендотел и засилва трафика на Т клетки към централната нервна система. По този начин блокира свързването на интегриновия рецептор на лимфоцитите с VCAM-1 рецепторите на съдовата ендотелна мембрана. Потиска частично активацията, пролиферацията и миграцията на левкоцитите към областите с възпаление.

Намалява броя на пристъпите с около 60% и на МРТ лезиите с 90%. Намалява новите МРТ плаки и тяхното прерастване в “черни дупки”, което е свързано и с аксонна загуба. Подобрява зрителните нарушения, свързани с възпалителната демиелинизация. Намалява риска от прогресия на инвалидизацията с 25-40%. Ефективността нараства през втората година от прилагането на лечението.

Биологичните маркери за активността на natalizumab не са проучени, но концентрациите на лекарствения продукт се измерват лесно чрез ELISA и са реален маркер за неговата бионаличност.

Неутрализиращи антитела възникват при около 10% от пациентите още след третата инфузия. Въпреки че е хуманизирано моноклонално антитяло, една малка част от него е прицел на антитела, защото е произведена от мишки. При 6% от пациентите неутрализиращите антитела персистират във времето, намаляват клиничната ефективност

на лекарствения продукт и увеличават неговите алергични странични реакции. След около 2 години при част от пациентите неутрализиращите антитела изчезват.

Страничните ефекти са свързани с умора, главоболие, депресия, ставни болки, уринарни и белодробни (бронхопневмония) инфекции и абдоминален дискомфорт. При по-малко от 1% от пациентите възникват сериозни реакции на свръхчувствителност. При някои пациенти са установени данни за хепатотоксичност, поради което лекарствения продукт е противопоказан при пациенти с данни за чернодробно заболяване.

Прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия (PML) е най-тежкото усложнение на лечението. Настъпва поради нарушаване на Т-клетъчната имунна защита (драстично намаляване на Т клетките) и предсрочното освобождаване на пре-В клетки от костния мозък. Natalizumab повишава нивото на В клетките в циркулацията. Те са носители на J.C. полиомавируса, който предизвиква PML. Намалява и броят на CD4 клетките, които играят важна роля в контрола на вируса. Въпреки опасността от възникване на живото-застрашаващата PML, ползата от лечението превъзхожда риска.

Рискът от възникване на PML се прецизира чрез скрининг за антитела към J.C. вируса преди започване на лечението. Препоръчва се ежегодно тестване на пациентите, защото годишно при 2% от населението настъпва сероконверзия в антигенният статус. Рискът от развитие на левкоенцефалопатия е най-голям през третата година на лечение. При пациенти, които са позитивни за антитела спрямо J.C. вирус, след едногодишен или двугодишен курс на лечение с natalizumab трябва да се обмисли смяна на терапията с друг лекарствен продукт.

При възникване на PML е необходимо спешно да се възстанови имунният ефекторен отговор, чрез възвръщане на възможността за миграция на левкоцитите през кръвномозъчната бариера, която е потисната от natalizumab. Това се постига чрез плазмафереза, която намалява сатурацията на α4 интегрин.

Критерии за лечение на множествената склероза с моноклонално антитяло Natalizumab при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии от 2010 г.

2. Възраст от 18 до 60 години

3. Инвалидност до 4,0 по скалата на Kurtzke

4. Агресивен ход на заболяването със зачестяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с лекарствени продукти от първа линия.

5. Значително увеличаване на T_2 лезиите в сравнение с предшестващ МРТ през последните 12 месеца

II. Изключващи

1. Тежки придружаващи заболявания – сърдечни, белодробни, бъбречни, чернодробни и инфекции.

2. Наличие на антитела спрямо J.C. вирус на втората година от лечението

3. Бременност или планиране на бременност през следващите три години.

III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1.Забременяванена пациентка.

2. Сериозни странични реакции от лечението:

- При поява на нови неврологични симптоми, до изясняване на състоянието, като евентуална причина се приемат PML или друга опортюнистична инфекция.
- Провеждат се МРТ изследване и лумбална пункция с изследване за J.C. полиомавируса
- При негативен резултат от изследванията се приема, че появата на нови симптоми се дължи на пристъп на заболяването и се провежда лечение, както при пристъп
- След лечението, ако симптомите отзвучат, се възобновява лечението с Natalizumab

3. Системно неспазване на лечебната схема от болния

4. Липса на клинична ефективност от лечението(2 и повече пристъпа за 1 година).

5. Пациентът може да премине на лечение cfingolimod, alemtuzumab или cladribine след 2 месеца период на изчистване.

6. След провеждане на 2 годишно лечение поради нарастване на риска от PML пациента може да премине на лечение с fingolimod или alemtuzumab след 2 месеца период на изчистване.

7. Достигане на инвалидност 5по скалата на Kurtzke

8. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

9. Рискът от PML съществува и след спиране на natalizumab, поради което проследяването на тези пациенти е препоръчително, особено при преминаване на друго лечение, което потенциално може да предизвика PML.

Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с Natalizumab

I. Преди започване на лечение:

1. МРТ

2. Изследване за антитела към J.C. вирус

II. По време на лечението:

1. Ежегодно изследване за антитела към J.C. вирус

3. Ежемесечно проследяване за промени в неврологичния статус

4. През 6 месеца проследяване на ALAT, ASAT, билирубин

5. На всеки 6 месеца МРТ при JC позитивни пациенти

Alemtuzumab е хуманизирано моноклонално антитяло за лечение на В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия. През 2013 г. лекарствен продукт е одобрен от ЕМА за лечение от първа линия на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. През 2014 г. FDA одобри приложението му само като втора линия на терапия при пациенти с агресивен ход на заболяването, които не са се повлияли от терапията на първа линия. Лекарственият продукт не е ефективен при вторично прогресираща форма на множествена склероза.

Прилага се веднъж годишно в интравенозни инфузии от 12 mg дневно за 4 часа, за 5 последователни дни (обща доза 60 mg). След 12 месеца се прилагат три последователни инфузии (36 mg). Ползите и рисковете от повече от 2 курса на лечение не са напълно установени, но профилът на безопасност изглежда не се променя.

Свързва се с CD52 антигенните глюкопротеинни рецептори на лимфоцитите (Т и В клетките), натуралните килърни клетки, моноцитите и макрофагите. Предизвиква клетъчна смърт и изчерпване на лимфоцитите с CD52 рецептори, посредством антитяло медиирана клетъчна токсичност. В клетките и моноцитите се възстановяват в рамките на 6 месеца, но възстановяването на Т клетките отнема повече време. CD8+ Т клетките се възстановяват средно след 30 месеца, но CD4+ Т клетките – чак след 5 години. Поради активация на В клетките и преходно нарастване на нивото на цитокините след започване на лечението може да има преходно влошаване. Няма данни лекарствения продукт да засяга имунологичната памет по отношение на антитела към често срещани вируси и проведени ваксинации. Запазва се и възможността за изграждане на хуморален имунен отговор срещу нови антигени.

Клиничните проучвания при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза показват намаляване на годишния брой на пристъпите с 55% спрямо интерферон β-1a, прилаган подкожно, намаляване на T_2, усилващите се с контраст МРТ лезии и мозъчната атрофия, без повлияване на прогресията на заболяването. При пациенти лекувани преди това с бетаинтерферони, които не са имали добър ефект от лечението, alemtuzumab намалява честотата на пристъпите и риска от инвалидизация с

40%. При пациенти в ранна фаза на заболяването се установява подобрение на инвалидизацията и нарастване на мозъчния обем, които вероятно се дължат на секретиране на невротрофични фактори от имунните клетки, възстановяващи се след лечението.

Инхибиторни антитела се установяват при 85% от пациентите, но няма връзка между тях и намаляване на ефикасността или поява на нежелани реакции.

Страничните ефекти са свързани с инфузионни реакции на втрисане, обриви, главоболие, гадене и повръщане, инфекция на горни дихателни и пикочни пътища, лимфопения, левкопения, зачервяване на лицето, гадене, умора, както и преходно засилване на неврологичните симптоми (няколко часа), поради освобождаване на цитокини. Потискат се чрез предварително прилагане на кортикостероиди (methylprednisolone 1000 mg) ежедневно в първите 3 дни от инфузиите на всеки лечебен курс.

Вторичните автоимунни усложнения, появяващи се до 5 години след проведеното лечение, но достигащи максимума си на втората година са основният проблем.

Автоимунен хипертиреоидизъм (болест на Graves)се развива при 30% от пациентите поради възникване на антитела срещу тиреотропните рецептори. Възниква до 48 месеца след първата експозиция на лекарствения продукт. В повечето случаи усложненията са леки до умерени и сериозни само при <1% от пациентите.

Идиопатична имунна тромбоцитопенична пурпура се развива при 2% от пациентите между 14 и 36 месеца след първата експозиция на лекарствения продукт.

Нефропатии, включително анти-гломерулно базално-мембранна болест, са наблюдавани при 0,3% от пациентите и настъпват в рамките на 39 месеца след последното приложение на лекарствения продукт.

На всички пациенти се прилага перорална профилактика срещу херпесни инфекции (acyclovir 200 mg два пъти дневно), от първия ден на всеки лечебен курс, минимум един месец.

Критерии за лечение на множествената склероза с alemtuzumab при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии от 2010 г.

3. Възраст от 18 до 60 години

4. Инвалидност до 4,0 по скалата на Kurtzke

4. Агресивен ход на заболяването със зачестяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с лекарствени продукти от първа линия.

5. Значително увеличаване на T_2 лезиите в сравнение с предшестващ МРТ през последните 12 месеца

II. Изключващи

1. Тежки придружаващи заболявания – сърдечни, белодробни, бъбречни, чернодробни и инфекции.

2. Инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV)

3. Бременности кърмене

III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1.Забременяване на пациентка.

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на схемата на приложение

4. При липса на клинична ефективност от лечението (2 и повече пристъпаза 1 година)

5. Пациентът може да премине на лечение със сфингозин 1 – фосфат рецепторни модулатори, natalizumab или cladribine.

6. Достигане на инвалидност 5 по скалата на Kurtzke

7. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с alemtuzumab

I. Преди започване на лечение:

1. Пълна кръвна картина с диференциално броене

2. Нива на серумен креатинин

3. Анализ на урина с микроскопия

4. Изследване на тиреоидна функция - нива на тиреостимулиращия хормон (TSH)

5. Скрининг за активна и неактивна туберкулоза с T-spot тест. При активна инфекция началото на лечението се отлага до нейното пълно овладяване.

6. Антитела срещу VZV при пациентите без анамнеза за прекарана варицела или без ваксинация срещу varicella zoster вирус (VZV). При антитяло-негативните пациенти се прилага ваксинация.

7. Изследване за носителство на вирус на хепатит В и С

8. При наличие на някаква активна инфекция не се започва лечение

II. По време и в продължение на 48 месеца след последния курс на лечение:

1. Пълна кръвна картина с диференциално броене (ежемесечно)
2. Нива на серумен креатинин (ежемесечно)
3. Анализ на урина с микроскопия (ежемесечно)
4. Изследване на тиреоидна функция - нива на тиреостимулиращия хормон (TSH) - на всеки 3 месеца

Cladribine е селективен имуносупресор. През август 2017 г. лекарственият продукт е одобрен от EMA за лечение на възрастни пациенти с високоактивна пристъпна форма на МС.

Прилага се перорално в кумулативна доза е 3,5 mg/kg телесно тегло за 2 години, прилагана като 1 курс на лечение от 1,75 mg/kg годишно. Всеки курс се състои от 2 седмици на лечение, една в началото на първия месец и една в началото на втория месец на съответната година на лечение. Всяка седмица на лечение се състои от 4 или 5 дни, в които един пациент получава 10 mg или 20 mg (една или две таблетки) като единична дневна доза, в зависимост от телесното тегло. След приключване на 2-та курса на лечение, не се налага по-нататъшно лечение с cladribine през 3-тата и 4-тата година. Повторното започване на терапия след 4-тата година не е проучено.

Cladribine е нуклеозиден аналог на дезоксиаденозин. Механизмът, по който проявява терапевтичните си ефекти при МС не е напълно изяснен, но се счита, че неговият преобладаващ ефект върху В и Т лимфоцитите със селективно намаление на делящи се и неделящи се Т и В клетки прекъсва каскадата от най-важните за МС събития, свързани с имунитета. Клетките на вродената имунна система се повлияват по-слабо от клетките на адаптивната имунна система. Лечението води до бързо понижение на циркулиращите CD4+ и CD8+ Т клетки. CD8+ Т клетките са с по-слабо изразено понижение и по-бързо възстановяване от CD4+ Т клетките, водещо до временно понижение на съотношението на CD4 към CD8. Cladribine понижава CD19+ В клетките и CD16+/CD56+ клетките естествени убийци, които също се възстановяват по-бързо от CD4+ Т клетките.

Намалява годишната честота на пристъпите с 58% и средния брой на МРТ Gd+ T_1лезиите с 86%. Намалява на риска от прогресия на инвалидизацията с 47% в сравнение с плацебо. При пациенти с висока активност на заболяването, намалява годишната честота на пристъпите с 66-68% и риска от прогресия на инвалидността с 82%.Силата на ефекта за намаляване на честотата на пристъпите и забавянето на прогресията на инвалидността се запазва на 3-тата и 4-тата година без по-нататъшно лечение.

Страничните ефекти с най-голяма клинична значимост са лимфопения и herpes zoster. Преходна лимфопения 3-та или 4-та степен са развили до 25% от пациентите, предимно 2 месеца след първата доза през всяка от годините на лечение. Преходна лимфопения 4-та степен е наблюдавана при по-малко от 1% от пациентите. Повечето пациенти се възстановяват до нормализиране на броя на лимфоцитите или до лимфопения 1-ва степен в рамките на 9 месеца.

Противопоказан е при инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), активна хронична инфекция (туберкулоза или хепатит), имунокомпрометирани пациенти, включително пациенти, понастоящем получаващи имуносупресивна или миелосупресивна терапия, активно злокачествено заболяване, умерено тежко или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min), бременност и кърмене.

Критерии за лечение на множествената склероза с cladribine таблетки при пациенти с пристъпно-ремитентен ход на заболяването

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии на McDonald от 2010
2. Възраст от 18 до 60 години
3. Инвалидност до 4 по скалата на Kurtzke
4. Агресивен ход на заболяването със зачестяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с лекарствени продукти от първа линия
5. Значително увеличаване на T_2 – лезиите, в сравнение с предшестващ МРТ през последните 12 месеца

II. Изключващи

1. Тежки придружаващи заболявания – умерено или тежко чернодробно увреждане (повече от 6 по скалата на Child-Pugh), умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min)
2. Инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV)
3.Имунокомпрометирани пациенти, включително пациенти, понастоящем получаващи имуносупресивна или миелосупресивна терапия
4. Активна хронична инфекция – туберкулоза или хепатит
5. Бременност и кърмене
6. Активно злокачествено заболяване

III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1.Забременяване на пациентка

2. Сериозни странични реакции от лечението

3. Системно неспазване на схемата на приложението

4. При липса на клинична ефективност от лечението (2 или повече пристъпа за 1 година)

5. Пациентът може да премине на лечение със сфингозин 1 – фосфат рецепторни модулатори, natalizumab или alemtuzumab.

6. Достигане на инвалидност 5 по скалата на Kurtzke

7. Достигане възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години

Необходими изследвания и контролни прегледи при лечение с cladribine таблетки

I. Преди започване (първия курс) на лечение:

1. Пълна кръвна картина с диференциално броене: броят на лимфоцитите трябва да е нормален ≥ 1000 клетки/mm^3

2. Серумни трансаминази, билирубин, урея и креатинин

3. Скрининг за латентни инфекции, особено хепатит В и С и туберкулоза (T-spot тест). Започването на приема на cladribine трябва да се отложи, докато не се проведе адекватно лечение на инфекцията и тя не се овладее напълно.

4. Антитела срещу varicella zoster вирус (VZV) при пациентите без анамнеза за прекарана варицела или без ваксинация. При антитяло-негативните пациенти се препоръчва ваксинация.

II. По време на първия и до 6 месеца след последния (втория) курс на лечение:

1. Пълна кръвна картина с диференциално броене:

а) на 2-ри и 6-ти месец след започване на лечението през всяка година на лечение.

б) преди започване на приема на cladribine през втората година, като броят на лимфоцитите трябва да е най-малко 800 клетки/$мм^3$. Курсът на лечение през втората година може да се забави с до 6 месеца, за да се даде възможност за възстановяване на лимфоцитите

Строго препоръчително е провеждане на изходен МРТ преди започване на лекарствените продукти от втора линия и при смяна помежду им за оценка на риска от PML.

Преминаването на заболяването от пристъпно-ремитентна към вторично-прогресираща форма се дефинира при липса на пристъпи и прогресивно влошаване на състоянието на болния с повече от 1 точка по скалата на Kurtzke за 1 година.

Лечението на вторично-прогресиращата форма на заболяването при пациенти, които на фона на прогресията продължават да получават чести пристъпи **(прогресиращо-ремитентна форма)**се провежда с интерферон бета-1в (Betaferon, Extavia). Лечение се провежда при пациенти с по-бърза прогресия, при бавна прогресия не е необходимо прилагане на лекарствени продукти.

Критерии за прилагане на лечение на множествената склероза при пациенти с вторично прогредиентен ход на заболяването и насложени чести пристъпи

I. Включващи

1. Диагноза множествена склероза по ревизираните критерии от 2010 г.
2. Възраст над 18 години
3. Инвалидност до4,0 по скалата на Kurtzke

II. Изключващи

1. Придружаващи хронични заболявания, които скъсяват продължителността на живота (алкохолизъм, деменция, психози, злокачествени новообразувания, които не са в ремисия).
2. Болни с тежка депресия и суицидитет по време на лечението
3. Бременност

III. Лечение не се прилага или ако е започнато се спира при:

1. Забременяване на пациентка
2. Сериозни странични реакции от лечението
3. Липса на клинична ефективност от лечението - прогресивно влошаване на състоянието на болния с повече от 1 точка по скалата на Kurtzke за 1 година
6. Системно неспазване на лечебната схема от болния
7. **Достигане на инвалидност 5,0 по скалата на Kurtzke**
8. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

При пациенти с вторично-прогресираща форма на заболяването и насложени чести пристъпи неврологът трябва да вземе решение за започване на:

1. Лечение с интерферон бета-1в (Betaferon, Extavia)
2. Симптоматично лечение

Лечението на първично прогресиращата форма на заболяването е симптоматично, тъй като все още няма утвърден за тази форма лекарствен продукт.

Трансплантацията на стволови клетки се прилага за постигане на бърза, глобална и продължителна имуносупресия. След дълбока имуносупресия се трансплантират стволови клетки от периферната кръв. Може да има ефект при пациенти с малигнена форма на заболяването, но трябва да се има предвид нейната токсичност, със смъртност 5 – 10%. До този момент има малко публикувани проучвания с проследяване на пациентите до 2 години, като се наблюдава повлияване с прекратяване на пристъпите при 80% от пациентите с ремитентна форма, но само около 40% при тези с първично прогресираща форма. Не се налага поддържащо имуносупресивно лечение. Необходими са по-продължителни проучвания за да се приложи трансплантацията на стволови клетки в клиничната практика. Българската асоциация за двигателни нарушения и множествена склероза и Българското дружество по неврология не препоръчват това лечение, докато неговата ефективност и безопасност не се потвърдят чрез контролирани проучвания.

Перкутанната транслуминална ендоваскуларна ангиопластика или стентиране на екстракраниалните венозни стенози за лечение на хроничната церебро-спинална венозна недостатъчност не бива да се прилага при болни с множествена склероза. Хроничната церебро-спинална венозна недостатъчност не играе роля в патогенезата на множествената склероза.

Пациентите могат да се хоспитализират в неврологично отделение и извън УДЛЦ от невролог:

- При лечение на пристъп
- При започване на лекарственото лечение извън пристъп
- При наличие на други, застрашаващи симптоми

Неврологът в УДЛЦ трябва да преглежда болния веднъж на 6 месеца и при всяко влошаване и да наблюдава за:

- настъпване на нов пристъп
- прогресивно влошаване на симптоматиката с повече от 1 точка по скалата на Kurtzke годишно
- зачестяване на пристъпите повече от 2 годишно

- странични ефекти от прилаганото лечение извън пристъп
- ефективност от прилаганото лечение извън пристъп
- поява на депресия, умора, когнитивни, сексуални и тазово-резервоарни нарушения
- необходимост от симптоматично лечение

Общопрактикуващия лекар трябва да:

- наблюдава болния за соматични усложнения, настъпили вследствие на заболяването или провежданото лечение.
- провежда лечението на соматичните усложнения.

За контрол на лечението, с оглед неговото оптимизиране е необходимо пациентите да се проследяват клинично поне веднъж на 6 месеца. Трябва да се следи за честотата на пристъпите, тяхната тежест, времетраенето и процента на възстановяване след пристъпа. По този начин може да се прецени дали пациентът се повлиява оптимално от приложеното имуномодулиращо лечение. Честотата на пристъпите трябва да се намали с 30 до 45% в сравнение с честотата преди започване на лечението, за да се приеме, че е налице терапевтична ефективност. Оценка за ефективността от терапията може да се прави 6 месеца, след нейното начало. Пристъпите имат различна значимост за пациента, в зависимост от клиничната симптоматика, която предизвикват. Засягането на двигателната и малкомозъчната системи, както и появата на тазово-резервоарни нарушения и особено комбинираното засягане на няколко системи по време на пристъп, имат по-лоша прогноза. Значими са и пристъпите които изискват кортикостероидно лечение. По-лоша е прогнозата и при неповлияване на пристъпа от кортикостероиди в началото на заболяването. В по-напредналите стадии на заболяването рефрактерността на пристъпите към кортикостероидно лечение е често срещана. Когато възстановяването от пристъпа е непълно или продължава няколко месеца, също може да се приеме, че имуномодулиращото лечение е не достатъчно ефективно. Прогресирането на инвалидността, оценено чрез EDSS (Приложение 6), също говори за липса на ефект от имуномодулиращото лечение. Оценката на ефективността от лечението се определя и от МРТ изследването. Оценяват се появата на нови или нарастването на старите T_1 и T_2 лезии, появата на засилващи се от gadolinium лезии, мозъчната атрофия и общото натоварване от заболяването. Оценката на когнитивните функции, умората, депресията, социалните активности и качеството на живот също имат значение за оценката на

ефективността от лечението. Поради данните за повлияване на когнитивните нарушения от имуномодулиращото лечение, влошаването на когнитивните функции е индикатор за субоптимален ефект от лечението.

- **Лечението на пациента трябва да се преразгледа ако са налице данни за влошаване на пристъпите, прогресията и МРТ находката (Приложение 6):**
- данни с ниско ниво на значимост и по трите показателя
- данни с умерено ниво на значимост по 2 от тях
- данни с високо ниво на значимост по един от тях
- Лечението на пациента с пристъпно-ремитентна и вторично-прогредиентна форма продължава до достигане на инвалидност 5 по скалата на Kurtzke.
- След тази степен на инвалидизация намаляването на пристъпите не повлиява прогресирането на инвалидизацията.

При част от пациентите конвенционално използваната терапия не е ефективна. Използваните в момента лекарствени продукти са насочени към повлияване на възпалението и имат умерен ефект по отношение на повлияването на честотата на пристъпите. Средно при около една трета от пациентите честотата на пристъпите не се повлиява. По-добро клинично повлияване се наблюдава при пациенти с повече пристъпи, което е свързано с по-изразен възпалителен, отколкото дегенеративен компонент на заболяването.Все още няма лекарствени продукти, които да повлияват невродегенеративния процес. При липса на ефект от терапията на пациента трябва да се предложи участие в клинични проучвания на нови лекарствени продукти.

За да се избегнат разочарованията от лечението, на пациентите трябва да се обясни, че лечението има за цел да намали честотата на следващи пристъпи, но не може да повлияе настоящите симптоми на заболяването. Това, което може да се очаква е намаляване на честотата на пристъпите с 30% и евентуално забавяне на инвалидизацията.

Симптоматичното лечение се налага защото с развитието на заболяването се добавят нови симптоми, а старите се влошават и това влошава качеството на живот на пациентите. За да се прецени дали един симптом на пациента трябва да се лекува е необходимо симптомите да се категоризират по степен на тежест като леки, умерени и тежки. Леки са тези симптоми, които не пречат на ежедневните активности на пациента и не е необходимо да бъдат лекувани. Умерените симптоми смущават ежедневните дейности на пациента, смущават и социалната му активност и създават дискомфорт. Тези симптоми

трябва да се лекуват с лекарствени продукти. Тежките симптоми инвалидизират пациентите и сериозно ограничават техните ежедневни активности. Тези симптоми обикновено не се подават на лечение с лекарствени продукти, а изискват по-специални мерки и грижи.

Умората се повлиява от редица немедикаментозни методи като аеробика, физиотерапия, поведенческа терапия и други. Прилагането на amantadine 200 mg дневно, fluoxetine 10 до 40 mg дневно и modafinil 100-400mg сутрин повлиява умората.

Когнитивните нарушения се повлияват от donepezil 10 mg дневно, въпреки че ефективността на лечението е слаба.

Афективните нарушения – депресията се повлиява от трициклични и SNRI (потискащи обратния захват на серотонин и норадреналин) антидепресанти или инхибитори на обратния захват на серотонина. Биполярните разстройства се лекуват с литиеви препарати и антиконвулсанти, а патологичният смях и плач – с трициклични антидепресанти (amitriptyline 25 mg дневно).

Болковите синдроми се повлияват от трициклични и SNRI антидепресанти (amitriptyline, venlafaxine, moclobemide, mirtazapine, duloxetine, milnacipran), антиконвулсанти (carbamazepine, gabapentin, phenytoin, topiramate, gabapentin и pregabalin) и миорелаксанти.

Мускулната слабост се повлиява най-добре от физиотерапия и физически упражнения. Пациентите трябва да се съветват да извършват по-голяма физическа активност. Необходими са мерки за ограничаване на мускулните контрактури и за запазване на обема на пасивните движения в ставите на засегнатите крайници.

Нарушената походка се повлиява от блокера на калиевите канали ***Fampridine*** (Fampyra). Чрез блокиране на калиевите канали Fampyra намалява йонния ток, като по този начин удължава реполяризацията и усилва формирането на акционен потенциал в демиелизираните аксони. Чрез усилването на формирането на акционни потенциали се провеждат повече импулси в централната нервна система. Лечението се предписва и наблюдава от лекар с опит в лечението на МС. Прилага се два пъти дневно по една таблетка от 10 mg. Таблетките трябва да се приемат без храна. Първоначално лекарственият продукт се прилага за срок от 2 седмици, след което се оценява клиничната ефективност. Използва се тест, който отчита времето, необходимо за да се извърви разстояние от 25 фута (762 cm). Нарича се „Време за извървяване на 25 фута“ (Timed 25-foot Walk, T25FW). Ако не се наблюдава подобрение или има влошаване, приемът на *Fampridine* трябва да се спре.

Спастично повишеният **мускулен тонус** се повлиява добре от физиотерапия и миорелаксанти. Използват се *Tizanidine* до 24 mg дневно и *Baclofen* до 70 mg дневно.

Вертигото може да бъде проява на пристъп. Тогава се повлиява добре от кортикостероиден курс. Когато е остатъчен симптом се прилагат *dimenhydrinat 75-150mg дн., betahistine 48mg* дневно, комбинирани лекарствени продукти *cinnarizine/dimenhydrinat*- 3х1т. дн.

Треморът се повлиява трудно, но в някои случаи clonazepam 2-4 mg дн., propranolol 50-100mg, isoniazid 1200 mg дневно, glutethimide 1000-4000 mg дневно или primidone 250 mg дневно са ефективни.

Пароксизмалните симптоми се повлияват от антиконвулсанти, трициклични антидепресанти и бензодиазепини. Лекарствен продукт на първи избор е carbamazepine (до 1200 mg дневно). Епилептичните пристъпи се повлияват добре от стандартните антиконвулсанти carbamazepine, phenytoin и валпроати.

Тазово-резервоарните нарушения влошават изключително качеството на живот на пациентите. Хиперактивния пикочен мехур се повлиява от *антихолинергични лекарствени продукти* 10 mg дн. или *tolterodine* 4 mg дн.), *β3-адренергичния рецепторен агонист mirabegron* 25-50 mg и трициклични антидепресанти, докато при вялият пикочен мехур интермитентната катетризация е метод на избор. При по-леките случаи се прилага вибратор върху коремната стена над пикочния мехур, който подпомага уринирането. Необходимо е пациентът да се наблюдава за остатъчна урина, възникване на уринарна инфекция и съответно да се прилага при необходимост антибиотична терапия. При ноктурия се прилага интраназален спрей от антидиуретичния хормон *desmopressin* (10-40 μg за нощ), което намалява уринирането за 6 – 8 часа, но може да предизвика хипонатриемия. При дизсинергията на детрузора се прилагат миорелаксанти и алфа-2 агонисти.

Сексуалните нарушения се повлияват от антидепресанти, а еректилната дисфункция от прилагане на фосфодиестеразния инхибитор тип 5 – sildenafil 50 до 100 mg, vardenafil 5-10mg перорално, 1 час преди полов акт, tadalafil 20mg.

Гастро-интестиналните нарушения *(запек)* трябва да се лекуват комплексно. На първо място е необходимо да се изясни дали някои от приеманите лекарствени продукти не допринася за запека и съответно неговата доза да се намали. След това на пациента се препоръчва повишаване на физическата активност, промяна в хранителния режим с включване на храни съдържащи повече целулозни влакна, избягване на шоколадови изделия, хидратация и използване на топли напитки за стимулиране на гастро-чревните

рефлекси. Ако тези мерки не са достатъчно ефективни се препоръчват леки лаксативни лекарствени продукти.

Дизфагията се повлиява от промяна в храната и начинът на хранене, като в краен случай се постави назогастрална сонда за хранене.

Зрителните нарушения (диплопия) се повлияват от носене на призматични очила. *Нистагъмът* се повлиява от baclofen, clonazepam, scopolamine, gabapentin и други лекарствени продукти.

Дихателните нарушения се повлияват чрез лечение на респираторните инфекции, регулиране на телесната температура, което подобрява аксонната проводимост и профилактични ваксинации против грип.

Рехабилитацията е много важна за пациентите с МС. Трябва да се насочват към физиотерапия и рехабилитация когато техните ежедневни активности са вече ограничени и симптоматичното лечение не е достатъчно ефективно. В един момент от живота си пациентът ще се нуждае от патерици, проходилка или инвалидна количка, което най-добре се преценява от специалист физиотерапевт.

Общите грижи за пациентите с МС имат някои характерни особености.

Температурата и инфекциите трябва да се предотвратяват и лекуват своевременно. Демиелинизираните влакна са изключително чувствителни към минимална промяна в телесната температура и към лека ацидоза. Излагането на топлина на плажове, сауни, вани, басейни и повишаването на телесната температура дори с 1-2 градуса при инфекции влошават заболяването. Поради тази причина често пристъпите настъпват дори след леки респираторни инфекции. Изключително важно е да се лекува температурата при инфекции, което може сериозно да подобри неврологичните симптоми.

Хирургични интервенции и анестезия влошават минимално състоянието на пациентите и съответно могат да се прилагат при наличие на сериозни индикации. Трябва да се избягват интратекалната и спиналната анестезия, епидуралната се понася добре от пациентите.

По време на *бременност* рискът от възникване на пристъп спада силно, особено в третия триместър, което се потвърждава и от МРТ изследвания. Рискът нараства сериозно през постпарталния период. Ако се разглеждат заедно двата периода, реално няма риск от бременността за влошаване на заболяването. Пациентките не само, че нямат противопоказания за бременност и раждане, но и прогнозата на заболяването не само че не се влошава, но се подобрява от бременността. Намалява рискът за преминаване на заболяването във вторично-прогресивна форма. Прогнозата обаче не е толкова

благоприятна при пациентки, които вече са преминали във вторично-прогресивната форма на заболяването. Няма данни МС да повлиява по някакъв начин фертилитета, концепцията, жизнеспособността на плода и раждането. Не се наблюдава нарастване на вероятността за ектопична бременност, спонтанен аборт, мъртво раждане и вродени малформации. Когато се взема решение за забременяване, единствено трябва да се има в предвид инвалидността на пациентката, която може да затрудни отглеждането на детето. За детето съществува малък генетичен риск (3 – 5%) за МС, но ако и двамата родители са болни, което е много рядка ситуация, рискът нараства до 31%.

Преди планираното забременяване трябва да се преустанови приемането на всякакви лекарствени продукти модифициращи хода на заболяването, защото те са противопоказани през този период. Повишеният риск за спонтанни аборти при интерфероните липсва при glatiramer acetate, поради което той се разрешава по време на бременност по преценка.

Няма данни за тератогенен ефект от бетаинтерферони и glatiramer acetate, така че независимо, че пациентката се е лекувала с тях дълго време, мутагеността не се увеличава и няма риск за детето. Glatiramer acetate и интерфероните са големи молекули и не се очаква да преминат в кърмата, поради което вероятно ще се окажат безопасни по време на лактация.

По време на лечение с fingolimod и през 2-та месеца след прекратяване на лечението трябва да се избягва забременяване, поради риск от увреждане на плода, като пациентките трябва да използват ефективни методи за контрацепция. Няма данни за нарушаване на фертилността. Не трябва да се употребява по време на лактация.

Dimethyl fumarate не променя фертилността. Лечението трябва да се спре 1 месец преди забременяване. Трябва да се избягва при кърмене.

Teriflunomide е противопоказан при бременност поради тератогенност. Рискът от медиирана от мъжа ембриофетална токсичност е нисък. Плазмената концентрация на teriflunomide трябва да се измери преди жената да прави опит за забременяване. При непланирана бременност е необходима ускорена елиминация с cholestyramine или активен въглен. Не се прилага при кърмене.

Natalizumab трябва да се спре два месеца преди забременяване. Не се препоръчва по време на лактация.

Бременност трябва да се избягва 4 месеца след последната инфузия на Alemtuzumab. До 4 години след инфузия тироидната функция трябва да се проследява

поради връзката й с феталното **благополучие**. Кърменето се преустановява по време на всеки курс на лечение и 4 месеца след това.

Cladribine е противопоказан при бременни жени. При жени с детероден потенциал трябва да се изключи бременност преди започване на лечение с cladribine през 1-вата и 2-рата година и да се използва ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след последната доза. Жените, които са забременели по време на терапията, трябва да прекратят лечението. Мъжете трябва вземат предпазни мерки, за да предпазят от бременност тяхната партньорка по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след последната доза. Кърменето е противопоказано по време на лечението и в продължение на 1 седмица след последната доза.

При бременност е необходимо също да се преустанови приемът на кортикостероиди и други симптоматични лекарствени продукти. Кратки курсове (3-5 дни) с prednisolone или methylprednisolone могат да се прилагат при пристъп само през II и III триместър.

Няма данни за нарастване на риска или за ребаунд феномен на заболяването в краткосрочен аспект след спиране на лекарствените продукти модифициращи хода на заболяването, а от друга страна пациентката влиза в периода на протекция на заболяването от бременността. След раждането обаче, когато рискът от заболяване нараства е желателно веднага да се започне прилагането на лекарствени продукти, модифициращи хода на заболяването. При това положение жената не бива да кърми, а детето се храни изкуствено. Ако пациентката не получава лекарствени продукти, не само че няма противопоказания за кърмене, но то може да има и протективен ефект по отношение на активността на заболяването.

Няма специални изисквания към начинът на раждане, има предположения, които не са доказани, че трябва да се избягва спиналната анестезия.

Прилагането на орални контрацептиви не повлиява хода на заболяването, така че няма противопоказания за прилагане на контрацепция. Изключения правят пациентите с рядко срещаната форма на множествена склероза, при които пристъпите са тясно свързани с менструацията и контрацепцията може да повлияе добре хода на заболяването.

Няма противопоказания и за прилагане за хормоно-заместителна терапия по време на менопаузата. Симптомите на заболяването, които се влошават по време на менопаузата се повлияват от хормоно-заместителна терапия.

Ваксинациите са безопасни при пациенти с МС. Има дори данни, че ваксинацията против грип и противотуберкулозната BCG ваксина намаляват честотата на пристъпите. Изключение е прилагането на ваксинация по време на пристъп или в много активен стадии на заболяването. По-добре е пациентите да използват противогрипна ваксина, защото грипът и другите вирусни заболявания са причина за 25% от всички пристъпи. Всички ваксинации са безопасни и при пациенти лекуващи се с лекарствени продукти модифициращи хода на заболяването. Имунизациите са безопасни и при пациенти получаващи имуносупресивна терапия, с изключение на живите ваксини (варицела, морбили, рубеола, заушка).

Храненето и физическата активност са обект на множество проучвания. Препоръчва се нормална физическа активност, аеробика и спортни занимания, които са приятни за пациента, но да се избягват прегряване, дехидратация, преумора и активност свързана с потенциално нараняване. Повишаването на телесната температура по време на активната физическа активност може да предизвика преходни симптоми (парестезии, замъглено виждане), които нямат дълготрайни последици и не са противопоказание за спортуване. Плуването не е противопоказано, ако водата не е топла. Пациентите със слабост в долните крайници могат да участват в спортна активност свързана с горните крайници (йога).

Няма доказателства, че някоя от предложените диети имат положителен ефект върху хода на заболяването. Широко популярна е диетата с ниско съдържание на мазнини, но досега стойността на тази диета не е доказана. На пациентите все пак се предлага диета богата на полиненаситени мастни киселини и витамин D, бедна на животински мазнини и спиране на тютюнопушенето.

Социалните и психологически аспекти на заболяването са изключително важни. В началото на заболяването пациентите научавайки за тежката си прогноза и несигурно бъдеще имат нужда от емоционална подкрепа. С нарастването на инвалидността пациентите вече не могат да изпълняват трудовите си задължения и в края на краищата спират да работят. По-късно те стават зависими в ежедневието от други хора, които се грижат за тях. Често техните съпрузи ги изоставят и пациентите трябва да се грижат сами за себе си. През различните стадии на заболяването пациентите се сблъскват с различни проблеми и трябва да бъдат подготвени за тях чрез своевременно обучение.

Обучението на пациентите трябва да започне с поставянето на диагнозата. На пациента трябва да се обясни естеството на заболяването и възможността за благоприятна прогноза. Необходимо е да се обясни хигиенно-диетичния режим, който трябва да спазва и

да се посъветва да се предпазва от “алтернативни” методи на лечение. В началото на заболяването не е удачно пациента да се насочва към “общества на болните от множествена склероза”, защото там ще срещне много пациенти с тежък неврологичен дефицит, за което той все още не е подготвен психически. Повечето пациентски брошури също са насочени към пациенти в по-напреднал стадии на заболяването. В по-късните стадии на заболяването подкрепата, която пациентът може да получи от различни асоциации и общества е изключително важна.

Приложение 6.

Скала за количествено отчитане на увредата на неврологичните функции на J. F. Kurtzke (1983 г.) – Expanded Disability Status Scale (EDSS)

А. Пирамидни функции

0 – Нормални

1 - Патологични белези без функционален дефицит (несиметрична хиперрефлексия, отслабени или липсващи коремни рефлекси, патологични рефлекси от групата на Babinski и др.).

2 - Минимален функционален дефицит (латентни парези).

3 - Лека или умерена парапареза или хемипареза; тежка монопареза.

4 - Изразена парапареза или хемипареза; умерена квадрипареза; моноплегия.

5 - Параплегия, хемиплегия или изразена квадрипареза.

6 - Квадриплегия.

V - Неизвестно

В. Церебеларни функции.

0 – Нормални

1 - Патологични белези без функционален дефицит (дискоординационни разстройства, отчетени само при координационните проби, но без нарушение на походката или ежедневните манипулации).

2 - Лека атаксия (локомоторна или на крайниците).

3 - Умерена атаксия (локомоторна или на крайниците).

4 - Тежка атаксия на крайниците, но съчетана с известно ефективно движение.

5 - Невъзможност да се извършват координирани движения поради атаксията.

V - Неизвестно

X - Поставя се след всеки номер, ако парезите в крайниците пречат на точното отчитане.

C. Функции на мозъчния ствол

0 – Нормални

1 - Патологични находки без функционален дефицит (напр. отпадна сетивна симптоматика).

2 - Умерен нистагъм или друг лек дефицит.

3 - Тежък нистагъм, изявена очедвигателна слабост или умерен дефицит на други краниални нерви.

4 - Изразена дизартрия или друг изразен дефицит (лицева диплегия или офталмоплегия).

5 - Невъзможност за гълтане или анартрия.

V - Неизвестно

D. Сетивни функции

0 – Нормални

1 - Снижен двумерно-пространствен или вибрационен усет само в един или два крайника.

2 - Намален ставно-мускулен или дискриминационен усет в един или два крайника или снижен вибрационен усет в три или четири крайника.

3 - Умерено намалена сетивност за допир и болка и/или загуба на вибрационната сетивност за един или два крайника; или друга комбинация от симптоми – лека хипестезия за допир и болка и/или умерено намаление за всички проприоцептивни тестове в три или четири крайника.

4 – Забележително намалена сетивност за допир и болка или загуба на проприоцептивната сетивност, самостоятелно или комбинирано, в един или два крайника; или друга комбинация от симптоми – умерено намалена сетивност за допир и болка и/или силно намалена проприоцептивна сетивност в повече от два крайника.

5 - Загуба на сетивност в един или два крайника; или друга комбинация от симптоми – умерено намалена сетивност за допир и болка и/или силно намалена проприоцептивна сетивност за по-голямата част от тялото без главата

6 - Аналгезия и анестезия до шията.

V - Неизвестно

E. Тазоворезервоарни функции

0 – Нормални

1 - Лека неувереност, императивност, рядко ретенция.

2 - Умерена неувереност, императивност, ретенция или рядко инконтиненция на урината.

3 - Честа инконтиненция

4 - Необходимост от почти непрекъсната катетризация.

5 - Загуба на контрол върху пикочния мехур.

6 - Загуба на контрол върху пикочния мехур и ректума.

V - Неизвестни

F. Зрителни функции

0 – Нормални

1 - Скотом със запазен визус до 20/30.

2 - Скотом и максимална зрителна острота в по-увреденото око (коригирана) от 20/30 до 20/59.

3 - Голям скотом в по-увреденото око или умерено намаление на зрителните полета, но с максимална (коригирана) зрителна острота от 20/60 до 20/99.

4 - По-увреденото око е с изразено намаление на зрителното поле и с максимална (коригирана) зрителна острота от 20/100 до 20/200; измененията са в степен 3 плюс максимална зрителна острота в по-слабо засегнатото око – 20/60 или по-малка.

5 - По-увреденото око е с максимална (коригирана) зрителна острота под 20/200; измененията, означени в степен 4 плюс максимална зрителна острота на по-запазеното око 20/60 или по-ниска.

6 - Измененията, означени в степен 5 плюс максимална зрителна острота на по-запазеното око 20/60 или по-ниска.

V - Неизвестно

X - Прибавя се към степените от 0 до 6 при наличието на темпорално побледняване на папилите.

G. Психични функции

0 – Нормални

1 - Промени в настроението (еуфория или депресия).

2 - Леко спадане на мисловните процеси по отношение на абстракции или математически операции.

3 - Умерено снижение на паметта, нарушение в съжденията и умозаключенията.

4 - По-тежко психично нарушение с известна дезориентация.

5 - Деменция

V - Неизвестни

Н. Други функции

0 - Няма нарушения

1 - Има някаква друга находка – определя се каква.

V - Неизвестно

Скала за отчитане на общия функционален дефицит по J. F. Kurtzke (1983 г.)

0 - Нормален неврологичен статус (всички функционални системи са на степен 0); възможни са „Психични функции" на степен 1.

1 - Липсва функционален дефицит, минимални белези в една функционална система (ФС). Една функционална система е на степен 1, с или без „Психични функции" на степен 1, останалите системи са на степен 0.

1,5 - Липсва функционален дефицит, минимални белези в повече от една ФС (повече от една ФС е на степен 1; с или без „Психични функции" на степен 1).

2 - Минимален функционален дефицит в една ФС (една ФС е на степен 2, другите са на степен 0 или 1).

2,5 - Минимален функционален дефицит в две ФС (две ФС са на степен 2, другите са на степен 0 или 1).

3 - Умерен функционален дефицит в една ФС (една ФС е на степен 3, другите са на степен 0 или 1); или лек функционален дефицит в три или четири ФС (три/четири ФС на степен 2, другите на 0 или 1), пациентът е напълно подвижен.

3,5 - Напълно подвижен, но с умерен функционален дефицит в една ФС (една ФС е на степен 3) и една или две ФС на степен 2; или две ФС на степен 3; или 5 ФС на степен 2 (останалите са на степен 0 или 1).

4 - Относително тежък дефицит, макар че пациентът е напълно подвижен и способен да се самообслужва и е на крака 12 часа от денонощието (тежка инвалидизация, съответстваща на една ФС на степен 4, другите са на степен 0 или 1)или комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 3,5 по скалата. Способен да ходи 500 метра без чужда помощ или почивка.

4,5 - Напълно подвижен без чужда помощ, движи се изправен през по-голямата част от деня, способен да работи през целия ден (сравнително тежка инвалидизация, съответстваща на една ФС на степен 4, другите са на степен 0 или 1) или

комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 4 по скалата. Способен да ходи 300 метра без чужда помощ или почивка.

5 - Подвижен без чужда помощ или почивка до 200 метра, тежка инвалидизация, достатъчна да смути сериозно ежедневните дейности (една ФС на степен 5, другите са на степен 0 или 1; или комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 4 по скалата.

5,5 - Подвижен без чужда помощ или почивка до 100 метра. Половината от деня може да работи, но при специални условия (една ФС на степен 5, другите са на степен 0 или 1; или комбинация от ФС на по-малки степени, превишаващи 4 по скалата).

6 - Ходенето е с едностранно постоянно подпомагане с бастун или патерица или с двустранно непостоянно подпомагане и е възможно да измине до 100 метра с или без почивка (повече от две ФС са на степен 3+).

6,5 - Ходене при постоянно двустранно подпомагане с бастун или патерица до 20 метра без почивка (повече от две ФС са на степен 3+).

7 - Неспособен да ходи повече от 5 метра, дори с помощ; по същество ограничен на стандартен инвалиден стол; сам се прехвърля на него и сам се движи с него около 12 часа дневно (комбинация от повече от една ФС на степен 4+, много рядко само „Пирамидна система” на степен 5).

7,5 - Неспособен да направи повече от няколко крачки, прикован на стандартен инвалиден стол, необходима е помощ за прехвърляне на него; трудно се придвижва, трябва да се използва механизирана количка (с електродвигател или с друг вид задвижване); (комбинация от повече от една ФС на степен 4+).

8 - Ограничен на легло, стол или механизирана количка, може да движи крайниците си и ефективно да използва ръцете (комбинация от няколко ФС на степен 4+).

8,5 - Прикован на легло, извършва минимални движения с ръцете (комбинация от няколко ФС на степен 4+).

9 - Напълно безпомощен пациент на легло, може само да комуникира и да преглъща (комбинация от ФС на степен 4+).

9,5 - Пациентът е напълно безпомощен, неспособен да комуникира и да преглъща добре (почти всички ФС са на степен 4+).

10 - Смърт от МС.

11.Епилепсии

Епилепсиятае хронично мозъчно разстройство с различни етиологии, характеризиращо се с повтарящи се пристъпи поради ексцесивни разряди на мозъчните неврони. Световната Лига за борба с епилепсията (International League Against Epilepsy, ILAE) и Международното Бюро за Епилепсия (International Bureau for Epilepsy, IBE) дефинират епилепсията като„мозъчно разстройство, характеризиращо се с трайно предразположение за генериране на епилептични пристъпи и с невробиологичните, когнитивни, психологични и социални последствия от това състояние".

Епилептичните пристъпи са епизоди от внезапно настъпващо количествено и/или качествено разстройство на съзнанието, сензорната, двигателната и автономната функция. Те са израз на хиперсинхронните разряди на коровите неврони. Клиничната изява на епилептичните пристъпи зависи от локализацията на разрядите в мозъчната кора и разпространението им в мозъка. Епилепсията се диагностицира като хронично неврологично заболяване при наличие най-малко на два спонтанни епилептични припадъка. Единствен епилептичен припадък може да насочи за диагноза „епилепсия" при данни за корова увреда (абнормен неврологичен статус, интелектуален дефицит, патология в невроизобразяващото изследване) или епилептиформена абнормност в ЕЕГ. Не се диагностицира епилепсия, когато припадъците възникват при остри увреждания на мозъчните структури (инсулти, травми, енцефалити) или метаболизъм (хипогликемия, синкоп, интоксикация) и фебрилитет.

Епидемиология. Болестността от епилепсия (относителният дял на болните с активна епилепсия, с един или повече епилептични пристъпа през последните 5 г.) е около 1%. У нас болните с епилепсия са около 50 000. Заболяемостта (новооткритите случаи за една година) е 20-70/100 000, като е най-висока в детската (120-240/100 000) и в старческата възраст (140-150/100 000 след 70 г.). При 50 - 60% от болните епилепсията започва преди 16 годишна възраст. Фебрилни гърчове получават 2-5% от децата до 5 г. възраст.

Етиология. Епилепсията се разделя на идиопатична или генетична, симптоматична или структурна/метаболитна и криптогенна или с неизвестна етиология.

Диагностициране на епилепсията

Диагнозата „епилепсия" се поставя при наличие най-малко на два непровокирани епилептични пристъпа. Диагностицирането се извършва в 4 последователни етапа:

1. Характеризиране на пристъпа - диференциална диагноза междуепилептични и неепилептични:

- Диференциране от **неепилептични пароксизмални състояния** като: синкопи, мигрена, преходни исхемични атаки, двигателни разстройства, нарушения на съня, панически атаки и др.
- Разграничаване от **неепилептични пристъпи** (псевдоепилептични припадъци и синкопи с аноксичен припадък)
- Разграничаване от **пристъпите** в хода на метаболитни нарушения, травми, инсулти, интоксикация с лекарствени продукти, внезапно преустановяване на лечение, алкохол и алкохолна абстиненция и др., както и от фебрилни гърчове в детска възраст

2. **Определяне на вида на епилептичния пристъп** (според Международната класификация на епилептичните пристъпи) с оценка и на ЕЕГ характеристиката (ЕЕГ, видео-ЕЕГ)
3. **Класифициране на епилептичния синдром** (според Международната класификация на синдромите)
4. Изясняване на **етиологията на заболяването** - симптоматична (структурна/метаболитна), идиопатична (генетична) или криптогенна (неясна), с приложението на невроизобразяващи, лабораторни, метаболитни, генетични и други изследвания .

Видове епилептични пристъпи - характеризират се според ЕЕГ и клиничната характеристика като фокални (парциални) и генерализирани.

Фокалните (парциални) пристъпи произхождат от корови невронни мрежи, по-рядко от подкорови структури (например при хипоталамичните хамартоми) и остават локализирани в едната хемисфера. В някои случаи фокалните пристъпи се генерират в повече невронни мрежи в двете хемисфери (например при двустранна мезиална темпорална епилепсия, Роландова епилепсия).В ЕЕГ се установява често фокална находка и белези, чрез които се локализира епилептичния фокус. Клиничната диагноза е трудна, тъй като само около 40% по време на пристъп показват корелация в скалповата ЕЕГ.

- ***Простите парциални пристъпи*** или „фокални пристъпи без увреда на съзнанието» са моторни, сензорни (мирисни, вкусови и слухови), автономни (епигастрална аура с гадене, повръщане), верзивни с обръщане на главата и /или погледа настрани и психични (пароксизмален страх или смях). Те са кратки и могат да прогресират в комплексни парциални или вторично-генерализирани**.** *Диференциална диагноза:* преходни исхемични атаки, хемифациални спазми и тикове**.**

- ***Комплексните парциални пристъпи*** или «фокални пристъпи с увреда на съзнанието» протичат с промяна в съзнанието и също могат да прогресират във вторично-генерализирани. Налице са спиране на движенията, автоматизми и постиктална объркаост. При комплексните парциални пристъпи с произход от мезио-темпоралните области са налице оро-алиментарни автоматизми (преглъщане, мляскане), други автоматизми (напр. стереотипии с ръце), дистонни феномени и постиктална объркаост. При комплексните парциални пристъпи с произход от фронталния дял са характерни изразени двигателни автоматизми като «каране на колело» и др., и бързо възстановяване след пристъпите. При комплексните парциални пристъпи обикновено има иктална корелация в ЕЕГ. *Диференциална диагноза*: при неепилептичните пристъпи се визуализира нормален алфа ритъм по време на «поведенчески промени и нарушено съзнание».

Генерализираните пристъпи произхождат от определена зона и възбудата бързо се разпространява по невронни мрежи*, включващи корови и подкорови структури. Генерализираните пристъпи могат да бъдат асиметрични*.

- ЕЕГ е с генерализирана пароксизмална активност с двустранно синхронно начало
- Липсва фокална клиника в началото (само миоклониите могат да бъдат асиметрични)
- Биват ралични типове (виж класификацията на пристъпите) - абсанси, миоклонични, клонични, ГТКП, тонични, атонични.

Абсансните пристъпи са кратки епизоди от нарушено съзнание (под 20 s) без аура и постпристъпна объркаост, при които няма или рядко има автоматизми. Най-чести са лицевите автоматизми с примигване. Провокират се от хипервентилация или фотостимулация. Започват в детската или юношеска възраст и могат да продължат при възрастните. Често остават неразпознати при децата до появата на генерализиран тонично-клоничен припадък. В ЕЕГ при абсансните пристъпи се установяват генерализирани пароксизми от комплекси острие-бавна вълна 3-3,5 Hz.

Миоклоничните пристъпи са кратки, асиметрични трепкания и движения, траещи под 1 s. Могат да са групирани в рамките на няколко минути и да еволюират в клонични пристъпи. При миоклоничните пристъпи в ЕЕГ има бързи комплекси полиспайк-бавна вълна.

Клоничните пристъпи са ритмични моторни прояви със или без увредено съзнание, които могат да имат фокален произход или да са генерализирани с обхващане едновременно на горните и долни крайници. В ЕЕГ се установяват двустранни ритмични епилептични разряди.

Тоничните пристъпи се характеризират с внезапна тонична екстензия или флексия на главата, тялото и/или крайниците за секунди. Обикновено са при сънливост, заспиване или събуждане. В ЕЕГ има разряди от бърза активност (остри вълни, острия) с различна амплитуда.

Тонично-клоничните припадъци (grand mal, ГТКП) протичат с двигателни феномени - генерализирани тонични изпъвания на крайниците за няколко секунди и последващи ритмични движения с продължителна постиктална объркаост. Различават се от вторично-генерализираните тонично-клонични припадъци (ВГТКП) по липсата на аура. Иктално в ЕЕГ се установяват генерализирани комплекси от острия, или множествени острия и бавни вълни, често с повишена амплитуда във фронталните области.

Атоничните припадъци са с кратка загуба на постурален тонус, което води до падане и нараняване. В ЕЕГ се установява генерализиран разряд полиспайк-бавна вълна, като загубата на мускулен тонус, потвърдена чрез ЕМГ, съвпада с бавната вълна. По-редки иктални прояви са бърза активност с различна амплитуда или разряди от множествени острия и последваща генерализирана активност от комплекси острие-бавна вълна.

III. Основни епилепсии и епилептични синдроми

Епилепсиите/епилептичните синдроми са заболявания с еднотипни клинични изяви и с обща патогенеза, прогноза и отговор на лечение. Характеризират сеспоред типа на епилептичните пристъпи, възрастовото начало, развитието, неврологичен статус, предизвикващи фактори, етиология, тежест, фамилност, взаимовръзка със съня, ЕЕГ и прогноза като: фокални (парциални), генерализирани, рефлексни епилепсии, епилептични енцефалопатии и състояния, които не налагат диагнозата епилепсия.

1. Фокални (парциални) епилепсии

Роландова епилепсия (бенигнена детска фокална епилепсия с центротемпорални острия, BECTS)

- Начало 3-15 г.
- Честота - 10-11/100 000 население
- Клинична характеристика: парциални пристъпи със “Силвиева” локализация, засягащи лице, орофаринкс, ръка (спиране на говора, клонични потрепвания, парестезии, повишено слюноотделяне). Вторично-генерализирани тонично клонични припадъци (ВГТКП). Нормален неврологичен статус и интелект.

- ЕЕГ - едностранни или двустранни фокални центро-темпорални острия, увеличаващи се по време на сън.
- Лечение: Добър терапевтичен контрол - CBZ, OxCBZ, VPA, LEV, LTG, CLZ.
- Прогноза - добра.

Идиопатични окципитални епилепсии. Начало - 1-14 г. Нормален неврологичен статус и интелект. Епилептичните пристъпи са верзивни, окуло-клонични, хемиклонични, ГТКП и комплексни парциални. Разграничени са два отделни възрастово обусловени синдрома - детска епилепсия с окципитални пароксизми и ранно начало (синдром на Panayotopulos) и с късно начало тип Gastaut.

Детска епилепсия с окципитални пароксизми и ранно начало (синдром на Panayotopulos).

- Начало –3-6 г.
- Честота:6% от децата до 13 г. с единични пристъпи главно по време на сън. При около 50% от пациентите се установяват окципитални пароксизми в ЕЕГ.
- Клинична характеристика: Редки епилептични пристъпи, главно по време на сън (66%), продължителност 5-10 мин. до автономен статус (40%), съзнание - увредено до 80-90% в хода на припадъка. Пристъпите са с адверзивно начало (80%), автономни прояви-повръщане или само кашляне, позиви за повръщане (66%), зачервяване /прибледняване, инконтиненция, мидриаза, конвулсии, хемиконвулсии или ГТКП. Възможен е иктален синкоп. Зрителни халюцинации (до 7%).
- ЕЕГ: Интериктална - функционални мултифокални комплекси острие-бавна вълна (90%); окципитални пароксизми или острия, които изчезват към 13 г. (75%), екстраокципитални острия, нормална ЕЕГ, генерализирани разряди. Иктална ЕЕГ-най-често ритмична бавновълнова активност.
- Лечение: CBZ, OxCBZ, VPA.
- Прогноза - добра.

Детска епилепсия с окципитални пароксизми и късно начало - тип Gastaut

- Начало след 8 г.,
- Клинична характеристика: чести парциални пристъпи в будно състояние, протичащи със: зрителни симптоми - елементарни зрителни халюцинации (стереотипни цветове, кръгове) 5-10 s до 1-2 минути, зрителни илюзии (микропсия, метоморфопсия), халюцинации (10%) и слепота. Незрителни симптоми - адверзия на погледа, възможно и на главата (25%), синдроми от пропагация на възбудата (по-рядко) - хемиклонични (43%),

комплексни парциални пристъпи (14%), ГТКП (13%). Постиктално главоболие - дифузно, силно, понякога неразличимо от мигренното, а при 10% - гадене и повръщане.

- ЕЕГ: Интериктална ЕЕГ - окципитални пароксизми при затваряне на очите (ЗО). Иктална ЕЕГ- бързи окципитални острия, с прогресивно забавяне и висок волтаж.
- Лечение: CBZ, OxCBZ, VPA.
- Прогноза: относително добра, ремисии след 2-4 г. при 60% от пациентите.

Симптоматични фокални епилепсии (темпоралнодялова, фронталнодялова, париеталнодялова, окципиталнодялова)

Темпоралнодялова епилепсия

- Начало в детска възраст.
- Основни причини са тумори (DNET, ганглиоглиоми), енцефалити, мезиотемпорална склероза, дисплазии и травми. Биват медиални (мезиални) епилепсии при 75% (при хипокампална склероза или друга етиология, установена с МРТ) и латерални (неокортикални) при 25%. Честа е анамнезата за фебрилни гърчове.
- Клинична характеристика: Основните типове пристъпи са прости и комплексни парциални с или без вторична генерализация и (значителна) постиктална объркаост. При мезиална локализация има епигастрални усещания, автономна дисфункция, психосензорни усещания (déjà vu, jamais vu), мирисни и вкусови халюцинации, зрителни феномени, двигателни орофациални автоматизми, вокализации. При латерална (неокортикална) локализация се изявява сензорна афазия, повръщане и слухови симптоми. Налице е терапевтична резистентност. При данни за мезиотемпорална склероза или друга лезионна етиология се обсъжда оперативно лечение.

Фронталнодялови епилепсии

- Клинична характеристика: Пристъпите са прости, комплексни парциални и ВГТКП, главно по време на сън. Фронталните пристъпи са кратки с минимална постиктална объркаост, с бърза вторична генерализация, изразена моторна манифестация (тонична, постурална), мимически автоматизми, често падане при двустранни разряди. Пристъпите от моторната кора са прости фокални моторни в една част на тялото с последваща ирадиация, миоклонични, epilepsia partialis continua и постиктални парези на Todd. Пристъпите от допълнителната моторна кора са хипермоторни, асиметрични движения в крайниците, таза, раменете, адверзия на главата, погледа, вокализация, спиране на речта и ритмични стереотипии на крайниците.

Париеталнодяловите епилепсии са с прости парциални сетивни (с болка, парестезии) или моторни пристъпи със или без вторична генерализация, иктални и постиктални парези на Todd.

Окципиталнодяловите епилепсии се причиняват от корови дисплазии, съдови малформации, хипоксично-исхемична енцефалопатия, тумори и цьолиакия.

- Клинична характеристика: Пристъпите са прости парциални със зрителни симптоми (възбудни, рядко халюцинации, иктална слепота, хемианопсия), ВГТКП, контралатерална адверзия на погледа и нистагъм, примигване, иктално или постиктално главоболие.

Енцефалит на Rasmussen

- Начало - 14 мес.-14 г.
- Етиология и патогенеза- имуномедиирана епилептична енцефалопатия (наличие на антитела към GluR3 субединицата на глутаматните рецептори, анти GluRε2 и анти – Munk18-11при някои пациенти).
- Хистопатология - глиални нодули, периваскуларни лимфоидни инфилтрати.
- Терапевтично резистентни фокални пристъпи, epilepsia partialis continua (60%), прогресираща хемипареза;
- Прогресиращ интелектуален дефицит.
- *КТ и МРТ* - прогресираща мозъчна хемиатрофия.
- ЕЕГ- полиморфна делта активност, изчезване на нормалната основна активност, чести епилептиформени разряди, които са доминиращо едностранни и могат да бъдат периодични.
- Лечение: АЕМ, i.v. IgG и плазмафереза с временен успех. Хирургичното лечение (функционална хемисферектомия) е метод на избор.

Хемиконвулсия-хемиплегия-епилепсия синдром (ННЕ)

- Етиологията е инфекции на ЦНС (Herpes simplex-енцефалит) или мозъчен инсулт.
- Начало между 5 месеца и 4 г. (91%).
- Клиника: I стадий - НН синдром (хемиконвулсия-хемиплегия). II стадий – ННЕ (хемиконвулсия- хемиплегия- епилепсия) синдром при 80% след НН.
- Диагноза: ликворно изследване, КТ, МРТ (оточна хемисфера с последваща хемиатрофия).

- Лечение на епилептичния статус, VPA, CBZ, OxCBZ, LTG, LEV, TPM, хирургично лечение.
- Прогноза: хемипареза, афазия, медикаментозно-резистентна парциална епилепсия.

2. Идиопатични (генетични) епилепсии

Детска абсансна епилепсия

- Генетична предиспозиция (мултифакторна).
- Начало между 3 и 10 г.
- Клинична характеристика: типични абсанси, най-често с миоклонии на клепачите, многократни дневно. Абсансите често се активират при фотостимулация и хипервентилация. Над 50% през юношеството получават и ГТКП.
- ЕЕГ - иктално генерализирани двустранно синхронни пароксизми от симетрични комплекси острие-бавна вълна с честота от 2 до 4 Hz. Нормална основна активност.
- Лечение - VPA, ESM, LTG, Clonazepam. Възможно е влошаване от CBZ, GBP, OxCBZ, PHT, TGB и VGB, поради което не трябва да се прилагат.
- Прогноза - добра, изчезват около 20 г. С неблагоприятна прогноза е началото под 4 г. и над 9 г., когато има и ГТКП (20%-60%).

Ювенилна абсансна епилепсия

- Генетична предиспозиция.
- Начало около пубертета, юношеска възраст.
- Клинична характеристика: Абсанси, които са по-редки в сравнение с детската абсансна епилепсия. Около 80% получават и ГТКП или ГТКП предшестват появата на абсансите.
- *ЕЕГ*- генерализирани комплекси острия-бавна вълна.
- Лечение - VPA, ESM, LTG, Clonazepam. Възможно е влошаване от CBZ, GBP, OxCBZ, PHT, TGB и VGB, поради което не трябва да се прилагат.
- Прогноза: Добър контрол с лечение. Може да премине в ювенилна миоклонична епилепсия.

Ювенилна миоклонична епилепсия - най-честата първично-генерализирана епилепсия (заболяемост 1-3/1000).

- Фамилност при около 40%. Автозомно-рецесивно, автозомно доминантно предаване.
- Начало между 8 и 18 г., най-често около 15 г.
- Клинична характеристика: Миоклонични пристъпи, ГТКП, клонични, абсанси, най-често рано сутрин, след сън или нощем. Епилептичен абсансен статус. Провокиращи фактори- сънна депривация, фоточувствителност, алкохол.
- ЕЕГ: генерализирани пароксизми острие-бавна вълна и полиспайк-бавна вълна 4-6 Hz при нормална основна активност, а 50% - и фокална абнормност или асиметрия.
- Диференциална диагноза: миоклонично-астатичната епилепсия е с по-ранно начало. Прогресивни миоклонични епилепсии с различни причини - при болести с натрупване в лизозомите (най-често цероидлипофусцинози), при митохондриални болести, при болестите на Lafora и Unverricht-Lundborg.
- Лечение: VPA, Clonazepam, LEV, LTG, TPM, ZNS. Влошаване е възможно от VGB, TGB, CBZ, OxCBZ, PHT, GBP, PGB, поради което не трябва да се прилагат.
- Прогноза - при спиране на лечението в около 90% настъпва рецидив на пристъпите.

Епилепсия с ГТКП при събуждане.

- Начало- 9 - 24 г., честота- 22-37% от ИГЕ.
- Основен тип пристъпи са ГТКП до 2 ч. след събуждане, но са възможни абсанси и миоклонични пристъпи.
- ЕЕГ- дезорганизирана основна активност и генерализирани пароксизми от комплекси острие-бавна вълна.

Миоклонично - астатична епилепсия (синдром на Doose).

- Начало между 2 и 5 г. при деца с нормално развитие. Рядко се установяват мутации в Na^+ каналните SCN1A, SCN2A и SCN1B субединици.
- Клинична характеристика: Основен тип пристъпи са миоклонично-астатичните, но са възможни и абсанси, миоклонични, атонични, неконвулсивен абсансен статус, ГТКП, много рядко – тонични пристъпи.
- ЕЕГ е с нормална основна активност и разряди от комплекси полиспайк-бавна вълна.
- Диференциална диагноза: Бенигнена миоклонична епилепсия в ранна възраст, синдром на Dravet (SMEI), криптогенен синдром на Lennox-Gastaut (миоклоничен

вариант), прогресивни миоклонични епилепсии при MERRF, болести на Lafora, Unverricht-Lundborg, левкодистрофии (прогресиращ неврологичен дефицит и прогресираща атрофия в МРТ и КТ, установен метаболитен дефект), атипични бенигнени парциални епилепсии в детската възраст (Роландова и тип Panayotopulos) при които са възможни дроп-атаки при атипични абсанси и негативен миоклонус.

- Лечение: VPA, ESM, бензодиазепини, TPM, LEV, ниски дози LTG, бромиди, кортикостероиди. Характерно е влошаване от CBZ, VGB, PHT!
- Прогноза -неблагоприятна при 50% поради терапевтично-резистентни пристъпи, когнитивен дефицит, поведенчески отклонения.

Епилепсия с миоклонични абсанси

- Рядка епилепсия (0,5-1%) с начало между 5 месеца - 13 г., средно 7 г.
- Клинична характеристика: Миоклонии (периорални, на ръцете, раменете, вкл. асиметрични (8-60/с); ГТКП, атонични, абсансен статус. Провокират се от ХВ, фотостимулация.
- ЕЕГ е с кратки генерализирани, фокални или мултифокални комплекси острие-бавна вълна или полиспайк-бавна вълна с честота 3 Hz.
- Прогноза**:** често медикаментозна резистентност, когнитивен дефицит, преход към ювенилна миоклонична епилепсия.

Бенигнени неонатални конвулсии

- Някои случаи са фамилни, с автозомно-доминантно предаване.
- Начало-2-3 ден след раждането.
- Клинична характеристика: Парциален епилептичен синдром - кратки пристъпи.
- Нормален неврологичен статус.
- ЕЕГ- неспецифична.
- Прогноза - добра.

Прогресивни миоклонични епилепсии

- Различна етиология – болести с натрупване в лизозомите (най-често цероидлипофусцинози), митохондриални болести, болест на Unverricht-Lundborg, болест на Lafora.

- Клинична характеристика: Миоклонии, епилептични пристъпи. Прогресивен неврологичен дефицит.
- Прогноза- неблагоприятна.

3. Рефлексни епилепсии

Протичат с рефлексни припадъци(генерализирани, миоклонични или фокални), предизвикани от специфични аферентни стимули: *външни (*мигащи светлини, тактилни, четене, хранене) и *вътрешни (*движения, мислене, музика, смятане, взимане на решение). Най-чести са фотогенно-провокираните пристъпи.

1. Идиопатична фотосензитивна окципитална епилепсия и други зрително-индуцирани епилепсии. При интермитентна фотостимулация (ИФС) или при друга светлинна стимулация (видео-игри, самоиндукция при мигане или движения пред очите) се генерира фотопароксизмален отговор (ФПО) – фокални или генерализирани спайк/полиспайк-бавна вълна пароксизми. Фотогенно провокирани пристъпи имат общо 5 до 10% от болните с епилепсия, до 18 г. От пациентите с ФПО *чиста фотогенна епилепсия* (само фотогенно предизвикани пристъпи) имат 42%, спонтанни и фотогенно индуцирани - 40%, само спонтанни пристъпи - 18%). От *генерализираните епилепсии с изявен ФПО* са детските абсансни, ювенилната абсансна, ювенилната миоклонична епилепсия и епилепсията с ГТКП при събуждане, епилепсия с миоклонии на клепачите и абсанси (синдром на Jeavons) и SMEI.

Идиопатичната фотосензитивна окципитална епилепсия е възрастово-зависим синдром при деца с окципитална епилептогенност при мигащи светлини - видеоигри, TV, дискотека и деца с идиопатична парциална или генерализирана епилепсия с окципитални пристъпи.

Клиника - окципитални пристъпи, индуциращи се от ФС- автономни симптоми (повръщане както при с-м на Panayiotopulos), ВГТКП, ГТКП.

ЕЕГ- Интериктална ФПО при ФС- окципитални или генерализирани пароксизми. *Иктална ЕЕГ*- окципитални пароксизми с темпорална пропагация.

2.Startle епилепсия - у деца с неврологичен и интелектуален дефицит и друг тип пристъпи, при които има и пристъпи при стряскане, най-често от силен звук. ДД- Hyperekplexia (Startle disease)

3. Епилепсия при четене - изявява се с миоклонични пристъпи в оралната, периорална, масетерна мускулатура при четене.

4. Епилептични енцефалопатии

Синдром на West

- Начало - през първата година, най-често между 3 и 5 месеца. Честота 2-4/100 000.
- Етиология - криптогенен при 30%, симптоматичен при около 70% (дегенеративни, дизметаболитни разстройства, корови дисплазии, туберозна склероза, хипоксично-исхемична енцефалопатия, мозъчни кръвоизливи, инфекции, травми и т.н.).
- Увредено нервно-психично развитие при 75% в началото (умствен и неврологичен дефицит).
- Епилептични пристъпи – инфантилни спазми, най-често флексионни, засягащи аксиалната мускулатура.
- ЕЕГ - хипсаритмия, дезорганизирана, с двустранни асинхронни високоволтажни бавни вълни, мултифокални епилептични разряди главно в задните мозъчни области, волтажна депресия по време на сън.
- Лечение - ACTH, Vigabatrin. Алтернативни - VPA, Nitrazepam, Topiramate.
- Прогноза – неблагоприятна: висока смъртност (5%), преход в синдром на Lennox-Gastaut или фокална епилепсия (25%-65%), когнитивен дефицит (66%), моторен дефицит. С нормално развитие са само 15%-30% от крипогенните/идиопатични случаи.

Синдром на Lennox-Gastaut

- 5-10% от детските епилепсии.
- Начало - най-често между 2 и 7 г. (диапазон 1-14 г.)
- При 70% е симптоматичен, над 50% от децата със с-м на West преминават в LGS.
- Критерии за типичния LGS са: 1. Полиморфни, терапевтично резистентни пристъпи - тонични, атонични, атипични абсанси(2 от 3 типа). Възможни са и ГТКП, прости фокални и миоклонични пристъпи. 2. ЕЕГ с генерализирани разряди от бавни комплекси острие-бавна вълна (< 3 Hz) в будност и генерализирани бързи ритми (≥ 10 Hz) по време на сън. 3. Увредени интелектуални функции - когнитивни, поведение.
- Лечение.Не е възможен пълен контрол на пристъпите. АЕМ на първи избор са VPA, LTG, TPM, алтернативни - ESM, LEV, CBZ, PB, Phenytoin (PHT), Clonazepam, Rufinamide според преобладаващите пристъпи в дадения момент; курсове с ACTH /кортикостероиди. При LGS се прилага и хирургия с резекция на лезии и калозотомия при чести и травматизиращи дроп-атаки.

- Прогноза - неблагоприятна: висока смъртност (5%), интелектуален дефицит при 85-95% и персистиране на припадъците при 78%до 96%, най-чести след пубертета са нощните тонични пристъпи.

Тежка ранна детска миоклонична епилепсия (синдром на Dravet, SMEI)

- 1% от епилепсиите в детска възраст, при около 80% се установяват мутации в SCN1A.
- Начално нормално невро-психично развитие.
- Епилептичен синдром - прогресиращ, полиморфен**,** терапевтично резистентен**.** Започва с усложнени фебрилни гърчове след 6 месечна възраст и се прибавят следните 4 характерни типа пристъпи: 1. Генерализирани припадъци - тонично-клонични, клонични и асиметрични тонични, клонични и хемиклонични. 2. Миоклонични пристъпи(80%) с начало между 1 и 5 г. 3. Атипични абсанси(40%) с начало между 1 и 12 г. 4. Комплексни парциални пристъпи (46%) и ВГТКП между 4 месечна и 4 г. възраст. Чести (40%) са конвулсивният, миоклоничен или абсансен епилептичен статус (ЕС).
- Пристъпите се провокират от T^{o}, фотостимулация, движения на очите.
- Регрес в когницията (100%) и в моторното развитие (20-60%) след 1-2 г. от началото на заболяването.
- Лечение: VPA, Clonazepam, Nitrazepam, ESM, Phenobarbital (PB), LEV, бромиди, Stiripentol. CBZ, OxCBZ, PHT, GBP, VGB, TGB, PGB и високи доза на LTG влошават епилептичните пристъпи, поради което не трябва да се прилагат.

Епилептична енцефалопатия с CSWS или електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES)

Начало между 1 и 10 г., пик- 4-5 г.

- Характеристика: ЕЕГ с продължителни комплекси острие-бавна вълна по време на бавновълнов сън (CSWS), които заемат над 85% от времето на съня. Полиморфни епилептични пристъпи. Невропсихологичен регрес -дефицит на внимание, хиперактивност, агресивност, оро-фациална апраксия.
- Клиника: 1/3 от пациентите са с абнормен неврологичен статус, а над 50%- с МРТ патология.

Стадии на развитие:

1. Редки нощни моторни хемиклонични пристъпи; 2. CSWS, зачестяване и промяна на вида на епилептичните пристъпи (*нощни* моторни и ГТКП, *дневни* типични и атипични

абсанси, миоклонични, клонични, орофациални), когнитивни и поведенчески отклонения. 3. Редки нощни ГТКП, дневни атонични. 4. Подобрение, включително в ЕЕГ (2-7 г.), с остатъчен дефект.

- Диагноза: ЕЕГ по време на сън с CSWS – комплекси острия-бавна вълна с индекс >85%.В будно състояние - фронтални и темпорални фокуси, атипични абсанси**.**
- Лечение: VPA, бензодиазепини (Clobazam и др.), LTG, LEV, TPM (CBZ и PHT влошават), ACTH (80 E/ дневно) или Prednisone 2-5 mg/kg с редукция за 3 месеца.
- Прогноза -зависи от възрастта при началото, продължителността на CSWS, продължителността и тежестта на когнитивната увреда, отговора към АЕМ лечение.

Синдром на Landau-Kleffner (придобита афазия-епилепсия)

- Начало- между 2 и 8 г.
- Клинична характеристика: Афазия (прогресираща или флуктуираща при 100%),епилептичен синдром(75%) - ГТКП, фокални прости или комплексни, атипични абсанси и ВГТКП, поведенчески отклонения (75%) - хиперактивност, агресивност, психоза**.**
- ЕЕГ-фокална абнормност с темпорална (най-често в доминантната хемисфера) и по-рядко парието-окципитална локализация от острия, комплекси острие-бавна вълна, мултифокална или *генерализирана* (предимно по време на сън), с възможна изява на CSWS, която определя прогнозата за когницията и интелекта.
- Лечение: VPA, ESM, Clobazam, Sulthiam, LTG, LEV, TPM, ZNS. ACTH или кортикостероиди с начални високи дози - 3 месеца, което определя прогнозата.
- Прогноза- от бенигнена детска епилепсия до епилептична енцефалопатия. По-благоприятна прогноза - при начало на афазията след 5 г., краткотрайни афатични епизоди, бързо подобрение на ЕЕГ.

5. Фебрилни гърчове

Възрастово свързано заболяване с епилептични припадъци в кърмаческа и ранна детска възраст, при температура над 38°C, без данни за инфекция на ЦНС (менингит, енцефалит), метаболитни разстройства, интоксикации и др., които не налагат диагнозата епилепсия.

- ФГ се изявяват при висока температура, причинена в 85-90% от случаите от инфекции на горните и долни дихателни пътища (среден отит и остър тонзилит), варицела, други неспецифични вирусни инфекции, уроинфекции, след имунизации (85-90% от случаите).

- ФГ биват конвулсивни, главно генерализирани припадъци (ГТКП в 80% или тонични в 13%), едностранни (4%), а около 3-5% са неконвулсивни, само с отклонение на очите, атония и цианоза.
- „Простите" ФГ(70%) са кратки (под 5 мин.), генерализирани и единични за 24 часа.
- „Усложнените" или „комплексни" ФГ (30%) продължават над 15 мин., констатира се фокалност и/или следова пареза, или са ≥2 за 24 часа. При тях са необходими изследвания - КТ, МРТ, ЕЕГ и лечение с антиепилептични лекарствени продукти (АЕМ). МРТ при продължителен ФГ може да разкрие остра хипокампална увреда и последваща прогресираща атрофия и склероза.
- Рискът за ФГ е с 30% по-висок при наличие на I или II степен родственици с ФГ. Забавено моторно развитие и родственици със забавено развитие.
- Рискът за рецидив след първи ФГ е 30% - 40% при деца с първи ФГ <18 месеца, фамилност за ФГ и T^o при началните $<40^o$ С.
- Рискът за епилепсия след прост ФГ е 1% - 2,4%, а след усложнени- 4,1% - 6% .

<u>Лечение на епилепсията.</u>

Своевременното диагностициране на вида на пристъпите и на епилептичния синдром е необходимо условие за правилния избор на антиепилептичната терапия, определяща в най-голяма степен прогнозата и психологичните и социално-икономични проблеми, съпътстващи епилепсията. Лечението на болните с епилепсия се осъществява от специалисти-невролози и/или детски невролози. Консултация с психиатър се извършва при наличие на психоза, промяна на личността, свързана с епилепсията, психо-социална дисфункция.

Целите на антиепилептичното лечение са пълен контрол на епилептичнатапристъпна честота и/или тежест, при добра поносимост, безопасност и съобразяване с лекарствените взаимодействия, потискане на субклиничната епилептична активност и на епилептогенезата, подобряване на качеството на живот.

Терапията на епилепсията включва лекарствено лечение (монотерапия, рационална политерапия) и при необходимост (лекарствена резистентност или някои специфични синдроми) - неврохирургично лечение, алтернативни терапии (кетогенна диета и модификации, вагус-нерв стимулация, транскраниална магнитна стимулация). Изборът на антиепилептичен лекарствен продукт (АЕМ), продължителността на лечението, както и решението за хоспитализация се вземат от специалисти невролози и/или детски невролози. При лечението на епилепсията се спазват *основни принципи.*

При **единствен тонично-клоничен епилептичен припадък** лечение се започва при висок риск от рецидиви: ЕЕГ с интериктални епилептиформени абнормности и/или персистираща причина за епилептични пристъпи като визуализирана в МРТ корова дисплазия; начален непровокиран епилептичен статус; анамнеза за предшестващи миоклонии, абсанси. Основната цел на лечението е пълен контрол на припадъците при минимален страничен ефект на АЕМ, с постигане на възможно най-добро качество на живот. Преценява се ползата и рисковете от продължителния прием на АЕМ при всеки конкретен болен.

Лечението с антиепилептични лекарствени продукти се започва ***при сигурна диагноза*** епилепсия (два непровокирани епилептични пристъпа). Не винаги се налага лечение при идиопатичната детска фокална епилепсия с центротемпорални спайкове (Роландова), някои форми на фотосензитивни епилепсии, фебрилните гърчове или редки епилептични пристъпи (по-редки от веднъж годишно пристъпи или редки и леки нощни пристъпи) и при краткотрайни фокални пристъпи.

Принципи на лечение на епилепсията

1. Оценява се вида на епилепсията, вида на пристъпите, индикации и рискови фактори за антиконвулсантно лечение
2. Започва се с монотерапия *с лекарствен продукт от първа линия*, съобразен с вида на пристъпите, епилептичния синдром, възрастта на пациента, наличието на придружаващи заболявания, ко-медикации. Предимствата на монотерапията е ниска токсичност, добра поносимост, липса на лекарствени взаимодействия, минимизирани когнитивни нарушения и други нежелани реакции. Ефектът се контролира според клиничните симптоми (честотата и тежестта на пристъпите) и с ЕЕГ.
3. Започва се с ниска доза, която се повишаване постепенно до контрол на припадъците или изява на странични реакции.
4. Мониториране на серумните нива.
5. Оценка на риск от възобновяване на припадъците при спиране или промяна на лечението.
6. Постигане на оптимално качество на живот.
7. При терапевтично-резистентни епилепсии (неуспех от два адекватни АЕМ) – насочване към специализирани клиники за провеждане на изследвания за етиологично изясняване, определяне и провеждане на рационална политерапия и обсъждане за възможно неврохирургично лечение и кетогенна диета.

Антиепилептични лекарствени продукти

Съвременното лечение на епилепсията при деца и възрастни се осъществява със следните АЕМ според регистрираните индикации като монотерапия или рационална политерапия, адекватно на вида на епилепсията и вида на пристъпите, съобразено с възрастта, теглото на пациента и придружаващите соматични заболявания (чернодробни, бъбречни, кръвни и т.н.) и риска от тератогенност при млади жени с детероден потенциал: Carbamazepine (CBZ), Clonazepam (CZP), Ethosuximide (ESM), Gabapentin (GBP), Lacosamide (LCM), Lamotrigine (LTG), Levetiracetam (LEV), Oxcarbazepine (OxCBZ), Phenobarbital (PB), Phenytoin (PHT), Pregabalin (PGB), Tiagabine (TGB), Topiramate (TPM), Valproate (VPA) Methylprednisolon, Piracetam (PZT); Rufinamide*, Stiripentol* (*По Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ и чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти)

Отчита се възможността за суицидно поведение или идеация от прилаганите АЕМ.

Начално лечение на епилепсията: Започва се **монотерапия** с лекарствен продукт на първи избор, съобразно вида на епилепсията и вида на припадъците след два непровокирани пристъпа (**Табл.11.1**.) като се достига оптимална доза (**Табл. 11.2, 11.3**.). Монотерапията е ефективна при 60% от новодиагностицираните пациенти (I монотерапия - 47% или II монотерапия - при 13%).

I монотерапия (лекарствени продукти на първи избор) са:

- *Valproate* - за генерализирани, фокални епилепсии или при съмнения при класифицирането на пристъпите. Възможен е тератогенен ефект на VPA при млади жени с детероден потенциал и бременни.
- *Carbamazepine*- за фокални епилепсии или *Oxcarbazepine* - в детската възраст. Препоръчват се ретардните форми на Carbamazepine.
- *Ethosuximide***,** а при индикации и *Lamotrigine* са лекарствени продукти на първи избор при абсансите.
- Широкоспектърни АЕМ като *Valproate, Lamotrigine, Levetiracetam, Topiramate* са средства на първи избор при пациенти с *повече от един тип пристъпи*(особено ако има и абсанси, атонични и миоклонични пристъпи)**.**

- **Новите АЕМ** *(Lamotrigine, Oxcarbazepine)* могат да се прилагат катомонотерапия при *специални състояния*(детско-юношеска възраст, млади жени и бременни, когнитивен дефицит), странични реакции или органна недостатъчност.

II монотерапия (алтернативна монотерапия) се прилага при липса на ефект от лечението, непоносимост, странични реакции или органна недостатъчност, като се добавя друг подходящ лекарствен продукт, като постепенно се изтегля първия:

- при *генерализирани и фокални пристъпи със и без вторична генерализация, полиморфни пристъпи, синдром на Lennox-Gastaut*: LTG, LEV, TPM
- при фокални и вторично-генерализирани пристъпи: OxCBZ, GBP, LCM
- Възможно е влошаване на някои епилептични пристъпи и синдроми от АЕМ (Табл. 11.5) При лечение на абсанси и миоклонични пристъпи при деца и възрастни не се препоръчват carbamazepine, gabapentin, oxcarbazepine, phenytoin, pregabalin, tiagabine а при синдрома на Dravet и високи дози на lamotrigine поради риск от влошаване. Lamotrigine може да влоши и пациентите с ювенилна миоклонична епилепсия. При деца с идиопатични фокални епилепсии (Роландова, синдром на Panayiotopoulos и тип Gastaut) carbamazepine и oxcarbazepine могат влошат пациентите до изява на продължителни острия бавна вълна (CSWS) или електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES).

Табл.11.1. Антиепилептични лекарствени продукти за лечение на епилепсиите (синдромите) и епилептичните пристъпи

Вид епилепсия (синдром) епилептични пристъпи	**I избор** ***Монотерапия***	**Алтернативна монотерапия или политерапия**
Първично-генерализирани (идиопатични/генетични) епилепсии/ генерализирани припадъци		
Тонично-клонични припадъци	CBZ,PHT,VPA	CZP, LTG, LEV, OxCBZ, PB, TGB, TPM
Атонични пристъпи	VPA	LTG, CZP
Абсанси	VPA, ESM	CZP, LTG, TPM
Миоклонични пристъпи	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM, Кортикостероиди
Ювенилна миоклонична епилепсия	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM
Фокални епилепсии / фокални епилептични пристъпи		

Фокални пристъпи	CBZ, VPA	CZP, GBP, LCM, LTG, LEV, OxCBZ, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV
Вторично – генерализирани пристъпи	CBZ, PHT, VPA	GBP, LTG, LCM, LEV, OxCBZ, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV
Идиопатични фокални (Роландова и окципитални)	CBZ, VPA, OxCBZ	CZP, GBP, LTG, LEV
Епилептични енцефалопатии		
Синдром на West	**ACTH, VPA**	**CZP, LTG, TPM,**
Синдром на Lennox-Gastaut	**LTG, TPM, VPA**	**CBZ, CZP, PB, PHT, Rufinamide***
Синдром на Dravet (SMEI)	**VPA,TPM**	**LEV, Stiripentol***
Епилептична енцефалопатия с CSWS или електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES)	**VPA, ESM**	**LEV, бензодиазепини, кортикостероиди**

- **АЕМ, разрешени за монотерапия и допълваща терапия**: CBZ, CZP, ESM, GBP (над 12 г. моно-, над 3 г. политерапия), LTG (над 2 г.), LEV (над 16 г.- монотерапия, над 1 месец-политерапия), LCM (над 4 г.), OxCBZ, PHT, PB, TPM (над 2 г.), VPA.

- **АЕМ разрешени само за допълваща терапия**: PGB (над 18 г.); TGB (над 12 г.); BRV (над 16 г.)

- **Класически АЕМ:** *CBZ* - carbamazepine; *CZP*-clonazepam; *ESM* – ethosuximide; *PHT*-phenytoin; *PB*-phenobarbital; *VPA*-valproate

- **Нови АЕМ:** *GBP*-gabapentin; *LTG* - lamotrigine; *LCM* – lacosamide; *LEV*-levetiracetam; *OxCBZ* - oxcarbazepine; *PGB* – pregabalin; *TGB*- tiagabine; *TPM* – topiramate; *Rufinamide** за лечение на синдром на Lennox-Gastaut; *Stiripentol** за синдром на Dravet, BRV – brivaracetam*

*** Rufinamide** за лечение на синдром на Lennox-Gastaut по. Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ и чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти

*** Stiripentol** за лечение на синдром на Dravet. по. Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти

Табл.11.2. Индикации за лечение с АЕМ

АЕМ	**Монотерапия**	**Допълваща терапия**
Valproate (10-50 мг/кг)	Абсанси, ГТКП, фокални, ВГТКП	Абсанси, ГТКП, фокални, ВГТКП
Carbamazepine (10-20 мг/кг)	фокални, ВГТКП	ГТКП, фокални, ВГТКП
Oxcarbazepine (30-46 мг/кг)	Над 6 г. фокални и ВГТКП	Над 6 г. фокални и ВГТКП
Ethosuximide (15 -30 мг/кг)	Абсанси	Абсанси
Phenytoin (3-8мг/кг)	ГТКП, фокални, ВГТКП	ГТКП, фокални, ВГТКП
Lamotrigine; (3-10 мг/кг)	Абсанси- начална терапия 2-12 г. - монотерапия на ИГЕ, фокални пристъпи, LGS	Над 2 г. - допълваща терапия на ИГЕ, фокални пристъпи, синдром на Lennox-Gastaut
Levetiracetam (40-60 мг/кг)	Над 16 г. начална фокални пристъпи	Над 1 месец- фокални и ВГТКП; над 12 г.- миоклонични пристъпи при ювенилна миоклонична епилепсия и първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при епилепсия
Topiramate (3-9 mg/kg)	Над 2 г.- генерализирана и фокална епилепсия	Над 2 г.- генерализирана и фокална епилепсия, синдром на Lennox-Gastaut
Gabapentin (40 mg/kg)	Над 12 г. фокални пристъпи	Над 3 г. допълваща терапия при фокални пристъпи
Tiagabine	-	Над 12 г. допълваща терапия при фокални пристъпи

Lacosamide	- Над 4 г. за монотерапия при фокални пристъпи	Над 4 г. за допълваща терапия при фокални пристъпи
Pregabalin	-	Над 18 г. допълваща терапия прифокални пристъпи със или без вторична генерализация

Табл. 11.3.Видове и дозиране на антиепилептичните лекарствени продукти

Международно непатентно име (INN)	**ДЕЦА**		**ВЪЗРАСТНИ**		
	Начална дневна доза (mg/kg)	**Оптимална дневна доза (mg/kg)**	**Начална дневна доза (mg)**	**Оптимална дневна доза (mg)**	**Максимална дневна доза (mg)**
Valproic acid	10-20	10-50	500	1000-2000	2100
Carbamazepine	5	10-30	200	600-1200	1600
Oxcarbazepine	10	30-40	300-600	900-2400	2400
Phenytoin	3-4	4-8	100	300-400	500
Phenobarbital	2	2-5	60	90-250	600
Clonazepam	0,01	0,01-0,02–0,1-0,2	0,5	2-6	8
Lamotrigine	0,6 с ензимни индуктори 0,15 при VPA 0,3 при моно-терапия	5-15 с ензимни индуктори 5 с VPA 15 при моно-терапия	50 с ензимни индуктори 12,5 с VPA 25 при моно-терапия	500-600 при енз. индуктор 300-400 при VPA 500 при моно-терапия	700 при моно-терапия
Topiramate	0,5-1,0	5-9	25	200-400	500
Levetiracetam	10	40	1000	2000-3000	3000
Tiagabine	0,1	1	5–10	60	70
Gabapentin	След 6 г.	30-35	300	1200-1800-	3600

	10-15			3600	
Pregabalin	-	-	150	450-600	600
Lacosamide	След 4 г. 2 mg/ kg	200-400 mg/дн.	100	200-400	600 mg или 10 mg/ kg при монотерапия при деца и юноши над 50 kg и 8 mg/ kg при деца и юноши под 50 kg; 400 mg при допълваща терапия за деца и юноши над 50 kg и възрастни
Ethosuximide	10	40	500	1500	2000
Stiripentol*	50	до 100	50	до 100	4000
Rufinamide*	Над 4 г.- 10	45	400	2400	3200
Brivaracetam*	над 16 г. 50 - 100, разделена на две равни дози	50-200 въз основа на индивидуалния отговор и поносимост	50 - 100, разделена на две равни дози	50-200 въз основа на индивидуалния отговор и поносимост	200

Табл.11.4.Възможно влошаване на епилептичните синдроми от АЕМ

АЕМ	**Синдром**	**Възможно влошаване**
Carbamazepine	• Абсансна епилепсия • Ювенилна миоклонична епилепсия • Прогресивна миоклонична епилепсия • Роландова епилепсия	• Абсанси, миоклонии • Миоклонични пристъпи • Миоклонус • CSWS • ГТКП - рядко • Фокални пристъпи - рядко

	• Детска окципитална епилепсия • Симптоматични генерализира-ни епилепсии • Синдром на Angelman • Синдром на Landau-Kleffner	• Тонични пристъпи • Атонични пристъпи
Oxcarbazepine	• Абсансна епилепсия • Ювенилна миоклонична епилепсия • Роландова епилепсия	• Абсанси • Миоклонии • Фокални пристъпи
Phenytoin	• Абсансна епилепсия • Прогресивна миоклонична епилепсия • Ювенилна миоклонична епилепсия • Синдром на Landau-Kleffner	• Абсанси • Церебеларен синдром • Миоклонични пристъпи • Фокални пристъпи - рядко • ГТКП
Phenobarbital	• Абсансна епилепсия • Роландова епилепсия • Синдром на Lennox-Gastaut	• Абсанси (при високи дози) • Миоклонични пристъпи
Valproate (рядко)	• Абсансна епилепсия • Единични случаи при епилепсия с миоклонус и криптогенна фокална епилепсия	• Абсанси • Миоклонични пристъпи • Фокални • ГТКП
Ethosuximide	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус • Епилепсия с ГТКП	• Абсанси • Миоклонични пристъпи • ГТКП
Бензодиазепини	• Синдром на Lennox-Gastaut	• Тонични пристъпи • Абсанси • Миоклонични пристъпи
Gabapentin	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус • Синдром на Lennox-Gastaut	• Абсанси • Миоклонус
Lamotrigine	• Ранна тежка миоклонична	• При високи дози

	епилепсия • Ювенилна миоклонична епилепсия • Роландова епилепсия	• Миоклонични пристъпи
Topiramate	• Абсансна епилепсия	• Абсанси
Tiagabine	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус	• Абсанси • Миоклонични пристъпи • Фокални • ГТКП
Levetiracetam	• Ювенилна миоклонична епилепсия • Абсансна епилепсия • Синдром на Lennox-Gastaut • Синдром на Dravet	• Абсанси • Миоклонични пристъпи • Фокални • ГТКП
Pregabalin	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус	• Абсанси • Миоклонични пристъпи
Lacosamide	• Синдром на Lennox-Gastaut	• Атипични абсанси • ГТКП

Лечение с политерапия се започва при *неповлияващи се* болни от монотерапия с 2 АЕМ. Прилага се при около 40% от пациентите, при които монотерапията е неефективна: чести, тежки фокални или полиморфни пристъпи, специфични синдроми и епилептични енцефалопатии, напр. темпорално-дялова епилепсия при мезиотемпорална склероза, тежката детска миоклонична епилепсия (SMEI), синдром на West, синдром на Lennox-Gastaut. При прибавяне на втори, респективно трети АЕМ, се препоръчва **рационална политерапия**, като се комбинират – 2 (3) АЕМ с различен механизъм на действие. Някои АЕМ (lamotrigine, topiramate, valproic acid, имат множествени механизми на действие, други (phenytoin, carbamazepine, ethosuximide) – един основен механизъм на действие Табл.11.6.

АЕМ са разделени на следните групи според механизма на действие:

1. Блокери на репетитивната активация на натриевите канали - phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, rufinamide

2. Засилващи бавната инактивация на натриевите канали - lacosamide
3. Повишаване на GABA-A рецепторите - phenobarbital, бензодиазепини
4. Модулатори на Glutamate - topiramate, lamotrigine, felbamate
5. Блокери на Т-калциевите канали - ethosuximide, valproate
6. Блокери на N- и L- калциевите канали - lamotrigine, topiramate, zonisamide, valproate
7. Модулатори на Н-потоци - gabapentin, lamotrigine
8. Блокери на необичайни места - gabapentin, levetiracetam
9. Инхибитори на карбоанхидразата - topiramate

Табл.11.6. Основни механизми на действие на АЕМ

АЕМ	Блокиране/ модулация на Na^+ канали	Блокиране/ модулация на Ca^{2+} канали	GABA повишаване	Блокиране на глутаматните рецептори	Друг
Phenytoin	+	-	-	-	
Carbamazepine	+	-	-	-	
Phenobarbital	+	-	+	-	
Primidon	+	-	+	-	
Valproate	+	**+ (T-type)**	+	-	
Ethosuximide	-	**++ (T-type)**	-	-	
Clonazepam	-	-	+	-	
Gabapentin	+	**+ (L-type)**	-	-	
Lamotrigine	+	**+ (L-type)**	-	-	
Oxcarbazepine	+	-	-	-	
Topiramate	+	**+ (L-type)**	+	**+ (AMPA)**	**Инхибира карбоанхидраза**
Tiagabine	-	-	+	**+(NMDA)**	
Levetiracetam					**Блокер на SV протеин**

Pregabalin		+	+		
Lacosamide	+				

GABA= гама аминомаслена киселина

AMPA=aminomethylisoxazole propionate

NMDA=N-methyl-D-aspartat

Препоръчват се някои удачни комбинации при резистентни припадъци (Табл.11.7..).

Според регистрираните индикации за допълваща терапия са следните нови АЕМ:

- при **генерализирани** и **фокални пристъпи:** *LTG, LEV, TPM*
- при **фокални и вторично-генерализирани пристъпи:** *GBP* (над 6 г.), *OxCBZ, PGB* (над 18 г.), *LCM* (над 16 г.); *TGB* (над 12 г.)
- при **синдром на Lennox-Gastaut** - *LTG, TPM*
- при **синдром на Dravet (SMEI)** - *LEV, TPM, Stiripentol***

Табл.11.7. Препоръчителни комбинации от АЕМ за медикаментозно-резистентни пристъпи

Комбинации	Подходящи	Причини
PHT или CBZ+		
LTG	-	**Невротоксични стр. реакции**
OXC	-	**Невротоксични стр. реакции**
TPM	-	**Невротоксични стр. реакции**
LEV	+	**Синергизъм**
LTG или OXC+		
Gabapentin	++	**Синергизъм**
Pregabalin	++	**Синергизъм**
LEV	++	**Синергизъм**
TPM	+	**Синергизъм**
VPA +		
PHT	-	
CBZ	-	
LTG	±	**Риск от обриви**
TPM	±	**Невротоксични стр. реакции**
LEV	++	**Синергизъм**
LCM	+	**Синергизъм**

***Към всички АЕМ може да се добави Clonazepam**

<u>Лечението на епилептичен статус</u> се извършва в отделение с възможност за интензивно лечение и дихателна реанимация, където се осъществяват електрофизиологични, невроизобразяващи, биохимични, ликворни изследвания, серумни нива на лекарствени продукти, рентгенография на бял дроб, мониториране и поддържане на жизненоважните функции, включително наркоза при интубация и поддържане на изкуствена белодробна вентилация. Мерки за агресивно антиепилептично лечение и поведение като при ЕС се предприемат, ако припадъците продължават над 10 мин**.**

Доболнично лечение на ЕС:

- Осигуряване на проходимост на дихателните пътища
- Осигуряване на постоянен венозен път
- *Diazepam– венозно* 0,2 mg/kg., при деца 0,3 mg/kg, *ректално* 0,3 mg/kg, при деца до 0,5 mg/kg, *Phenobarbital* 10-20 mg/kg i.m.

Болнично лечение на ЕС:

1. Осигуряване на проходимост на дихателните пътища, поддържане дишането, артериалното налягане и циркулацията, осигуряване на венозен път; мониториране на телесната Т, АН, ЕКГ и дихателната функция.
2. Изследване на серумни електролити, пълна кръвна картина, урея, кръвна захар, АКР и газов състав на кръвта, чернодробни функции, нива на антиконвулсанти, алкохол, токсикологичен скрининг и съответна корекция.
3. Болусно въвеждане на глюкоза **(**40% 60 ml), **Thiamine** 160 mg i.v. (при деца и Vit B_6) при възможна хипогликемия или алкохолна интоксикация
4. **<u>Бензодиазепини</u>**

1. *Diazepam* – венозно - 0,2 mg/kg (за деца - 0,3 mg/kg) или ректално 5-10 mg (за деца 0,5 mg/kg); повтаряне на дозата след 30 мин, за 1 час - до 60 mg, за 24 часа - до 200 mg при готовност за оротрахеална интубация. Купирането на пристъпа е в пропорционална зависимост от скоростта на въвеждане на Diazepam, но при бързото венозно въвеждане съществува риск от депресия на дишането и артериална хипотония, което налага готовност за асистирано дишане.
2. *Clonazepam* 0,05 mg/kg (2 mg) бавно i.v., повтаряне след 30 мин, за 1 час до 3 mg, за 24 часа - до 15-18 mg.

- *VPA* - 15-20 mg/kg болус i.v. (50 mg/мин), подържаща доза 1 mg/kg/час
- *Phenytoin* - натоварване - 20 mg/kg бавно i.v. (50 mg/мин), за 24 часа - до 2000 mg; Предимство - дълготрайно действие.

При ЕС, продължаващ над 60 мин. **-** въвеждане в наркоза (при интубиран болен):

- *Midazolam* натоварваща доза - 0,15-0,20 mg/kg (<0,4 mg/мин), подържаща - 0,1-0,4 mg/kg/час.
- *Thiopental Na* 5-6 mg/kg до 500 mg бавно i.v. за 3-5 мин. и подържане с 1-5 mg/kg/час до поява на ЕЕГ патерн на потиснати залпове.
- *Propofol* натоварваща доза- 1-2 mg/kg, подържаща- 3-10 mg/kg/час.

Табл. 11.8. лекарствени продукти, използвани при status epilepticus, дози и начин на приложение

лекарствен продукт	**Доза**	**Възраст**	**Скорост на приложение**	**Поддържащо лечение**
Diazepam	i.v. 10-20 mg. i.v. 0,2-0,5 mg/kg i.r. 0,3-0,5 mg/kg	възрастни деца деца и новородени	25 mg/min. възможно и i.m.	не се препоръчва
Clonazepam l	i.v. 1-2 mg. i.v. 0,02-0,05 mg/kg i.r. 0,1 mg/kg	възрастни деца деца и новородени	0,3-0,5 mg/min < 2 mg/min възможно и i.m.	не се препоръчва
Phenytoin	i.v. 15 mg/kg i.v. 30 mg/kg-max i.v. 10-15 mg/kg i.v. 8-12 mg/kg	възрастни деца новородени	1 mg/kg/min. < 50 mg/min. 0,5-1,0 mg/kg/min.	след 6-12 h 7-10 mg/kg възр. 3-5 mg/kg новор.
Phenobarbital	i.m. 10 mg/kg-max i.m. 15-20 mg/kg i.m. 2 mg/kg-max	възрастни деца новородени	< 100 mg/min. i.v. само в интензивно отдел.	5 mg/kg възр. и деца интервал>20 min при рецидив
Valproic acid	i.v. 15 mg/kg	възрастни	3-5 мин.след това перфузия 1 mg/kg/h	постепенно заместване с таблетки
Thiopental	i.v 3-5 mg/kg	възрастни	болус+перфузия 100 mg	перфузия след болуса

			(0,2mg)/kg/min	1-5 mg/kg/h възр. 1-3 mg/kg/h деца

***Лечение на усложненията на ЕС*:** На рабдомиозита - поддържане нормална диуреза с водно-солеви разтвори за предпазване от бъбречна недостатъчност. На хипертермията**.** На мозъчния оток – съчетание на хипервентилация с Mannitol, кортикостероиди. На съпътстващи инфекции - антибиотична терапия. Поддържане на сърдечно-съдовата функция – при хипотония – Dopamine i.v.

Неврохирургично лечение - при терапевтично-резистентни епилепсии и някои епилептични енцефалопатии в детска възраст**.** Цел на оперативното лечение е отстраняване на епилептогенната зона, генерираща пристъпите, или предотвратяване разпространението на епилептичните разряди, а в редки случаи при множествени фокуси - локализиране до единствен фокус.

12. Детска церебрална парализа

Терминът *"Детска церебрална парализа (ДЦП)"* обединява група непрогресиращи, остатъчни синдроми с двигателни прояви (парези, нарушения на мускулния тонус, координацията, промени в позата и неволеви движения), често съчетавани с умствен дефицит, говорни увреждания, увреждания на сетивността, познавателните способности, комуникацията, перцепцията и/или поведението и/или симптоматична епилепсия поради неразвитие или увреждане на мозъка в пренаталния, перинаталния и постнаталния период.

Честота. Честота на ЦП е 2,11 на 1000 новородени деца (62,70), в Европа е 2,0 - 2,5 на 1000 новородени деца. Наблюдава се много по-често при следните групи новородени с:

- **Недоносеност.** При раждане преди 33 гестационна седмица (г.с.) ЦП е 30 пъти по-често (53), като 24,8‰ са с ЦП (West Australian Cerebral Palsy Register 1986-1992), а 111,80 на 1000 живородени преди 28 г.с. са с ЦП (68).
- **Незрялост**. От родените с тегло < 1500 g – 60-80‰ са ЦП.
- **Асфиксия**: При ниски стойности на Апгар, неонатални синдроми и неонатални гърчове: ЦП се установява при 1,3 – 545,5‰ .

- **Мозъчен кръвоизлив и/или перивентрикулна левкомалация**. От родените с мозъчен кръвоизлив 50-100‰ – 48% са с ЦП; 80-100% от децата с **перивентрикулна левкомалация** (PVL) са с ЦП.
- **Многоплодна бременност**. ЦП е 2,44 – 7,23 пъти по-честа при близнаци и 47.4 – 52.6 пъти по-честа при тризнаци.

Етиология. Основните причини за ЦП се групират според времето на изява. **Пренаталните фактори** са генетични, физически, химически и инфекциозни, които обуславят различни мозъчни малформации или вродени енцефалити (cytomegalovirus, herpes simplex virus, rubella, toxoplasma). Те причиняват от около 30% до около 80% от ЦП. Генетични фактори причиняват: 1. Някои *мозъчни малформации* (*лисенцефалия* с генни дефекти в LIS1 гена в 17p13.3, DXC гена в Xq22.3-q23, ARX гена в Xp22.3-p21.1, RELN гена в 7q22, TUBA1A гена в 12q13, YWHAE гена в 17p13; *полимикрогирия* при генни дефекти в SRPX2 в Xq21.33-q23, RAB3GAP1 в 2q21.3, EOMES в 3p21.3-p21.2, TUBB2B в 6p25, KIAA1279 в 10q22.1, PAX6 в 11p13, COL18A1 в COL18A1 и множествени гени в 22q11.2) и др.; 2. Предразположение към *тромбофилии*; 3. Някои много редки *ензимни дефицити* като глутамат- декарбоксилазен дефицит при хомозиготни мутации в гена, кодиращ глутамат-декарбоксилаза 1 (GAD1) в 2-ра хромозома (2q31) и причиняващ автозомно-рецесивна спастична церебрална парализа 1 (603513, Cerebral palsy, Spastic quadriplegic,1; CPSQ1); При CPSQ2 (OMIM612900), е описана делеция в ANKRD 15 гена (KANK1; 607704) в 9q24.3 , пируват дехидрогеназен дефицит,описан при деца (роми) с конгенитална лактатна ацидоза – хомозиготи по R446* мутация в PDHX ген с лактатна ацидоза в първите дни след раждането, забавено психомоторно развитие и/или епилептични пристъпи, изоставащо физическо развитие, спастична квадрипареза, ДЦП-подобна клиника, фамилност.

Перинаталните фактори са родовата асфиксия, хипоксично - исхемичната енцефалопатия (ХИЕ), мозъчните кръвоизливи и травми, които обуславят между 30% и 60% от ЦП Значително по - раними са недоносените новородени, особено тези с тегло под 1500 г. - около 40% от тях развиват ЦП. **Постнатални фактори** – енцефалити, менингити, дихателна недостатъчност, дехидратация, черепно-мозъчни травми, Rh-несъвместимост и тежка билирубинемия в неонаталния период обуславят около 10% от случаите на ЦП.

Минимална възраст за поставяне на диагнозата ЦП в България е 18-тия месец, но при верифицирани с КТ/МРТ лезии и налична клиника, диагнозата може да се постави и по-рано.

5. Класификация на ЦП

Класифицирането на различните типове церебрална парализа се базира на клиничното описание на типа, топографията и тежестта на моторните увреждания.

По клинична картина:

- Спастична
- Дизкинетична (атетоидна)
- Атаксична / хипотонична
- Смесени

По топография:

1. *Квадриплегия*– квадрипаретичният синдром засяга четирите крайника, като ръцете са еднакво или повече увредени от краката. Синоними са тетраплегията и двойна хемиплегия.
2. *Диплегия* – краката са по-тежко увредени от ръцете.
3. *Хемиплегия* (хемипареза) – левостранна със засягане на лявата страна на тялото обикновенно с по-увреден горен крайник; десностранна – която е по-честа от левостранната.

Понякога се наблюдават и по-малка симетричност в разпределението, което позволява появата на термини, като *моноплегия и триплегия*.

Общи белези при всички форми на ЦП:

1. Двигателно изоставане поради забавяне или абнормно развитие на позиционно-балансните механизми, които са вътрешна част от моторните умения и тяхното усвояване.
2. Персистиране на примитивни рефлекси и механизми, блокиращи или деформиращи позиционно-балансните механизми на новороденото
3. Увредена моторна координация, сръчност и обратна връзка
4. Слабост на трупната мускулатура комбинирана с тонусови отклонения (хипертония, хипотония, дистония) и слабост и в крайниците.
5. Неадекватни позиции и свързване с тях положения
6. Изразена рефлексна възбудимост
7. Мускулна биомеханична трансформация – промяна във виско-еластичните свойства
8. Костни и ставни деформации при израстването на детето

Клинична картина. При ДЦП се установяват двигателни(централна квадри-, хемипареза, долна парапареза, монопареза и екстрапирамиден синдром), и/или координационни синдроми. Те се комбинират с речеви и говорни нарушения (псевдобулбарен синдром, дизартрия, афазия при от 25% до 65%), епилептичен синдром (при 15-60%), интелектуален дефицит (при 50 %), зрителни и очедвигателни увреждания (амблиопия, страбизъм, катаракта, хориоретинит, атрофия на зрителните нерви при 10-

28%), слухови (при 12 %)и сетивни и тазово - резервоарни нарушения (ретенция на урина и изпражнения), поведенчески отклонения-25%

Диференциална диагноза.

ЦП е резултат от <u>непрогресираща, стационирана увреда главния мозък</u> в резултат от <u>неразвитие (малформации) или увреждане на главния мозък</u> в пре-перинаталния или ранния постнатален период на детето **и се разграничава от:**

- *Наследствени метаболитни енцефалопатии* (фенилкетонурия, хистидинемия), инфантилните форми на *невролипидози* (ганглиозидози, цероид - липофусцинози и сиалидози) *и левкодистрофии* (метахроматична, тип Krabbe, тип Alexander, тип Canavan и тип Pelizaeus - Merzbacher). При тях *прогресиращо* се развиват квадрипаретичен, церебеларен синдром, интелектуален регрес, амавроза и епилептични припадъци и се установява специфичен метаболитен дефект или ензимен дефицит, а в КТ и МРТ-прогресираща мозъчна атрофия или демиелинизация.
- *Невро - мускулни заболявания*, протичащи с мускулна хипотония, забавено моторно развитие: *спинална мускулна атрофия I-II тип (Werdnig - Hoffman); вродени миопатии; конгенитална мускулна дистрофия; наследствена сетивно-моторна невропатия - тип III (Dejerine - Sottas*). В тези случаи се установяват се характерни ЕМГ промени и генетични дефекти.
- *Синдром на Louis - Barr (атаксия телангиектазия) и наследствени атаксии*. Заболяванията протичат с прогресиращ церебеларен синдром.
- *Синдром на Rett* – при нормално развити деца започват невропсихологичен регрес, изявяват се аутизъм, стереотипни движения на ръцете, епилептични припадъци.
- *Енцефалопатии при HIV* (стационирани и прогресиращи). Установяват се серологични данни за *HIV* инфекция и прогресираща енцефалопатия при нероизобразяващите изследвания.

<u>Лечение:</u>

<u>Лекарствена терапия</u>

- *Лечение на **спастицитета***.

- *Baclofen* (0,4 до 2 mg/kg) с ниска начална доза в 3 - 4 приема и повишаване през 3 дни съобразно ефекта. При деца на 1 - 2 г. дозата е 10 - 20 mg/дневно, на 2-6 г.- 20 - 30 mg/дневно, 6 - 10 г.- 30 - 60 mg/дневно.
- *Tolperisone* - от 50 mg до 300-450 mg според клиничния ефект.

- *Botulinum Toxin A* чрез локални апликации в спастичния мускул се редуцира рязко спастицитета за 4 до 8 месеца.
- *Tizanidine*- прилага се над 18 г. възраст с начало 2 mg, увеличаване до 12 и 24 mg (максимално до 36 мг), под 18 г. опитът е органичен.
- *Biperiden* - 0,5 - 1 mg/дневно за деца от 1 до 3 г., от 1 до 3 mg/дневно при деца от 3 до 15 г.

➢ ***Ноотропно лечение.***

- *Piracetam* (Nootropil) - 30-50 mg/kg
- *Cerebrolysin* 1.0 ml - 1-2 amp. / дневно 15-20 дни, през ден 2-3 седмици

➢ ***Антиепилептично лечение*** се прилага при епилептичен синдром според вида на епилептичните припадъци / valproate (VPA), carbamazepine (CBZ), oxcarbazepine (OXC), lamotrigine (LTG), topiramate (TPM), levetiracetam (LEV), gabapentin (GBP), tiagabine (TGB), clonazepam (CLZ), ethosuximide (ESM), lacosamide (LCM), vigabatrin (VGB), stiripentol*, Rufinamid*, ACTH, кортикостероиди (Табл.12.1.)

Табл.12.1. Антиепилептични лекарствени продукти за лечение на епилептичните пристъпи

Вид епилептични пристъпи, епилепсии (синдроми)	**I избор** ***Монотерапия***	**Други лекарствени продукти**
Първично-генерализирани (идиопатични/ генетични) епилепсии		
тонично-клонични припадъци	CBZ,PHT,VPA	CZP, LTG, LEV, OxCBZ, PB, TGB, TPM
атонични пристъпи	VPA	LTG, CZP
абсанси	VPA	CZP, ESM, LTG, TPM
миоклонични пристъпи	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM Кортикостероиди
ювенилна миоклонична епилепсия	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM
Фокални еплепсии		

фокални и вторично – генерализирани пристъпи	CBZ, VPA	CZP, GBP, LCM, LTG, LEV, OxCBZ, PB, PHT, PGB, TGB, TPM
идиопатични фокални (бенигнена роландова и др.)	CBZ, VPA	CZP, GBP, LTG, LEV
Епилептични енцефалопатии		
Синдром на West	ACTH, VPA	CZP, LTG, TPM,
Синдром на Lennox-Gastaut	**LTG, TPM, VPA**	CBZ, CZP, PB, PHT, Rufinamide*
Синдром на Dravet (SMEI)	**VPA,TPM**	LEV, Stiripentol*
Епилептична енцефалопатия с CSWS или Електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES)	**VPA, ESM**	LEV, бензодиазепини, кортикостероиди

- АЕМ, разрешени за монотерапия и допълваща терапия: *CBZ, CZP, ESM, GBP* (над 12 г. моно-, над 3 г. политерапия), *LTG* (над 2 г.), *LEV* **(**над 16 г.- монотерапия, над 1 месец-политерапия**),** *LCM (над 4 г.), OxCBZ, PHT, PB, TPM* (над 2 г.), *VPA*

- АЕМ разрешени само за допълваща терапия: *PGB* (над 18 г.); *TGB* (над 12 г.)**;** BRV (над 16 г.)

- Класически АЕМ: *CBZ* - carbamazepine**;** *CZP*-clonazepam**;** *ESM* **–** ethosuximide**,** *PHT*-phenytoin**;** *PB*-phenobarbital**;** *VPA*-valproate

- Нови АЕМ: *GBP*-gabapentin**;** ***LTG*** - lamotrigine**;** *LCM* – lacozamide; *LEV*-levetiracetam; *OxCBZ* - oxcarbazepine; *PGB* – pregabalin**;** *TGB*-tiagabine**;** *TPM* **–** topiramate; *Rufinamid**- за синдром на Lennox-Gastaut; *Stiripentol**- за синдром на Dravet, *BRV* - brivaracetam

---

***** *Rufinamide* за лечение на синдром на Lennox-Gastaut по. Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ и чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти

* *Stiripentol* за лечение на синдром на Dravet. по. Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти

Физикална терапия и рехабилитация

Кинезитерапия – стимулира координацията на движенията, потиска примитивните механизми и модели на движения, активира механизмите на вертикализация, засилва определени мускули и мускулни групи, стимулира равновесните механизми и ориентацията в схемата на тялото и пространството, засилва трофиката и ускорява кръвотока на мускула, стимули рецепторния апарат в мускулите, ПНС и ЦНС, поддържа еластичността на мускулите и разтегливостта на сухожилните връзки и капсули, стимулира сензорната интеграция,

- Нискочестотно импулсно магнитно поле – подобрява отлагането на кислород в тъканите, стимулира оксидативните процеси, хепариноподобно действие, противооточно действие, стимулира аксонната реинервация.
- Електростимулации –засилване на определени мускули, поддържане на сензорната интеграция и еластичността на мускулите
- Термотерапия – миорелаксиращ и трофичен ефект
- Хидротерапия - миорелаксиращ и трофичен ефект, както и стимулиране на сензорната интеграция
- Механотерапия – засилване определени мускули и мускулни групи, както и координацията на определени движения и елементи от двигателния акт. посредством определени уреди
- Ерготерапия - интервенцията за деца с ЦП е насочена към проблемите отежедневието, с които се е сблъскало детето или юношата. Лечението започва с конкретен и разумен въпрос от детето или от пряко полагащите грижи за него.

Необходима е добра оценка, за да разберете какви възможности има за постигане определено качество на живот, максимално участие в ежедневието, без или с минимална патология.Така че, няма определенпротокол за работа придете с ЦП. Индивидуално насочената помощ е най- добрия начин за постигане на ефективност .

- Позиционно лечение – стимулиране на сензорната интеграция, стимулиране контрола на главата, трупа и крайниците, подобряване ориентацията в пространството, стимулиране на антигравитационните механизми
- Вестибуларно стимулиране - стимулиране баланса от различни опорни равнини и точки, стимулиране взаимодействието на вентрални и дорзални мускулни групи и вериги; активиране и стабилизиране на ориентацията в пространството

- Рехабилитация на ръка - активни, пасивни и подпомогнати движения насочени конкретно за засегнатия горен крайник - раменна, лакътна, гривнена и фалангеални стави, мото-сензорно стимулиране, блокиращо-стимулационна терапия (Constrained - Induce Movement Therapy - CIMT).
- Електромиографски- фийдбек (Mio-feedback) със/без електростимулации - стимулиране и контролиране на мускулната сила и издържливост на отслабените мускули при децата с ЦП, антагонисти на спастичните чрез мускулна електрическа обратна връзка под формата на игра мотивираща участието на детето, подобряване на активния и пасивен обем на движение в засегнатите стави (13,14); насложена електростимулация върху максимална мускулна контракция за супрамаксимално активиране на отслабения мускул; контролиране и регулиране напрегнатостта на спастичния мускул.
- Ударно-вълнова терапия (Radial Shock Wave Therapy - RSWT) - намаляване повишения мускулен тонус на спастични мускули при функционални контрактури.
- Роботизирана рехабилитация - обучение в ходене - "Робот-асистираното ходене по бягаща пътека" (RATT) е нова, голяма и перспективна възможност във физикалната и рехабилитационна медицина. Тя дава различна, по-голяма и по-качествена възможност на децата и юношите с ЦП за правилно изграждане и усвояване на локомоторната координация при ходене и овладяване на центъра на тежестта. Прилагането на видео игри по време на и като част от роботизираната терапия, покачва мотивацията на децата, което изглежда активира допълнително пластичността на нервната система. Участието на субективният фактор при обучението в ходене – терапевтът, е сведено до минимум, чрез автоматизирано и високо репродуктивно моторно обучение, компютъризиране и обективно контролиране на терапевтичната сесия, адаптирана към прогреса на детето. Пациентът е фиксиран в устройството-робот, което го учи да движи краката си, многократно по нормалния физиологичен модел. Прилагането на RATTдава възможност за много по-продължително и често стимулиране на ходенето по един стандартен и постоянен модел, като по този начин се избягва субективния фактор свързан с персоналната отговорност, физическата и психологична издръжливост и познания на терапевта в сферата на прохождането и вървенето.

10.1. Хипербарна оксигенация - Реактивира "бездейните" (idling) неврони; повишава пластичността на ЦНС; подобрява разпространението на кислорода, чрез покачване кислородна наличност в тъканта; стимулира фагоцитозата; възстановява интегритета на кръвно-мозъчната бариера и клетъчните мембрани; увеличава клетъчното дишане и намалява клетъчните странични продукти - цитокините; стимулира неоваскуларизацията.

Стимулира двигателната активност и отключването на нови двигателни умения, редуцира променливо мускулния тонус, активира активния и пасивния говор на детето с ЦП.

10.2. Рекреация – чрез адаптирани спортни и/или двигателни занимания и дейности с техните педагогически и психологични аспекти (“фит & фън”) се стимулира двигателното развитие и емоционалното равновесие на детето и се улеснява социалната му адаптация – танци, плуване, терапевтична езда, баскетбол и други**.**

****** *Подробностите по показания, противопоказания и методология на физикалната терапия и рехабилитация, ще бъдат публикувани в научното списание “Физикална Медицина, Рехабилитация и Здраве.”*

10.3. **Лечение с ортези и сплинтове (шини) -** Изборът на най-адекватната ортеза за всяко дете се основава на точната диагноза по SCPE и определената степен по GMFCS. Дизайнът на ортезите и целите, с които те се назначават, са специфични при нестоящи, стоящи и ходещи деца. Използването на ортези може да има за цел: 1. Предпазване от вторични деформации; 2. Осигуряване на стабилна опорна повърхност; 3. Улесняване усвояването на умения; 4. Подобряване ефективността на походката (6).

10.4.Оперативно лечение

- ***Неврохирургично лечение*.**
  - При прогресираща вътрешна хидроцефалия и при кисти протичащи с повишено вътречерепно налягане - поставяне на шънтове
  - При терапевтично-резистентни чести фокални епилептични пристъпи след прецизна прехирургична оценка - локална резекция на лезията;
  - При силен неповлияващ се спастицитет - задна дорзална ризотомия; имплантация на баклофенова помпа;
  - При тежка хореоатетоза/тремор - стереотаксични оперативни интервенции в дълбоки мозъчни структури.
- ***Ортопедично-хирургично лечение*.** Цели стабилизиране на позата на крайниците и тялото, осигуряване пасивен обем на движение както и на адекватни опорни точки и равни при изразени контрактури или деформации, посредством мекотъканни и костни операции.

13. Главоболие

Главоболието се подразделя на две големи групи – първично и вторично. Първичното главоболие не се предизвиква от друго заболяване, докато вторичното е симптом на структурно или метаболитно увреждане. (Фиг.13.1)

Класификация на главоболието - IHS (международно дружество по главоболие), 2004

I. Първично главоболие

1. Мигрена

1.1.Мигрена без аура

1.2.Мигрена с аура

- Типична аура с мигренно главоболие
- Типична аура с немигренно главоболие
- Типична аура без главоболие (ацефалгична)
- Фамилна хемиплегична мигрена
- Спорадична хемиплегична мигрена
- Базиларен тип мигрена

1.3.Периодични симптоми в детската възраст, които предшестват или са свързани с мигрената

- Циклично повръщане
- Абдоминална мигрена
- Доброкачествено пароксизмално вертиго в детската възраст

1.4. Ретинална мигрена

1.5. Усложнения на мигрената (хронична мигрена, мигренозен статус, персистираща аура без инфаркт, мигренозно-предизвикани припадъци)

1.6. Вероятна мигрена: вероятна мигрена без аура, вероятна мигрена с аура, вероятна хронична мигрена

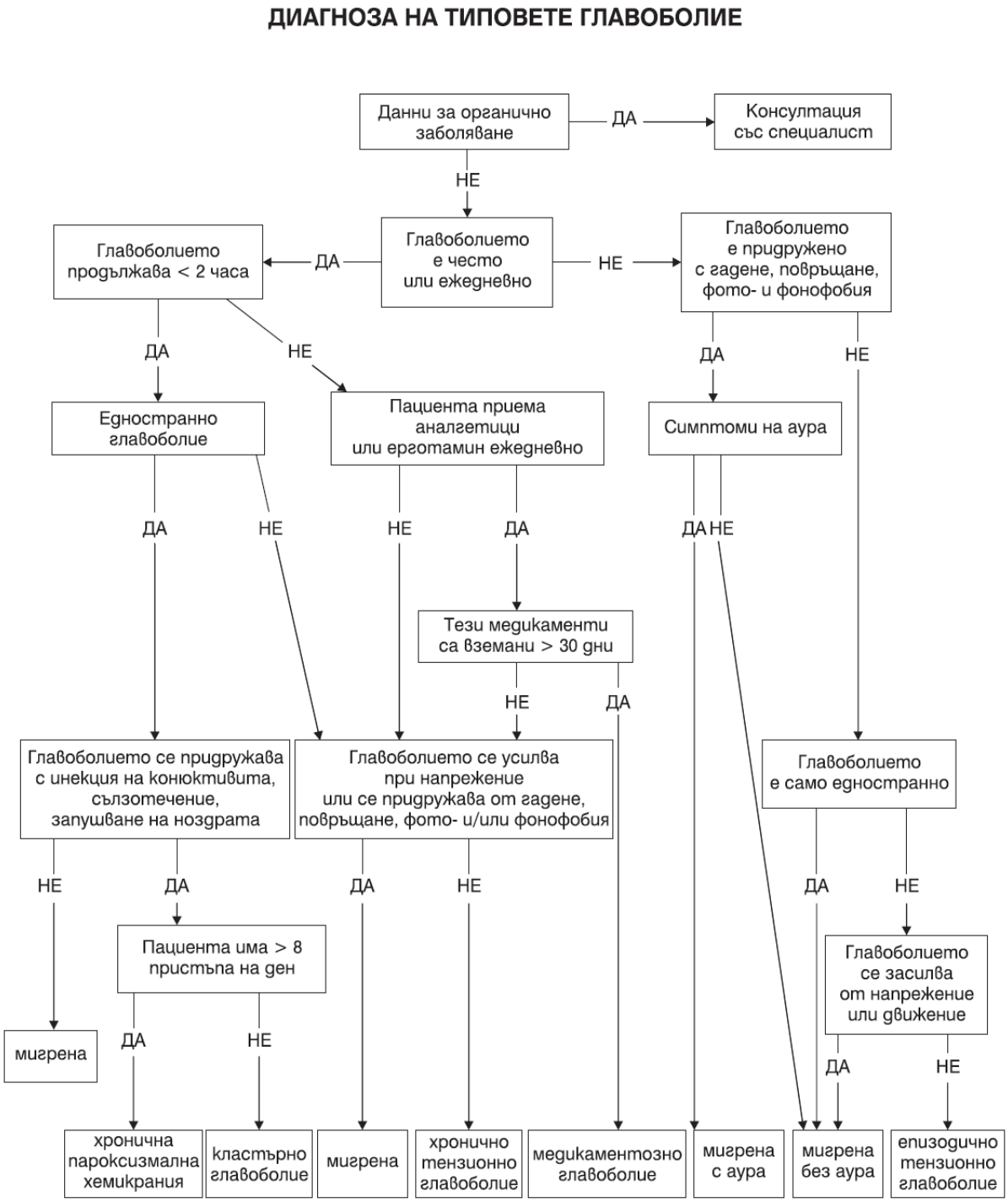
2. Тензионен тип главоболие

- Често и рядко епизодично (остро) със или без напрежение на перикраниалната мускулатура
- Хронично със или без напрежение на перикраниалната мускулатура
- Вероятно тензионен тип главоболие- епизодично често или рядко, хронично кластърово главоболие и други тригеминални автономни главоболия- липсва при децата други първични главоболия
- Първично пронизващо

- При кашлица, при напрежение, при удар, при заспиване

II. Вторични главоболия

- При травма на главата и шията- остро и хронично при лека, средна или тежка увреда на главата; при травматичен интрацеребрален, субдурален, субарахноиден, епидурален хематом
- Главоболие при съдови заболявания на мозъчните и шийни артерии- остро исхемично при мозъчни инфаркти, транзиторни исхемични атаки (тиа), при мозъчни кръвоизливи, неруптурирали аневризми, avm, дурални артерио-венозни фистули, кавернозни ангиоми, първични или вторични артериити, лептоменингеални хемангиоматози (с-м на Sturge-Weber), MELAS, мозъчни венозни тромбози, при ангиография, ангиопластика
- Главоболие при несъдови интракраниални заболявания- високо или ниско интракраниално налягане, при неинфекциозни възпаления, тумори и туморни инфилтрации, при епилепсия (при припадъци, постиктално, hemicrania epileptica); при с-м на Arnold-Chiari
- главоболие, причинено от определени вещества или спирането им: NO, CO, фосфодиестеразни инхибитори, алкохол, кокаин, канабис, хистамин, калцитонин ген-свързани пептиди, лекарства (ерготаминова свръхупотреба, триптани, аналгетична свръхупотреба, опиатна свръхупотреба)
- Главоболие при инфекции- вирусни и бактериални: менингити, енцефалити, абсцеси, емпием, системни инфекции (вирусни, бактериални) при hiv; хронично постинфекциозно
- Главоболие при нарушения на хомеостазата- хипоксия и/или хипогликемия, уремия и диализно главоболие, при артериална хипертензия, ацидоза, (melas)
- Главоболие или лицева болка при увреждания на черепа, шията, очи, уши, нос, синуси, зъби, устна кухина и други лицевиили черепни структури
- Главоболие при психиатрични заболявания



Фиг.13.1. Диагноза на различните видове главоболие

13.1. Първични главоболия

Групата на първичните главоболия включва основно мигрената, тензионният-тип главоболие и тригеминалните автономни цефалгии (кластърно главоболие, пароксизмална хемикрания и SUNCT).

13.1.1. Мигрена

Мигрената е хронично пароксизмално заболяване, протичащо с епизодични пристъпи.

Тя е второто по честота първично главоболие, което се среща при 6% от мъжете, 18% от жените и 4% от децата. При повечето (до 90%) пациенти е налице наследственост.

Класификацията подразделя заболяването основно на мигрена без аура (обикновена мигрена), срещаща се при 75% от страдащите и мигрена с аура (класическа мигрена) – при 25% от тях. При 33% от болните се срещат и двата типа пристъпи. Останалите видове са периодичните синдроми в детска възраст, чести предвестници на мигрената (абдоминална мигрена, синдром на цикличното повръщане, бенигнено пароксизмално вертиго), усложнената и хроничната мигрена. Мигрената включва и различни варианти. Вариантите на мигрената без аура са менструалната и менструационно свързаната мигрена. Ретиналната мигрена е много рядка форма. Вариантите на мигрената с аура са типична аура с мигренно главоболие, с немигренно главоболие и без главоболие, както и хемиплегичната и базиларна мигрена.

Етиологията е мултифакторна и за да се прояви заболяването е необходимо комбинирането на генетични, с ендогенни фактори на организма (биохимични промени) и неблагоприятни екзогенни фактори от околната среда, които повлияват прага за получаване на пристъпи.

Патофизиологията е свързана с епизодична дисфункция на тригеминалната и стволовите системи, модулиращи болковата аферентация. Според съвременната невроваскуларна теория невронната дисфункция с последващи вторични съдови промени стоят в основата на патофизиологията. Установява се невронна хипервъзбудимост свързана с мултифакторни абнормности на калциевите канали. Засягат се пресинаптичното освобождаване на невротрансмитери, глутаматния и магнезиев метаболизъм. Вследствие на невронната дисфункция се генерира вълна от корова разпространяваща се депресия. Тя представлява краткотрайна невронна активация, последвана от потискане. Възниква в окципиталната кора и се разпространява към фронталната със скорост 2 до 3 mm/min, като предизвиква вълна от намаляване на мозъчния кръвен ток с 20 – 30% за 2 до 6 часа, разпространяваща се в същата посока. Предизвиква увеличение на екстрацелуларния K^+, H^+ и глутамат и на интрацелуларния Ca^{++} и Na^+. Коровата депресия предизвиква неврогенно възпаление, сензитизация на тригеминалните окончания към болка, активира тригеминалните нервни окончания и каудалното тригеминално ядро, което е генератор на мигренните пристъпи. От друга страна активирането на тригеминалният нерв предизвиква

неврогенно и менингеално възпаление, поради отделяне на субстанция Р, калцитонин генно-свързан пептид и неврокинин А. Основната причина за болката е активирането на тригеминоваскуларната система. Серотонинът също участва в патогенезата на мигрената. Активирането на потискащите серотонинови рецептори ($5\text{-HT}_{1B/1D}$) локализирани в тригеминалните нервни окончания потиска освобождаването на серотонин, норадреналин, ацетилхолин и субстанция Р и блокира неврогенното възпаление. Антимигренните лекарствени продукти, които са серотонинови агонисти (dihydroergotamine, триптани) осъществяват действието си чрез тези рецептори. Аурата възниква по време на коровата разпространяваща се депресия поради активиране на мозъчната кора. Продромите се предизвикват от нарушения в хипоталамичната и лимбичната система.

Клинично протичане. Началото на заболяването е преди 20 годишна възраст, по-рядко в детската или след 40 годишна възраст. Мигрената се характеризира с пристъпи от главоболие, често придружени от фото и фонофобия, гадене и повръщане. Броят на месечните пристъпи е различен и зависи от наличието на провокиращи фактори. Мигренните пристъпи протичат в четири фази. Наличието на всички фази при един и същ пациент не са задължителни.

Продромите предшестват мигренният пристъп при 30% от пациентите. Настъпват часове или дни преди главоболието и включват еуфория, депресия или сомнолентност, повишен или понижен апетит, олигурия и други.

Аурата възниква постепенно за около 5 до 20 минути и типично продължава не повече от 60 (средно 30) минути. Може да бъде последвана непосредствено от главоболието или между двете да има кратък светъл период. Най-честа е зрителната аура с елементарни зрителни нарушения, като сцинтилиращи скотоми и фотопсии. Изкривявания на образите (метаморфопсии, микропсии, макропсии) и зрителни халюцинации са по-типични за детската възраст. На второ място по честота е сетивната аура с парестезии. Те започват в китката, обхващат ръката, лицето, устните и езика. Могат да обхванат и другата страна на тялото. По-редки са двигателните симптоми на аурата. При фамилната хемиплегична мигрена аурата протича с хемипареза, която може да персистира и повече от 60 минути. При базиларната мигрена симптомите на аурата са от страна на мозъчния ствол или двата окципитални дяла.

Пристъпът от главоболие започва постепенно, засилва се, продължава от 4 до 72 часа (при децата от 1 до 48 часа), след което главоболието постепенно преминава. Най-често то е силно, пулсиращо и едностранно. При 30% от болните може да бъде двустранно или да започне като едностранно и впоследствие да обхване и другата половина на

главата. При различните пристъпи или по време на един и същ пристъп главоболието може да сменя страната си. Най-често започва от орбиталната или слепоочна и по-рядко от тилната област. Често възниква сутрин след събуждане или през деня и рядко по време на сън. Повишената сетивна възбудимост (засилване на главоболието при физическа активност, светлина и шум), нарушената концентрация и настроение карат пациентите да се усамотяват в тиха и тъмна стая. Придружаващите симптоми – гадене (най-често) с или без повръщане, фото и фонофобия, са изразени с различна интензивност. По-рядко се появяват осмофобия, запушване на носа, диария, полиурия, пребледняване, изпотяване, стегнатост на врата и изпъкване на слепоочните кръвоносни съдове едностранно. Честотата на мигренните пристъпи е много индивидуална – от няколко пристъпа през целия живот до няколко седмично. Средният месечен брой на пристъпите варира от един до три.

При *ретиналната мигрена* към главоболието се добавят монокуларни скотоми или слепота, които изчезват в края на мигренния пристъп.

При *базиларната мигрена* към главоболието се добавят стволови симптоми: атаксия, вертиго, шум в ушите, нистагъм, дизартрия, двойно виждане, двустранни парестезии и степенно нарушение на съзнанието (сомнолентност).

Хемиплегичната мигрена се проявява в две форми – спорадична и фамилна (автозомно-доминантна), които започват в детската възраст. При 20% от пациентите заболяването е свързано с ATP1A2 гена, кодиращ калиево-натриевата помпа. При 30% от пациентите се установява мутация на SCN1A гена, кодиращ волтажно зависимите натриеви канали. При 50% от пациентите са установени мутации в CACNA1A гена кодиращ P/Q тип волтажно зависимите невронни калциеви канали. Появяват се типични малкомозъчни симптоми, като нистагъм и атаксия. Протича с нарушение на съзнанието при 23% от пациентите, което варира от конфузия до кома. Хемиплегията се проявява по време на аурата и продължава до 1 час или продължава и по време на главоболието и тогава персистира от дни до седмици.

Постдромите настъпват след мигренният пристъп и включват обща слабост, раздразнителност, апатия, нарушения на вниманието, анорексия или булимия.

Тригерни фактори са тези външни фактори, които самостоятелно или в комбинация, предизвикват мигренен пристъп при пациентите в рамките на 48 часа от възникването им. Предизвикват главоболие само при предразположени хора и не са задължително необходими за неговото възникване. Главоболието се провокира от физическо натоварване, психичен стрес, менструален цикъл, някои храни и напитки,

антиконцептивни лекарствени продукти, гладуване, недоспиване, продължителен сън и други. При 15% от жените мигренните пристъпи се появяват само около менструалния цикъл (менструална мигрена). Главоболието намалява по време на бременността (60% от пациентите) и менопаузата. Пациентите с мигрена боледуват 4-5 пъти по-често от депресия.

Мигренен статус е налице, ако мигренното главоболие продължава повече от 72 часа. Придружава се от продължително повръщане и дехидратация.

Диагнозата не може да се постави чрез специфични диагностични тестове или методики за изследване. Полезен е тестът с прилагане на една таблетка нитроглицерин, при което възниква двуфазно главоболие. Непосредствено след прилагането му при всички здрави и при пациенти с мигрена възниква главоболие, което няма характеристика на мигренното. Средно след 5 часа при 75% от пациентите настъпва типичен мигренен пристъп (без аура), със същата латерализация и придружаващи симптоми, както обичайния.

Изчерпателно снемане на анамнезата и строгото спазване на клиничните критерии на IHS (Международно дружество по главоболие) може да постави диагнозата.

Критерии за мигрена *на IHS (Международно дружество по главоболие), 2004.*

Диагнозата *мигрена без аура* се поставя при повторяемост поне на 5 сравнително еднотипни пристъпа, отговарящи на диагностичните критерии:

Те трябва да продължават от 4 до 72 часа (при деца 1-48 часа), ако не е приложено лечение.

Главоболието трябва да отговаря на поне 2 от следните критерии: едностранна локализация, пулсиращ характер, умерено или силно по интензивност, усилващо се при обичайна физическа активност.

По време на главоболието трябва да е налице поне един от симптомите гадене, повръщане, фотофобия или фонофобия.

Диагнозата *мигрена с аура* изисква наличието на поне 2 пристъпа с аура със следните характеристики:

1. Аурата да се проявява с поне един от симптомите (без мускулна слабост): напълно възвратими зрителни позитивни (трепкащи светлини, петна или линии) и/или негативни (загуба на зрението) симптоми, -напълно възвратими сетивни позитивни (боцкания) и/или негативни (хипестезия) симптоми, -напълно възвратими дисфазични нарушения на речта;

2. Да са налице поне 2 от симптомите: -хомонимни зрителни и/или унилатерални

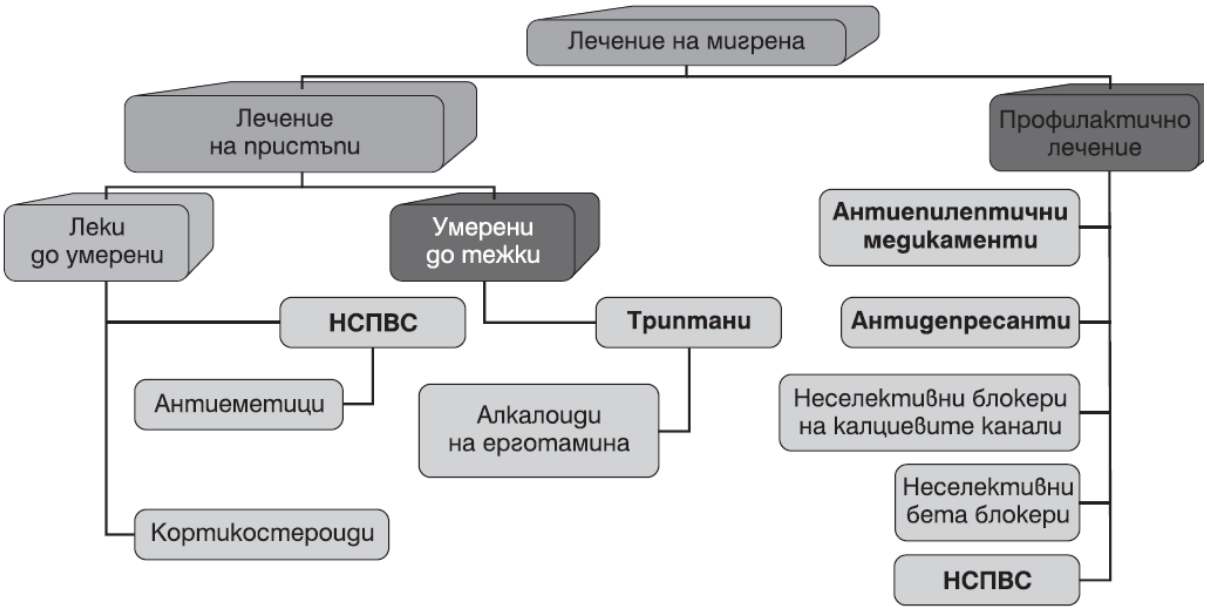
сетивни симптоми, -поне един от симптомите на аурата да се развива постепенно в рамките на 5 или повече минути и/или другите симптоми на аурата да се появяват последователно в рамките на 5 и повече минути, -всеки симптом да продължава между 5 и 60 минути;

3. Главоболието да отговаря на критериите за мигрена без аура, да започва по време на аурата или до 60 минути след нея. Освен това трябва да липсват анамнестични и клинични данни за вторично главоболие.

Диференциалната диагноза включва на първо място изключване на *вторично главоболие* с характеристика подобна на мигрената. Вторичното главоболие може да бъде причинено от тумор, инфекция, метаболитни нарушения, съдови малформации, мозъчносъдова болест, васкулити, CADASIL, MELAS, епилепсия, синуит, глаукома и други. На второ място трябва да се отдиференцира *кластърно и тензионно главоболие*.

Аурата трябва да се отдиференцира от транзиторните исхемични атаки (ТИА), фокални епилептични припадъци и преходни зрителни нарушения. Преходните зрителни нарушения със сцинтилации възникват при различни заболявания (хематологични, отлепяне на ретината, травма, кластърно главоболие и синкоп). Симптомите при епилептичните пристъпи и ТИА се развиват по-бързо. Аура с продължителност секунди или минути е много нетипична и предполага ТИА или епилептични феномени.

Лечението се подразделя на лечение на пристъпа и профилактика.



Фиг.13.2. Лечение на мигренен пристъп

Лечението на пристъпа зависи от неговата тежест, придружаващите симптоми и заболявания. Колкото по-рано се започне лечението, толкова е по-ефективно. Подразделя се на неспецифично и специфично лечение. Лекарственият продукт се избира според тежестта на пристъпа – леките пристъпи се лекуват с неспецифични лекарствени продукти, а тежките – със специфични. (Фиг.13.2)

Неспецифичните лекарствени продукти включват аналгетици (paracetamol 1000 mg), антиеметици (metoclopramide 20 mg) и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), които се използват при слабо до умерено силно главоболие. Най-често се използват diclofenac (50-100 mg), ibuprofen (400-800 mg), ketoprofen (100 mg), naproxen (500-1000 mg) и acidi acetysalicylici (900-1000 mg). Аналгетиците (наркотични и ненаркотични) и различните аналгетични комбинации на aspirin или acetaminophen с coffeine, барбитурати и codeine не се препоръчват за лечение на мигренен пристъп, поради опасност от привикване и злоупотреба. При повръщане се използват антиеметици и парентерални форми на неспецифичните лекарствени продукти.

Специфичните лекарствени продукти са селективните серотонинови агонисти триптани. Ерготамините не се препоръчват за лечение на пристъп поради сериозни странични ефекти.

Триптаните са селективни агонисти на инхибиторните $1_{B,D,F}$ и частично на 1_A серотонинергичните рецептори. Потискат серотониновата трансмисия, блокират неврогенното възпаление и се използват при силно главоболие. При пристъп се прилагат перорално sumatriptan 100 mg, zolmitriptan 5 mg, rizatriptan 10 mg, naratriptan 2,5 mg, eletriptan 80 mg и други триптани (frovatriptan, almotriptan), като дозата може да се повтори еднократно след 2 часа. Не се прилагат при базиларната и хемиплегична мигрена.

Профилактично лечение.

Хигиенно-диетичен режим- да се избягват кофеин, алкохол и храни, за които пациента знае, че влошават главоболието. Пациентът трябва да се пази от физическа и психическа преумора.

Целта на лечението с лекарствени продукти е да се намали честотата, продължителността и силата на пристъпите. Прилага се при повече от 3 пристъпа месечно, при невъзможност за повлияване на пристъпите, при противопоказания или сериозни странични ефекти от лечението на пристъпите, при хемиплегична, базиларна и ретинална мигрена и при предпочитание от страна на пациента.

Използват се:

- Антиконвулсанти (topiramate 100 mg дн.).

- Може да се инжектира ботулинов токсин в перикраниалните мускули.

След избора на определената група лекарствени продукти предимно въз основа на страничните ефекти, се започва с най-ниската доза, която бавно се повишава до получаване на ефект. При липса на ефект от максималната доза се преминава към друга група лекарствени продукти. След като се получи ефект лечението продължава поне 1 година и може да се опита внимателно спиране.

Хемиплегична форма се повлиява от verapamil 120 mg 3 пъти дневно.

Базиларната мигрена се повлиява от flunarizine 10 mg дневно, verapamil и антиепилептични лекарствени продукти.

Ретиналната мигрена е задължително да се профилактира с блокери на калциевите канали или антиконвулсанти. Използват се магнезий (400 mg два пъти дневно) и riboflavin (400 mg дневно).

Прогнозата е вариабилна, мигрената може да еволюира в хронична или да изчезне след менопаузата или след 60 годишна възраст.

13.1.2. Тензионен тип главоболие

С този термин се означава главоболието, на което през изминалите години са били давани най-различни наименования: тензионно, мускулно контрактилно, психомиогенно, психогенно, невротично и главоболие при стрес. Може да се дефинира като повтарящи се епизоди от чувство на стягане или притискане, по-рядко слаба или умерена болка, обикновено двустранно, с продължителност от минути до дни.

Епидемиологията показва, че това е най-честата форма на миофасциална болка и на главоболие. От някоя от неговите форми са боледували 70% от мъжете и 90% от жените. Хроничното главоболие е по-рядко, при 40% от хората, по-често при жените.

Класифицира се като епизодично (средна честота до 15 дни месечно или 180 дни в годината) и хронично (повече от 15 дни месечно или 180 дни в годината). Епизодичното главоболие се подразделя на нечесто, което се проявява по-малко от 12 пъти годишно (до 1 път месечно) и често – 12 до 180 пъти в годината, но по-малко от 15 пъти месечно. Всяко от трите вида главоболие се подразделя на свързано и несвързано с перикраниална чувствителност, определена чрез мануална палпация. Хроничното главоболие еволюира от епизодично след много години, когато започват да преобладават нарушенията в централните механизми на болката.

Етиологията е мултифакторна, като факторите от околната среда преобладават над генетичните. Епизодичното главоболие настъпва остро, под влияние на повишена

ноцицептивна аферентация от мускулите вследствие на тяхното пренапрежение. Може да не е свързано с ясен етиологичен фактор или да бъде предизвикано от психологичен стрес, тревожност, депресия, соматоформено разстройство, мускулно пренапрежение и преумора, работа в нефизиологична поза, оромандибуларна дисфункция или предозиране на лекарствени продукти за лечение на тензионният тип главоболие.

Патофизиологията не е ясна. Епизодичното главоболие настъпва остро, под влияние на повишена ноцицептивна аферентация от мускулите вследствие на тяхното пренапрежение. Хроничното главоболие се дължи на периферна и предимно на централна (мозъчна и гръбначномозъчна) сензитизация, с последваща абнормна модулация на болковата аферентация. Нарушават се механизмите, контролиращи болката чрез моноаминергичните, серотонинергичните и ендорфинните функции в хипоталамуса, мозъчния ствол и гръбначния мозък.

Клинично протичане: Началото на главоболието при 15% от пациентите е преди 10 годишна възраст. При останалите началото може да бъде във всяка възраст, но най-често около 20 годишна възраст. В началото на заболяването главоболието е епизодично и свързано със стрес. По-късно се получава независимо от психологични фактори и се превръща в хронично.

Епизодичното главоболие настъпва постепенно и е леко до умерено силно. На фона на тъпото главоболие се получават внезапни и краткотрайни остри пробождащи болки, едностранно или двустранно. Продължителността на всеки пристъп е много различна (средно 12 часа), за разлика от мигренния. Характерна е локализацията на болката в различни мускули при всеки пристъп, както и нейната различна интензивност. Най-често се засяга окципиталната, следвана от париеталната, темпоралната и фронталната област. Болката, обхващаща фронталната и окципитална област като шапка е най-типична. Понякога болката се разпространява и към раменете. Ремисиите между пристъпите могат да бъдат дълготрайни за разлика от мигренното главоболие. Характерна е липсата на засилване на болката от рутинна физическа активност, за разлика от мигрената. Засилва се при стрес, психично напрежение и работа в неудобна поза.

Хроничното главоболие започва в по-късна възраст (след 30 години) като продължение на епизодичното и не зависи от ежедневните активности. Клиничното протичане не се различава съществено от това на епизодичното главоболие, но пристъпите са по-чести, болката е по-силна и има повече придружаващи симптоми. Болният се събужда с болка или тя се появява постепенно скоро след това и остава през целия ден, независимо от психичното напрежение. Около 10% от болните се събуждат през нощта

(между 1 и 4 часа) от болка. В някои случаи главоболието е най-силно в края на деня във връзка с нарастващия стрес през работния ден. Въпреки че главоболието би трябвало да бъде двустранно, в около 20% от болните то е едностранно. В някои случаи болката може да се предшества от чувство на стягане в раменете и шията.

Анорексията е леко изразена и рядко води до повръщане. По-рядко се намира фотофобия или фонофобия. Болните често се оплакват от трудна концентрация и загуба на интерес към работата или развлеченията, което се дължи на депресия. Могат да се наблюдават и различни психосоматични симптоми (болки в сърдечната област и кръста) и симптоми на тревожност. Често болните имат нарушения на съня – трудно заспиване, кошмарни сънища, събуждане сутрин с чувство за недоспиване. При 25% от пациентите е налице и мигрена.

При главоболието с перикраниална чувствителност мускулите на главата, шията, долната челюст и горната част на гърба при палпация са напрегнати и в тях да се установяват болезнени възелчета.

Диагнозата *често епизодично главоболие* се поставя при появата на поне 10 пристъпа, в продължение на поне 3 месеца. **Пристъпите трябва да бъдат с честота от 1 до 15 месечно (12-180 годишно) и да отговарят на критерии 2, 3 и 4.** Главоболието трябва да продължава от 30 минути до 7 дни и да има поне две от характеристиките: 1. Двустранна локализация 2. Притискащо или стягащо (непулсиращо) главоболие. 3. С лека или умерена интензивност. 4. Не се засилва от рутинна физическа активност, като ходене и изкачване на стълби. Не се придружава от гадене и повръщане (може да има анорексия) и може да бъде налице или само фонофобия или само фотофобия. Главоболието не трябва да се свързва с друго заболяване.

Често епизодично тензионен тип главоболие с перикраниална чувствителност се диагностицира в случаите, когато главоболието отговаря на критериите от 1 до 4 за често епизодично тензионен тип главоболие и чрез мануална палпация се установи повишена перикраниална чувствителност.

Често епизодично тензионен тип главоболие без перикраниална чувствителност се диагностицира когато главоболието отговаря на критериите от 1 до 4 за често епизодично тензионен тип главоболие и чрез мануална палпация не се установи повишена перикраниална чувствителност.

Хронично тензионен тип главоболие се диагностицира при появата на поне 10 пристъпа, в продължение на поне 3 месеца. Пристъпите трябва да бъдат с честота над 15 месечно (над 180 годишно) и да отговарят на следните критерии: 1. Главоболието да бъде

непрекъснато или да продължава с часове. 2. Да отговаря на поне две от характеристиките: - двустранна локализация, - притискащо или стягащо (непулсиращо), - леко или умерено, - не се засилва от рутинна физическа активност, като ходене или изкачване по стълби. 3. Да отговаря на двата критерия: - да бъде налице само един от симптомите фотофобия, фонофобия или леко гадене; - да няма умерено или силно гадене или повръщане. 4. Главоболието да не се свързва с друго заболяване. Когато е налице злоупотреба с лекарствени продукти, пациентът не отговаря на критерии 4 и диагнозата е вероятно хронично тензионен тип главоболие. Окончателната диагноза се поставя след като приемът на лекарствените продукти се преустанови за 2 месеца. Ако след това пациентът продължи да има главоболие в продължение на 15 и повече дни месечно диагнозата се приема за сигурна. В случай че честотата на главоболието стане под 15 месечно, главоболието се приема за вследствие на злоупотреба с лекарствени продукти.

Когато главоболието не е продължение на епизодичното или започне като хронично от самото начало или стане хронично в рамките на 3 дни от своята поява, то се приема за ново ежедневно персистиращо главоболие.

Най-голямо значение за диагностика на главоболието има подробната анамнеза. При прегледа на болния са налице различни белези на повишено мускулно напрежение. Необходимо е да се изследват позата, движенията в шийната област и темпоро-мандибуларната става, с оглед търсене на патология, която може да доведе до рефлексно повишено мускулно напрежение.

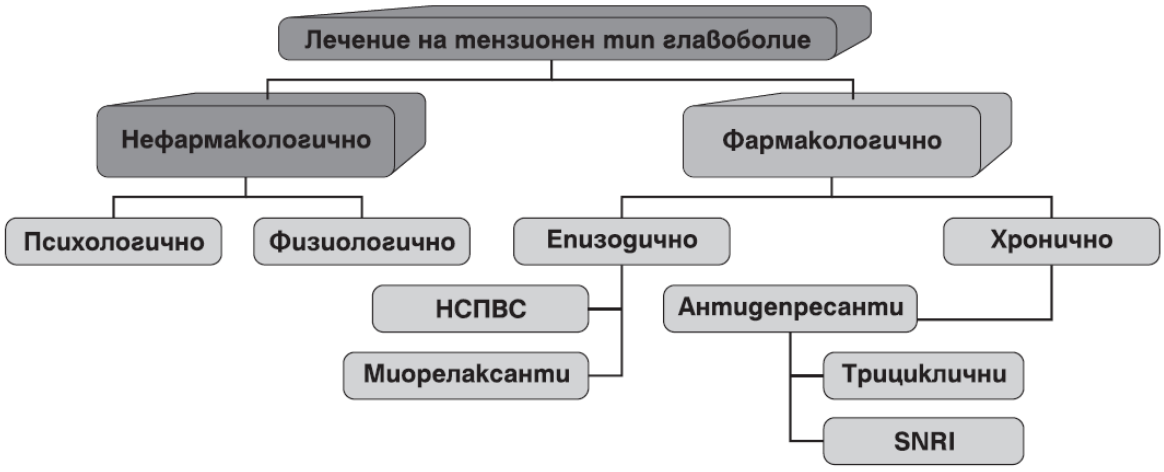
Мануалната палпация на перикраниалните мускули е необходима за поставяне на диагнозата. Необходимо е да се палпират перикраниалните мускули (m. frontalis, m. temporalis, m. trapezius, mm. pterygoideus lateralis et medialis, m. masseter, m. sternocleidomastoideus) за търсене на палпаторна болезненост, която потвърждава диагнозата. Често се намират повишена чувствителност и напрегнатост и на паравертебралните мускули в областта на шията и гърба. Трябва да се палпират и залавните места на мускулите. Палпацията се извършва симетрично и системно с малки ротационни движения на втория и третия пръст на ръката. Обръща се внимание не само на палпаторната болезненост, но и на повишеният тонус и променената консистенция на мускула, както и на тяхната симетричност. Често в мускулите се намират и болезнени възелчета. Палпаторната болезненост и променениият мускулен тонус се намират и извън периодите на главоболие особено болни с хронично главоболие. Трябва да се отбележи, че задните шийни мускули са по-чувствителни при палпация и при здрави хора, поради по-гъстата инервация на мускулите.

Диагнозата е трудна, защото се базира на негативни симптоми, тоест на липсата на симптоми, характеризиращи другите първични и вторичните главоболия. Липсата на специфичност налага извършване на много повече изследвания. Много вторични главоболия наподобяват тензионното, включително при тях, както и при мигрена може да се установи чувствителност на перикраниалните мускули.

Диференциалната диагноза налага на първо място отдиференциране от различните вторични главоболия. Вторично главоболие, сходно на тензионното може да се получи вследствие на травма на главата, мозъчносъдово заболяване, несъдово интракраниално нарушение, прием на субстанции и прекъсване на тяхното приемане, извънмозъчни инфекции, метаболитни нарушения, увреждания на черепа, врата, очите, ушите, носа, синусите, зъбите, устата или други лицеви или черепни структури. От вторичните главоболия най-често се налага диференциална диагноза с главоболието при съдови заболявания на нервната система и при процеси стесняващи вътречерепното пространство.

На второ място трябва да се прави диференциална диагноза с мигрената без аура. Полезен диагностичен метод може да бъде приемът на алкохол, който потиска тензионният тип главоболие, а засилва мигрената.

Лечението се подразделя на симптоматично и профилактично. (Фиг.13.3.)



Фиг.13.3. Лечение на тензионния тип главоболие

Симптоматичното лечение се прилага при епизодичното главоболие и се провежда с лекарствени продукти съдържащи aspirin или paracetamol и нестероидни противовъзпалителни средства. Не всеки пристъп от главоболие е достатъчно силен за да се нуждае от лечение. Няма лекарствен продукт, който да ефективен при всички болни. Аналгетиците обикновено не повлияват главоболието. Трябва да се избягват

комбинираните аналгетици съдържащи кофеин и барбитурати, които водят до лекарствена зависимост. Злоупотребата с лекарствени продукти може да доведе до превръщане на епизодичното главоболие в хронично.

***Профилактично* лечение** се провежда при пациенти с хронично главоболие и има за цел да намали честотата, продължителността и силата на пристъпите.

Лекарствени продукти на първи избор са трицикличните антидепресанти (amitriptyline до 75 mg вечер). Антидепресантите, които повлияват обратния захват на серотонина и норадреналина (SNRI) venlafaxine 75 mg дн., mirtazapine 30 mg дн. и duloxetine до 60 mg дн. имат по-малко странични ефекти, при еднаква ефективност по отношение на главоболието.

Ботулиновият токсин тип А се прилага при пациенти, които не се повлияват от други лекарствени продукти.

Прогнозата не е благоприятна. Епизодичното главоболие често прераства в хронично, а хроничното главоболие трудно се подава на лечение.

13.1.3. Тригеминални автономни цефалгии

Общата характеристика на тези три вида първично главоболие е комбинацията от краткотрайна едностранна болка и ипсилатерални автономни симптоми в областта на главата, инервирана от тригеминалния нерв. Различават се по честотата и продължителността на пристъпите и отговорът към лечение. Кластърното главоболие има най-дълга продължителност на пристъпите, но най-ниска честота. SUNCT има най-къса продължителност, но най-голяма честота на пристъпите. Пароксизмалната хемикрания има междинна честота и продължителност.

Кластърно главоболие

С този термин се означава главоболието което по-рано се е наричало хистаминово, главоболие на Horton, мигренозна невралгия на Harris, невралгия на Sluder, невралгия на Vidian, еритропрозопалгия на Bing, еритромелалгия на главата, петрозна невралгия на Gardner, сфенопалатинна невралгия и hemicrania periodica neuralgiformis. Наличието на толкова много наименования на заболяването отразява неяснотата относно неговата етиология.

Среща се значително по-рядко от мигрената. Болестността е около 0,4% за мъжете и 0,08% за жените. Мъжете боледуват 6 пъти по-често от жените. Заболяването се среща по-често при черната раса.

Класифицира се като епизодично (90%) и хронично. Хроничното може да започне като такова или да еволюира от епизодичното главоболие.

Етиологията не е известна, има данни за наследственост, по-често при жени. Симптоматично кластърно главоболие настъпва след травма на главата, deviatio septum nasi, стеснение в областта на хипофизарната ямка и sinus cavernosus. Установява се и при пациенти с интракраниални експанзивни процеси ипсилатерално или по средната линия в областта на хипофизата и кавернозния синус – аспергилозна инфекция, параселарен менингеом, аденом на хипофизата, лезии в трети вентрикул, аневризма на предната комуницираща артерия, артериовенозни малформации, грануломатозна тъкан и други процеси локализирани в близост до кавернозния синус

Патофизиологията не е ясна. Периодите на главоболие са свързани с нарушение на циркадния пейсмейкър вследствие на хипоталамична дисфункция. Пристъпите се предизвикват от активиране на тригеминоваскуларната система с последващо неврогенно възпаление, нарушен баланс на симпатиковата и парасимпатиковата част на централната автономна нервна система и повишена реакция към хистамин. Повишената активност на тригеминалната система може да се дължи на намалена потискаща активност от периакведукталното сиво ядро и nucleus raphe magnus или на нарушен контрол от лимбичната система върху ендогенната система за контрол на болката. В перифорникалната област на хипоталамуса има група неврони, които съдържат невротрансмитерите орексини. Предполага се, че кластърното главоболие е предизвикано от преходна орексинергична свръхактивност.

Клинично протичане. Началото на заболяването е в по-късна възраст от мигрената, между 20 и 40 (средно 29) годишна възраст. Начало в детската възраст е много рядко.

Кластърният период е самоограничаващ се период от време през който болния е предразположен към получаване на пристъпи от главоболие. Възможно е по време на периода да има и дни без главоболие. Кластърните периоди са циклични и са свързани с промяната (намаляване или нарастване) на дневната слънчева осветеност. Пика на периодите е около 2 седмици след най-дългия (м. Юли) и най-късия (м. Януари) ден на годината. Най-често периодите са 1 до 2 пъти в годината с продължителност 1 до 2 месеца. При болни с ***хронична форма*** липсват ремисии, нараства честотата на пристъпите и терапевтичната резистентност.

Пристъпите по време на периода са от 1 до 3 дневно, със средна продължителност 45 минути. Силата, продължителността и честотата на пристъпите прогресивно нарастват

през първите няколко седмици от началото на периода. Всеки пристъп започва внезапно, продължава от 10 минути до 2 часа и може да изчезне внезапно или постепенно. Болката се появява винаги в една и съща страна на главата (по-често в дясно) по време на индивидуалния кластърен период., рядко засяга различни страни. Обикновено пристъпите се получават по едно и също време на денонощието при всеки болен. Дневните пристъпи се получават при намаляване на физическа активност, нощните - около 90 минути след заспиване, по време на първата REM фаза на съня. При болните с хронично главоболие преобладават дневните пристъпи, а с епизодично – нощните.

Болката е максимална в орбиталната, супраорбиталната и/или темпоралната област, но може да се разпространява към други области. Повечето болни усещат болката дълбоко в, и около окото, като тя ирадиира към ипсилатералната супраорбитална и темпорална област, по-рядко към горната челюст или венците. Понякога болката може да се усеща само в тези области. Болката е постоянна и непоносимо силна пареща или разкъсваща, понякога може да бъде пулсираща или пробождаща. Могат се добавят парене и болка в ноздрите и небцето, долните венци, долната челюст и брадичката. Болката може да се разпространи към ухото, врата и цялата половина на главата.

Протичането на пристъпа от главоболие е различно. Може да започне внезапно или да се предшества от предварителни и продромални симптоми. Предварителните симптоми настъпват дни до седмици преди пристъпа, а продромалните – минути до часове. Включват летаргия, промени в настроението (депресия, апатия, тревожност, еуфория или хипоманиакално поведение), последвано след няколко минути от неврологични симптоми, като дезориентираност, сънливост и прозяване, раздразнителност, парестезии и странни усещания по тялото. Могат да се появят гастроинтестинални симптоми, като гадене, анорексия, диспепсия и силен глад. Някои пациенти имат леко главоболие, дискомфорт, особено усещане, натиск, мравучкане или пулсации, двустранно чувство за напрежение в шията и окципиталната област, топлина двустранно в темпоралната област или общ дискомфорт. Назалната конгестия може да бъде предвестник на появата на главоболието. При 6-23% от пациентите може да има симптоми на аура. Извън пристъпите често има тъпа болка в окото, темпоралната област или горната челюст, която може да предхожда с няколко часа или дни пристъпите.

Много бързо – 2 до 5 минути след продромалните симптоми започва умерена едностранна болка в окото или темпоралната област, последвана от запушване на носа. Поведението на болните е много типично. Появява се чувство за паника и тревожност в очакване на болката. Докато болката нараства, дишат учестено, движат се. Силата на

болката нараства и от пареща тя се превръща в изгаряща, болният закрива с две ръце и отново открива окото си, докато се движи непрекъснато. Поведението на болния става агресивно. Най-силната болка продължава от 10 до 60 минути, след което бързо започва забележимо да отслабва на вълни. Намалява честотата на силната болка и се удължава периода на по-слабата.

От придружаващите ***локални автономни симптоми*** най-чести са сълзотечение и зачервяване на окото от страната на болката и по-рядко на двете очи. Спадането на клепача и миозата (частичен синдром на Horner) също се наблюдават често, понякога и в извън пристъпният период. Често ноздрата е запушена или има изтичане на секрет от страната на болката и по-рядко двустранно. Зачервяване на периорбиталната област или на клепача, общо изпотяване и изпотяване на челото се наблюдават по-рядко. Автономните симптоми по-често се появяват един след друг.

Общите автономни нарушения включват промени в сърдечната честота – нарастване в началото и забавяне след края на пристъпа, както и ритъмни нарушения. Ритъмните нарушения се изразяват в камерни екстрасистоли, епизоди от предсърдно мъждене, A-V блок I степен и S-A блок. Повишават се систоличното и диастолично кръвно налягане.

Гадене и повръщане се наблюдават много по-рядко отколкото при мигрена, но не са изключение, особено гаденето. Понякога те могат да предшестват появата на болката. Фото и фонофобия също могат да се наблюдават.

Хипералгезията на лицето и скалпа е честа и понякога е толкова силна, че болните не могат да изтърпят докосване в съответните области.

Най-силният ***провокиращ фактор*** е алкохолът приет в малки количества, а в големи отлага пристъпа с 1-2 дни, но пристъпите се засилват и стават по-чести. Други вазодилататори като nitroglycerin и хистамин също провокират пристъп. Провокиращите фактори действат само по време на кластърния период, но не и по време на ремисия. Стресът, топлината, промените във времето, заболявания с висока температура, пропускане на хранене и спане до късно сутрин също могат да провокират пристъп при някои болни. Менструалният цикъл не оказва влияние върху заболяването. По време на бременност при жените често се наблюдава ремисия на заболяването, но с възобновяване след раждането.

Хроничното главоболие е идентично на епизодичното по отношение на пристъпите, но между пристъпните периоди не са по-дълги от 2 седмици. **Вариантите** на кластърното главоболие включват “кластър-тик” синдром, който протича с пристъпи

подобни на тригеминална невралгия заедно с пристъпите от кластърно главоболие. Синдромът “кластър-мигрена” се наблюдава при пациенти с мигрена, при които главоболието има някои характеристики на кластърното главоболие. “Кластър-вертиго” синдромът се характеризира с пристъпи от вертиго свързани с тези от кластърно главоболие.

Диагнозата се поставя трудно, поради слабото познаване на заболяването.Предизвикането на типичен пристъп с Nitroglycerin 1 mg, сублингвално или малко количество алкохол след около 30-50 минути по време на кластърен, период е възможен диагностичен тест.

***Клиничните диагностични критерии*изискват наличие на поне 5 пристъпа изпълняващи критериите за кластърно главоболи**е. Трябва да е налице остра едностранна болка в орбиталната, супраорбиталната и/или темпорална област с продължителност от 15 до 180 минути без прилагане на лечение. Главоболието трябва да е свързано с поне един от симптомите, проявени на страната на болката: конюнктивална инекция, лакримация, набъбване на носната лигавица, ринорея, изпотяване на челото и лицето, миоза, птоза и едем на клепача. Честотата на пристъпите е от един през ден до 8 дневно. Главоболието не бива да се свързва с друго заболяване.

***Епизодичното* кластърно главоболие** се диагностицира при наличие на поне 2 периода на главоболие (кластърни периоди) продължаващи при нелекувани болни от 7 дни до 1 година (обикновено между 2 седмици и 3 месеца), разделени от ремисия продължаваща 1 или повече месеца.

***Хроничното* кластърно главоболие** се диагностицира при липса на ремисия в продължение поне на 1 година или ремисии по-къси от 1 месец.

Диференциалната диагноза включва първични и вторични главоболия.

*Симптоматично кластърно главоболие*има при параселарен менингеом, аденом на хипофизата, аневризма на предната комуницираща артерия, артерио-венозни малформации и процеси локализирани в близост до кавернозния синус.

Тригеминалната невралгия се отличава по-качеството на болката, която прилича на електрически ток и по-краткотрайните (секунди до минути) пристъпи. Пристъпите са рядко през нощта и се провокират от тригерни зони.

Мигренатабез аура се отличава от кластърното главоболие, което има строго едностранна локализация, по-голямата честота и по-къса продължителност на пристъпите, както и локализация на болката в по-малка област.

Пароксизмалната хемикрания се повлиява много добре от indomethacin. Пристъпите от хронична пароксизмална хемикрания са по-чести и по-кратки, свързани с по-малко общо неспокойствие.

SUNCT синдрома се характеризира с едностранни, по-кратки (5-240 s) и по-чести (200 дневно) пристъпи, придружени от ипсилатерални автономни симптоми.

Hemicrania continua е едностранно, продължително главоболие. Неговата сила намалява и се засилва (за 20 минути до няколко дни), могат да се добавят и ипсилатерални автономни симптоми. Повлиява се от indomethacin.

Темпоралният артериит на Horton се проявява с едностранна болка, която персистира през целия ден, въпреки че намалява и отслабва. Болката е умерено силна, пареща и е локализирана в областта на темпоралната артерия. Засилва се при дъвчене. Засегнатата артерия е уплътнена и чувствителна при палпация, често не може да се палпира пулса. Диагнозата се потвърждава чрез повишените стойности на СУЕ и намиране на гигантски клетки при биопсия.

Синдромът на Raeder прилича на кластърното главоболие по едностранната болка с локализация около окото и появата на частичен синдром но Hornor. Болката обаче е персистираща и докато в началото е силна, през следващите седмици намалява.

Феохромоцитомът се проявява със силно парещо главоболие, придружено от пребледняване, изпотяване, тахикардия и повишено кръвно налягане. Главоболието е двустранно, предимно в окципиталната област.

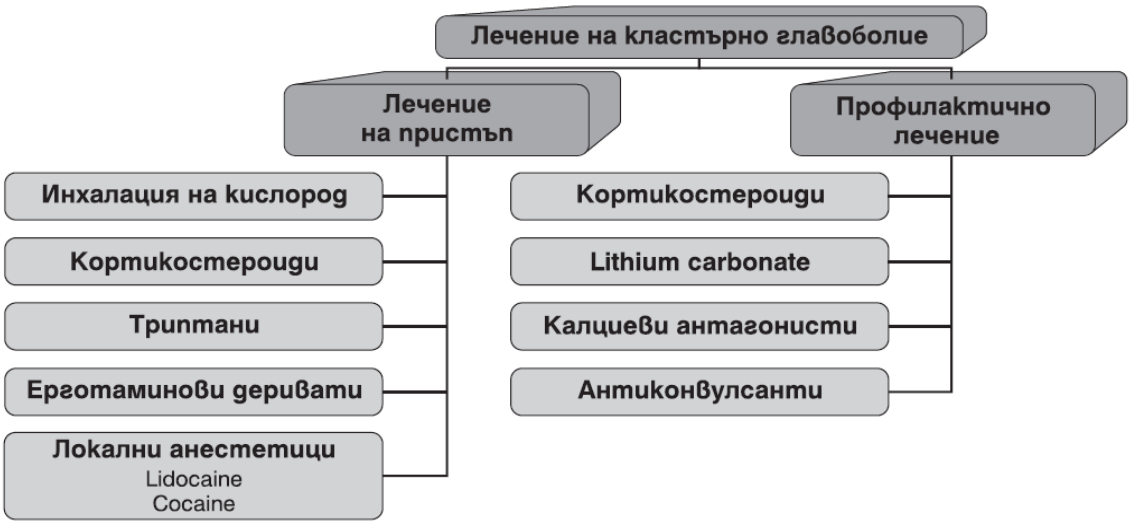
Синдромът на Tolosa-Hunt рядко влиза в диференциално-диагностично съображение. При него освен болката е налице и лезия на един или повече очедвигателни нерви (III, IV, VI). Болката е постоянна и синдрома се повлиява добре от кортикостероиди.

Глаукомата и другите очни заболявания също трябва да се имат впредвид. Болката при острата глаукома е продължителна и е свързана с нарушение на зрението, разширение на зеницата, фотофобия и повишено вътреочно налягане. По-трудна е диференциалната диагноза с хроничната глаукома, която се характеризира с интермитентна, понякога много силна болка. Корнеитът също може да симулира кластърно главоболие поради едностранната болка, лакримацията, зачервяването на окото и честа поява на болката през нощта, която е с продължителност до 1 час. Болката обаче е твърде локална и често се придружава от блефароспазъм, освен това корнеалната лезия може да се види от очен лекар. Подобна клинична картина се намира и при задният склерит, но болката е по-продължителна.

Стоматологични заболявания могат да създадат диференциално-диагностични проблеми когато болката се локализира във венците и челюстта.

Синузитът влиза в диференциалната диагноза, най-малкото защото някои болни смятат, че след като са налице симптоми от носа, те имат синуит.

Лечението включва избягване на алкохолни напитки и вазодилатиращи лекарствени продукти по време на кластърния период. Трябва да се избягват вазодилататативни (като nitroglycerin) и антихипертензивни лекарствени продукти и дълготрайната експозиция на летливи субстанции, като разтворители и маслени бои. Повечето от лекарствените продукти за лечение на епизодичното и хроничното главоболие са едни и същи. Каквато и да е терапия е по-ефективна при болни с епизодично, отколкото с хронично главоболие. Лекарствената терапия се подразделя на лечение на пристъп и профилактично. (Фиг.13.4)



Фиг.13.4. Лечение на кластърното главоболие

Профилактиката за предотвратяване на периода не е ефективна, освен когато периодът започва винаги в точно определено време на годината. В тези случаи профилактиката може да се започне преди началото на периода.

*Кортикостероиди*те (Prednisone) в доза от 40 до 75 mg за 3 до 5 дни, с последващо намаляване на дозата с 10 mg през интервали от 3 до 5 дни имат много бърз ефект. Курсът на лечение продължава до индивидуалната обичайна продължителност на кластърния период при болния.

Антиконвулсантите се прилагат с добър ефект. Валпроатите (Depakine) в дневна доза от 600 до 1200 mg (плазмено ниво 60-75µg/ml) и Topiramate (100 mg дн.) са най-ефективни.

Блокерите на калциевите канали (Verapamil 572 до 1200 mg дн.) имат ефект, който се появява на петата седмица от започване на профилактиката. Nimodipine в доза 120 mg дневно, която след два месеца се намалява до 60 mg дневно има добър ефект, който настъпва още на десетия ден. Nifedipine в дози от 30 до 180 mg дневно има добър ефект при някои болни.

Lithium carbonate (900 – 1200 mg дн.) е ефективен при 60% от пациентите. По-ефективен е при пациенти с хронично, отколкото с епизодично главоболие по време на кластърния период. Терапевтичният прозорец на лекарствения продукт е тесен и въпреки поддържането на необходимото серумно ниво може да се наложи спиране поради поява на странични ефекти.

Лечението на пристъпа трябва да се провежда с бързодействащи лекарствени продукти, защото пристъпът е краткотраен.

Инхалацията на 100% кислород потиска главоболието след около 15 минути, ако се приложи в началото на пристъпа. Прилага се през маска със скорост 7 l/min с комбинирането на Ergotamine tartarat 2 mg перорално в началото на пристъпа с последваща инхалация на кислород. Прилагането на кислород е ефективно предимно при болни под 50 годишна възраст и при тези с епизодично и по-малко при болни с хронично главоболие. Ефектът вероятно се дължи на вазоконстрикцията предизвиквана от кислородът. Напоследък се прилага кислород под повишено налягане до 2,2 атмосфери в хипербарна камера с много добър ефект.

Триптаните (Sumatriptan 6 mg субкутанно) потискат след около 15 минути болката.

Ерготаминовите деривати (Dihydroergotamine 1 mg през назален спрей) купират ефективно острият пристъп. Прилагат се успешно и като сублингвални таблетки или ректални супозитории. Прилагането на препарата в няколко последователни дни не предизвиква възвръщане на главоболието, както при болните с мигрена. Лекарственият продукт не бива да се прилага за купиране на пристъп при болни, които са на профилактично лечение с Ergotamine или Methysergide, защото това може да доведе до ерготизъм.

Интраназалната анестезия в областта на fossa sphenopalatinum може да се постигне с lidocaine (капки за нос) или cocaine. Прилага се като метод на трети избор.

Прогнозата е по-лоша при начало в по-късна възраст, при мъжете и при дълготрайна продължителност на епизодичната форма. При повечето пациенти заболяването продължава в непроменен вид, като с прилагане на профилактична терапия или спонтанно е възможно да се получат дълги ремисии. По-рядко епизодичното

главоболие може да премине в хронично (12%) и още по-рядко хроничното – в епизодично. При някои болни главоболието приема междинна форма между епизодично и хронично. Често след дълготрайно лечение ефектът на лекарствените продукти се изчерпва и се налага преминаване към друга група лекарствени продукти или прилагане на хирургично лечение. Епизодичното главоболие се влошава с напредването на възрастта, но след 75 годишна възраст има тенденция към спиране на пристъпите.

Пароксизмална хемикрания

Главоболието прилича много на кластърното, но се различава по драматичното повлияване от indomethacin.

Заболяването е много рядко, болестността е 2% от тази на кластърното главоболие. Засяга 3 пъти по-често жените от мъжете, обратно на кластърното главоболие.

Класифицира се като епизодична и хронична форма. Епизодичната протича на периоди от 7 дни до 1 година, разделени от ремисии, продължаващи 1 – 36 месеца. Не се наблюдава годишна периодичност на пристъпите, както при кластърното главоболие. Хроничната форма протича без ремисии в продължение на една година или повече или ремисиите продължават под един месец. За разлика от кластърното главоболие по-често (80%) е хроничната форма. Двете форми могат да еволюират една в друга.

Етиологията не е известна и не се установява наследственост. Описана е вторична форма при артериовенозни малформации, мозъчни аневризми в кръга на Willis, мозъчносъдови инциденти, инфаркти, колагенозни съдови заболявания, тумор на Pancoast, на хипофизата, във фронталния дял, в задна черепна ямка, sella turcica и кавернозния синус, интракраниална хипертензия, тромбоцитемия и след травми.

Патофизиологията е неизвестна. Периодичността предполага участието на централен генератор, а пристъпите вероятно са свързани с автономна дисфункция.

Клиничното протичане е сходно на кластърното главоболие. Проявява се около 34 годишна възраст, но може да започне между 1 и 81 години. Епизодичната форма се проявява в по-ранна възраст, отколкото хроничната. При епизодичната форма средната продължителност на периода е от 2 седмици до 4,5 месеца, а на ремисиите – от 1 до 36 месеца.

Пристъпите от силно едностранно главоболие се придружават от едностранно запушване на носа и сълзотечение, птоза и едем на клепача. Може да има фотофобия (21%), гадене (14%), повръщане (2%) и изпотяване на челото. Главоболието продължава средно 13 минути и средно-дневния брой на пристъпите е 11. Локализира се в окото, фронталната, максиларна или темпорална област и по-рядко в инфраорбиталната,

окципиталната, ушната, мастоидната област, рамото или врата. За разлика от кластърното главоболие пристъпите са предимно през деня. Болката започва и завършва внезапно и никога не сменя своята страна. Понякога между пристъпите може да има тъпа болка. При 10% от пациентите пристъпите се провокират от въртене или флексия в шията. В типичните случаи няма ремисии, по-рядко заболяването може да бъде епизодично с едноседмични или месечни ремисии.

Диагнозата се поставя споредкритериите на IHS, които изискват получаването на поне 20 пристъпа, отговарящи на следните критерии: - силна, едностранна, орбитална, супраорбитална или темпорална болка, с продължителност от 2 до 30 минути; - главоболието трябва да се придружава ипсилатерално от поне един от симптомите: конюнктивална инекция и/или лакримация, назална конгестия и/или ринорея, оток на клепача, изпотяване на челото и лицето, миоза и/или птоза; - пристъпите трябва да бъдат с честота над 5 дневно през повече от половината време, но може да има периоди с по-малка честота на пристъпите. Пристъпите трябва да се повлияват напълно от терапевтични дози indomethacin и главоболието да не се свързва с друго заболяване. За оценка на терапевтичния отговор се използва indomethacin от поне 150 mg дневно перорално (25 до 75 mg 3 пъти дн.) или ректално поне в продължение на 2 седмици.

Критериите за поставяне на диагнозатаепизодична пароксизмална хемикрания са пациентът да отговаря на критериите за пароксизмална хемикрания и да има поне два периода с пристъпи, продължаващи от 7 до 365 дни, разделени от период на ремисия от 1 месец или повече.

Диагнозата *хронична* пароксизмална хемикрания се поставя когато пациентът отговаря на критериите за пароксизмална хемикрания и пристъпите продължават повече от една година без ремисия или с ремисии по-къси от един месец.

Диференциалната диагноза не се отличава от тази при кластърното главоболие. На първо място се прави с вторична (симптоматична) пароксизмална хемикрания. Тя е относително честа и се предизвиква от патологични процеси с различна локализация. Дори и пациенти с типично клинично протичане и повлияване от indomethacin могат да бъдат симптоматични. Отдиференцира се и съдово заболяване на мозъка. Кластърното главоболие е следващата важна диференциална диагноза, предвид различното лечение на двата вида главоболие. Честотата на пристъпите при пациентите с пароксизмална хемикрания е по-голяма (6 към 1 пристъпа средно), а продължителността на пристъпите – по-къса (26 към 60 минути средно). Отдиференцирането от пароксизмалната хемикрания,

при която има междупристъпна болка е трудно.SUNCT синдрома не се повлиява от indomethacin.

Лечението е профилактично. Повлиява се драматично 48 часа след започване на лечение с indomethacin 200 mg дневно. Aspirin също може да има ефект, но повлияването на главоболието не е пълно.

Прогнозата е добра, с времето нуждата от indomethacin намалява.

Краткотрайно едностранно невралгиформено главоболие с конюнтивална инекция и сълзотечение (SUNCT)

Заболяването е рядко, среща се малко по-често при мъже.

Подразделя се на идиопатична и симптоматична форма. Симптоматичната форма се наблюдава при пациенти с артериовенозни малформации и аневризми в понтоцеребеларния ъгъл, аденом на хипофизата, базиларна импресия, стволови инфаркти, HIV инфекция, тумори или друго мозъчно увреждане.

Подразделя се и на епизодична и хронична форма. Епизодичната е по-честа, при нея симптоматичните периоди се редуват с ремисии в случаен патерн.

Патофизиологията, както и при другите тригеминални автономни цефалгии, вероятно е свързана с активиране на хипоталамуса.

Клинично започва между 35 и 65 годишна възраст (средно 48 г.), но има описани случаи между 10 и 77 годишна възраст.

Болката е краткотрайна, едностранна, силна и невралгична (15 до 120 s). Започва внезапно, достига своя максимум за 1-2 секунди и остава максимално силна до момента в който спира внезапно. Локализира се в областта инервирана от офталмичния клон на тригеминалния нерв – окото, слепоочието, челото или лицето. Може да ирадийра и в други ипсилатерални области, инервирани от максиларния и мандибуларния клон на тригеминалния нерв (носа и зъбите) и по-рядко – в ухото и шията. Болката не сменя страната си, по-често се засяга дясната страна. Рядко (20%) сменя страната си или е двустранна. Болката е остра, пареща, стрелкаща, като електрически ток или пробождаща.

По отношение на продължителността на болката са описани три основни патерна на протичане – краткотрайни, дълготрайни пристъпи и непрекъсната фонова болка. Краткотрайните пристъпи са единични, с продължителност между 5 и 120 s (средно 40 s). Дълготрайните пристъпи са с продължителност от 20 минути до 1-2 часа и се получават при пациенти, които получават и типични краткотрайни пристъпи..

Честотата на пристъпите варира между пациентите и при индивидуалния пациент

във времето. Средният брой на дневните пристъпи е 16, от 1 до 100 пристъпа. Описани са изостряния на състоянието до статус – чести, силни, лесно провокиращи се пристъпи, които се застъпват в продължение на часове или дни.

Пристъпите са предимно през деня, само дневни (17%), само нощни (7%) или дневни и нощни (66%). Най-честите тригери са докосването на определени зони в областта на инервация от тригеминалния нерв. Тригерните зони могат да бъдат извън зоната на инервация от тригеминалния нерв или тригерни фактори да бъдат дъвченето, миенето на лицето, на зъбите, духането на вятър в лицето, яденето на сладолед или различни движения. По-рядко тригерни фактори могат да бъдат говоренето, издухването на носа, бръсненето, преглъщането, кашлянето, кихането, силната светлина, прозяването, докосването на небцето с език, стискането на очите, REM фазата на съня, емоционалния стрес, смеенето, силният шум, умствената концентрация, физическата работа или движенията в шията (3%). *Придружаващите автономни симптоми* са едностранни и ипсилатерални – конюнктивална инекция (100%), лакримация (95%), ринорея (55%), назална конгестия (44%), оток на клепача (30%), птоза (19%), миоза (6%), зачервяване (6%) и изпотяване (3%) на лицето (169). Започват 1-2 секунди след появата на болката и завършват секунди след нейното изчезване. Ринореята, когато е налице започва по-късно в хода на болката.

Гаденето (2%), повръщането, фотофобията (5%), фонофобията (2%) и осмофобията не са типични симптоми.

Неспокойното поведение на пациента, типично за кластърното главоболие, се наблюдава рядко.

При прегледа на пациента извън пристъп може да се установи лека алодиния или хиперестезия, понякога хипестезия в офталмичната или мандибуларна зона инервирана от тригеминалния нерв. Много рядко може да персистира синдром на Horner, птоза, едем на клепача или миоза.

При ***епизодичната форма*** симптоматичните периоди продължават от няколко дни до няколко месеца. Появяват се 1-2 пъти годишно. Ремисиите продължават няколко месеца, но могат да варират от една седмица до 8 години. За да се приеме епизодична форма на заболяването, периода на пристъпите трябва да продължава под 1 година, а ремисиите – над 1 месец. Симптоматичните периоди нараства по честота и продължителност с течение на времето. Годишната цикличност не е типична черта.

Хроничната форма на заболяването (при 63%) се характеризира със симптоматични периоди продължаващи над една година или с ремисии по-къси от 1

месец. Средната продължителност на хроничната фаза е 5 години (от 1 до 17). Формата може да започне като хронична от началото на заболяването (72%) или да еволюира от епизодичната (28%). При някои пациенти хроничната фаза алтернира с епизодична.

Диагнозата се поставя чрез критериите на IHS, които изискват появата на поне 20 пристъпа, които да отговарят на следните критерии: - пристъпи от едностранна орбитална, супраорбитална или темпорална, пробождаща или пулсираща болка с продължителност 5-240 s; - честота на пристъпите от 3 до 200 дневно; - пристъпите от болка се придружават от ипсилатерална конюнктивална инекция и лакримация; - симптомите не могат да се свържат с друго заболяване.

Диференциалната диагноза изисква на първо място отдиференциране на *вторичен (симптоматичен) SUNCT синдром*. Необходимо е да се проведе МРТ изследване на главен мозък, изследване на пролактин, тироид-стимулиращ хормон, свободен тироксин, кортизол, адренокортикотропен, лутеинизиращ, фоликулостимулиращ хормон, естроген, тестостерон и растежен фактор. Трябва да се проведе и диагностичен тест с indomethacin, за да се отхвърлят главоболията, повлияващи се от него.

Тригеминалната невралгия е трудно да бъде отдиференцирана, поради сходното клинично протичане.

Идиопатичното (първично) пробождащо главоболие е по-често при жените, болката е спонтанна, с различна локализация при всеки пристъп и липсват краниални автономни симптоми. Повлиява се от indomethacin.

Пароксизмалната хемикрания протича с по-дълготрайни пристъпи, настъпващи както през деня, така и през нощта и рядко провокирани от тригерни фактори. Повлиява се от indomethacin.

Лечението е само профилактично, защото пристъпите са твърде краткотрайни, за да се разчита на тяхното терапевтично повлияване. Прилага се дълготрайно и краткотрайно профилактично лечение. *Дълготрайното профилактично лечение* се провежда на първо място с lamotrigine (100 – 400 mg дн.). Лекарствени продукти на втори избор са topiramate (50 – 300 mg дн.) и gabapentin (800 – 2700 mg дн). При липса на ефект може да се приложи carbamazepine самостоятелно или в комбинация с литий, naloxone, verapamil или prednisolone.

Краткотрайно профилактично лечение се прилага по време на симптоматичния период, като пациента се хоспитализира. В тези случаи пациентите са силно инвалидизирани, защото в много случаи не могат да се хранят и да пият течности, което тригерира нов пристъп. Прилагат се интравенозно lidocaine или кортикостероиди, като

междувременно се оптимизира основното дълготрайно профилактично лечение.

Прогнозата не е добра, заболяването остава за цял живот.

14. Туберозна склероза комплекс

Туберозната склероза (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) се характеризира с мултиорганно засягане на мозъка, сърцето, кожата, бъбреците, белия и черния дроб и склонност към образуване на доброкачествени тумори. Клиничните изяви на заболяването са изключително разнообразни поради засягане на различни органи и системи с възможно начало от кърмаческата до зрялата възраст и с различна тежест. Много от проявите са животозастрашаващи и за ограничаване на болестността и смъртността при това заболяване е необходимо ранно диагностициране, комплексно проследяване от различни специалисти и адекватно лечение за постигане на оптимално качество на живот на засегнатите лица.

Епидемиология и етиология. Туберозната склероза е рядко генетично заболяване с автозомно-доминантно предаване, с честота 1 на 6000 - 10000 раждания(1: 5800). Болестността е 10-16: 100,000 или1:12 500 - 1:20000.

Причинява се от мутации в туморсупресиращите гени TSC1 (9q34) и TSC2 (16 p13.3).TSC1 генът (9q34), кодираTSC1 протеина hamartin, а TSC2 (16 p13.3), кодира синтеза на TSC2 протеина tuberin. Hamartin и tuberin инхибират rapamycin complex 1 (mTORC1)- протеинкиназа, регулираща протеиновия синтез, клетъчния растеж и пролиферация. Дефицитът им обуславя дизрегулация в mTOR сигналния път, свръхактивност на mTORC1 и туморен растеж. Локализацията на hamartin и tuberin в много тъкани определя мултиорганното засягане при заболяването. Мутацията вTSC2 е по-честа при TSC(55% до 90% от случаите) и тя обуславя по-тежко протичане на заболяването.Съпътстващата автозомно-доминантна бъбречна поликистоза (PKD) при около 2% от TSC болните се дължи на делеции в 16 хромозома с едновременни мутации в PKD1 гена и гена TSC2 (16 p13.3).

Диагностицирането на туберозната склероза е на базата на комбинация от клинични синдроми с различна честота и възрастова зависимост на изявата при мултиорганно засягане на организма (Таблица 14.1). Няма патогномонични симптоми.

Пренатално и през първата година се манифестират клинично сърдечните рабдомиоми, неврологичните и кожните синдроми - от раждането и през първата година, очните- между 1 и 5 г., бъбречните- между 5 е 10 г., белодробните- над 18 г.

Таблица 14. 1. Вид, честота и начало на клиничните изяви при туберозната склероза

Клинични прояви, начало на изява	**Честота**
Хипопигментни петна – от раждането	87-100%
Ангиофиброми– ранна детска възраст	75-90%
Дефекти в зъбния емайл – детска възраст	97-100%
Кортикалнидисплазии –от раждането	70-90%
Епилепсия – в кърмаческа възраст и по-късно	60-90%
Субепендимнинодули (СЕН)- кърмаческа възраст, прогресивно с калциеви отлагания при КТ	70-90%
Субепендимнигигантоклетъчниастроцитоми (СЕГА)- детска възраст	5-20%
Ретиналнихамартоми– 1-5 г.	30-87%
Бъбречни и по-рядко чернодробни ангиомиолипоми–5-18 г.	56 - 80%
Унгвалнифиброми– 2-ро десетилетие	20-88%
Сърдечни рабдомиоми– от раждането	47-67%
Кожни лезии тип „конфети”–до 10 г. възраст	3-58%
Шагреново петно- до 10 г. възраст	~50%
Аутизъм	25-50%
Интелектуален дефицит– от ранна детска възраст	~40%
Белодробни лимфангиолейомиоми (ЛАМ)– 2-3 десетилетие	30-40% от жените
Фиброзни плаки по скалпа и лицето– от ранна детска възраст	20-40%
Ретинниапигментни петна	~40%
Бъбречни кисти	~20%
Интраоралнифиброми–2-ро десетилетие	20-69%

Пренатално при ехографски изследвания могат да се визуализират сърдечните рабдомиоми и в някои случаи бъбречни ангиомиолипоми. Ранни изяви в неонаталния период и кърмаческата възраст са ритъмните разстройства при сърдечни рабдомиоми, кожните хипопигментации и терапевтично-резистентната епилептична енцефалопатия синдром на West.

1.Кожните лезии насочват към диагностицирането на туберозната склероза поради ранната си изява и високата честотаислужат за ранна диагноза на заболяването.

Хипопигментациите са налице от раждането при около 100% от децата. Между 1 и 5 г. се установяват лицеви ангиофиброми (при 75-90%), нарастващи във времето

Впоследствие се появяват и фиброми по лицето и скалпа (20-40%).От около 10 г. възраст се появяват и лезии в лумбалната област – т.нар. „Шагреново петно” (~50%). Фибромите около ноктите се появяват около 2-ро десетилетие(20-89%), а фибромите в устната кухина и по гингивите-от детска възраст (20-69%). Дефектите в зъбния емайл също са налице от детската възраст.

Ретинните хипопигментации са еквивалентни на кожните, а *ретинните хамартоми*- на кожните. Диагностицират се при офталмологичен преглед.

2.Неврологичното засягане на главния мозък е основно при заболяването поради наличие на корови дисплазии, вкл. Корови тубери и субепендимни гигантоклетъчни астроцитоми, които се визуализират добре чрез магнитно-резонансна томография (МРТ).

Клиничните изяви на коровите тубери са епилепсия с ранно начало и терапевтична-резистентност (60%-90%), умствена изостаналост (40%), паретични прояви в някои случаи и TSC свързани невропсихиатрични разстройства при около 90% от болните (разстройства от аутистичния спектър при 25-50%, хиперактивно поведение с дефицит на внимание, агресивно поведение и други поведенчески разстройства, обсесивно-компулсивно разстройство, психози).

Субепендимните гигантоклетъчни астроцитоми (СЕГА)при 5-20% причиняват обструктивна вътрешна хидроцефалия. За *СЕГА* се счита *СЕН* в челните рога на страничните вентрикули до foramen Monro, който е увеличил размерите си над 10 мм.

Корови дисплазии, вкл. коровите тубери и радиалните миграционни линии в бялото мозъчно вещество възникващи поради невъзможност за миграция по време на ембрионалното развитие и се визуализират с (МРТ).

Наличието и вида на епилепсията, умствената изостаналост и невропсихиатричните разстройства са в зависимост от локализацията и разпространението на коровите тубери (малформации на коровото развитие с характер на доброкачествени тумори). Епилепсията е най-често медикаментозно-резистентна, с ранно начало, обикновено като синдром на West, впоследствие - синдром на Lennox-Gastaut или фокална епилепсия. Ранната изява на синдрома на West (епилептична енцефалопатия) е свързана с проблеми на развитието и когницията и интелекта. В тези случаи лечението е с комбинация от антиепилептични лекарствени продукти (Табл.3).

Субепендимните нодули (СЕН) са бавно растящи, бенигнени хамартоми, развиващи се около стената на епендимните линии. Визуализират се при компютърна томография (КТ) като окръглени перивентрикулни калциеви отлагания, негативни при МРТ и са с важно значение за своевременното диагностициране на TSC**.**

Субепендимните гигантоклетъчни астроцитоми (СЕГА) са доброкачествени тумори, които възникват от СЕН при 5%- 20% от случаите. Локализират се около предните рога на страничните вентрикули до foramen Monro. Могат да причинят обструктивна вътрешна хидроцефалия и повишено вътречерепно налягане. Проследяването им клинично и с МРТ в динамика определя терапевтичното поведение- оперативно при остро развиваща се хидроцефалия и поставяне на шънт или консервативно лечение с everolimus.

3.Бъбреци. Характерно за пациентите с TSC е наличието на множествени и двустранни бъбречни ангиомиолипоми при 56 до 80% и бъбречни кисти при 20-30%, които се визуализират чрез бъбречна ехография, при КТ или МРТ на коремни органи.

Ангиомиолипомите (АМЛ) са доброкачествени тумори на бъбреците съставени от съдове (angio–), гладки мускулни клетки (–myo–)и мастна тъкан (–lip-) и се установяват при 56 до 80% от пациентите с TSC.АМЛ са множествени и двустранни, асимптомни в хипертенсия). Поради аневризми началото, но при нарастване причиняват болка или бъбречна недостатъчност (болка, хематурия, артериална в абнормните съдове при ангиомиолипоми над 4 cm съществува риск за кръвоизливи, възникващи спонтанно или при минимална травма. Кръвоизливите са животозастрашаващи, започват с болка, обща слабост, бързо се развива тежка анемия, артериална хипотония и шок.

Около 20-30% от пациентите TSC имат двустранни *бъбречни кисти*, а 2% имат и *автозомно-доминантна бъбречна поликистоза* с начало от детската възраст. Наличието и на бъбречна поликистоза при TSC се дължи на делеции в 16 хромозома, асоциирани с мутации едновременно в PKD1 гена (локализиран в 16 хромозома) и гена TSC2 (16 p13.3). Клинично бъбречните кисти са асимптомни, но могат да предизвикват и бъбречна недостатъчност. Много рядко (2-3%) се развиват бъбречно-клетъчни карциноми в по-млада възраст в сравнение с общата популация и онкоцитоми (бенигнени аденоматозни хамартоми).

4. Сърце. ***Рабдомиомите*** са доброкачествени тумори на сърцето, които се установяват чрез ехокардиография при около 50% от пациентите с TSC- при новородени до 90%, а у възрастни около 20%. Туморите нарастват през втората половина на бременността и се диагностицират чрез ултразвукови изследвания след 20 гестационна седмица или постнатално. Постепенно регресират след раждането. Причиняват обструкции, сърдечна аритмия, шумове. Рабдомиомите насочват към диагнозата за TSC, особено при фамилност за заболяването. Рядко са налице рабдомиосаркоми.

5. Бели дробове. При пациентите с TSC прогресиращо в белодробния паренхим се развива дифузна пролиферация от абнормни гладкомускулни клетки и множествени кисти

–лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ). Генетичните анализи установяват, че пролиферативните процеси на бронхиоларните гладки мускули при туберозно-склерозните­ЛАМса моноклонални метастази от бъбречни ангиомиолипоми. ЛАМ се развива типично у жени с TSC след 18 г. възраст, като началните симптоми са диспнея и учестено дишане при физически усилия. Необходими са образни изследвания на белите дробове и проследяване- компютърна томография с висока резолюция (HRCT) и изследване на белодробната функция на изходно ниво, тест с 6-минутно ходене. Серумното ниво на съдово-ендотелен растежен фактор тип D (VEGF-D) може да бъде полезно за установяване на изходно ниво за развитие или прогресия на ЛАМ в бъдеще. При развитие на кисти, доказани чрез образни изследвания е необходимо проследяването им през 3-6 месеца и функционално изследване на дишането. При пациенти с умерена до тежка степен на развитие на заболяването и бърза прогресия mTOR инхибиторите стабилизират състоянието.

Прогнозата при TSC зависи от тежестта на симптомите- от кожни промени до различна степен на обучителни затруднения, до тежка умствена изостаналост, резистентни на лечение епилептични припадъци, бъбречна недостатъчност.

Причините за смърт са бъбречните заболявания, белодробната лимфангиолейомиоматозата, мозъчните тумори, епилептичния статус или бронхопневмониите, особено при умствена изостаналост. Бъбречните ангиомиолипоми могат да причинят бъбречни кръвоизливи. Бъбречните карциноми са редки. Субепендимните гигантоклетъчни астроцитоми могат да предизвикат вътрешна хидроцефалия. Белодробната лимфангиолейомиоматозата е рисков фактор за пневмоторакси при жените. Сърдечно засягане при рабдомиомите е рисково за фетуса и в неонаталния период, в по-късна възраст могат да се развиват рабдомиосаркоми.

III. Диагностициране на туберозната склероза

TSC е заболяване с мултиорганно засягане. Няма патогномоничен синдром, а са налице комбинация от увреждания в различни органи и системи, които трябва да се диагностицират чрез специализирани изследвания.

За диагностицирането на заболяването е необходимо:

- *Прецизна анамнеза и фамилна анамнеза*
- *Изследвания за промени по кожата и лигавиците*: оглед на кожата за хипопигментни петна, лицеви ангиофиброми, фиброми по лицето и скалпа, Шагреново петно, фиброми около ноктите, оглед на устната кухина за гингивални фиброми и дефекти на зъбния емайл.

- *Невроизобразяващи изследвания: КТ* на главен мозък (субепендимни нодули с калциеви отлагания, корови тубери), по-информативна е *МРТ* на главния мозък (корови тубери, дисплазии, субепендимни нодули, субепендимни гигантоклетъчни астроцитоми)
- ЕЕГ изследвания при епилепсии, видео ЕЕГ
- *Бъбречни изследвания*: изобразяващи ехографии, КТ, МРТ на коремни органи (двустранни, множествени ангиомиолипоми и кисти); изследване на артериалното налягане за търсене на артериална; оценка на бъбречната функция чрез определяне на скоростта на гломерулната филтрация (GFR)чрез формули за изчисление на креатинина за възрастни или деца. Като алтернативен метод за оценка на GFR може да се използва измерване на серумната концентрация на цистатин С.
- *Ехокардиография (ЕхоКГ) и електрокардиограма (ЕКГ)* при кърмачетаза установяване наличието на рабдомиоми и аритмия.
- *Офталмологичен преглед*- фундоскопия за ретинни хамартоми и апигментни петна.
- Образни изследвания на белите дробове- компютърна томография с висока резолюция (HRCT) и изследване на белодробната функция на изходно ниво, тест с 6-минутно ходене. Серумното ниво на съдово-ендотелен растежен фактор тип D (VEGF-D) може да бъде полезно за установяване на изходно ниво за развитие или прогресия на ЛАМ в бъдеще.
- *Генетични изследвания* за разкриване на мутации в TSC 2 или TSC 1 гена (при 10-25% от пациентите не се установяват мутации).

За поставяне на диагнозата „Туберозна склероза комплекс” са приети диагностични критерии:

А. *Генетичен диагностичен критерий*- доказването на патогенни мутации с инактивиране на функциите на TSC1 протеина hamartin или на TSC2 протеина tuberin прави сигурна диагнозата TSC, но при 10-25% от пациентите не се установяват мутации.

Б. Клинични критерии с наличието на 11 главни и 6 второстепенни белега:

Главни белези (11):

1. Хипопигментни петна (≥3, поне с 5 mm диаметър);
2. Ангиофиброми (≥3) или фиброзни плаки в областта на главата;
3. Унгвални фиброми(≥3);
4. Шагренови петна;
5. Множествени ретинни хамартоми;

6. Корови дисплазии (тубери и радиални миграционни линии в бялото мозъчно вещество) (≥3);

7. Субепендимни нодули (СЕН) (≥2);

8. Субепендимни гигантоклетъчни астроцитоми (СЕГА);

9. Сърдечни рабдомиоми;

10. Лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ);

11. Ангиомиолипоми (АМЛ) (≥2).

Второстепенни белези (6):

1.Кожни лезии като конфети;

2. Дефекти в зъбния емайл (≥3);

3. Интраорални фиброми (≥2);

4. Ретинни хромни петна;

5. Множествени бъбречни кисти;

6. Небъбречни хамартоми.

Диагнозата е ***сигурна*** при 2 главни белега или 1 главен и ≥2 второстепенни белега.

Диагнозата е ***възможна*** при 1 главен или ≥2 второстепенни белега.

Комбинацията само на 2 главни белега (ангиомиолипоми и ЛАМ) не се приема без наличие и на други белези.

IV. Лечение

Разработени са и алгоритми за лечението и проследяването и на пациентите, налагащо мултидисциплинарен подход поради мултиорганното засягане при заболяването. Препоръките за лечение и проследяване на TSC на базата на медицина, основана на доказателствата включва индивидуален и мултидисциплинарен подход и при новооткритите случаи и при установена диагноза.

Основен метод на изследване при пациентите с туберозна склероза е МРТ на главен мозък, чрез която се диагностицират подкорови тубери и корови дисплазии, налични при около 90%, на СЕН (при 80%) и на СЕГА (при 5 - 20%) и адекватно проследяване във времето. Оценяват се съпътстващи невро-психиатрични разстройства -аутистично, хиперкинетично и умствена изостаналост, ЕЕГ и видео ЕЕГ за инфантилни спазми. Провежда се МРТ на коремни органи за ангиомиолипоми, бъбречни кисти. Оценка на бъбречните функции, функционална оценка на дишането и изобразяващи изследвания за ЛАМ при жени над 18 г. и възрастните мъже; оценка от дерматолог, офталмолог, стоматолог, кардиолог с ехокардиография.

Лечението на СЕГА е хирургично или с лекарствени продукти *everolimus (***Таблица 14.2.**).

Таблица 14.2. СЕГА-хирургично лечение и лечение с mTORинхибитори – предимства и недостатъци

Лечение с хирургия		**Лечение с mTOR инхибитори**	
Предимства	**Недостатъци**	**Предимства**	**Недостатъци**
-Възможен рецидив на СЕГА -Бързо повлияване на хидроцефалията	-СЕГА може да рецидивира Усложнения: -Загуба на зрение -Хронично вентрикулоперитонеалношънтиране -Главоболие -Паметови нарушения -Увреда на мозъчни и съдови структури -Инфаркти	-Неинвазивно лечение-значително намалява обема на СЕГА -Може да контролира хамартомите в други органи, напр. кожни ангиофиброми, бъбречни ангиомиолипоми - Може да подобри епилепсията	- СЕГА може да рецидивира при спиране на лечението - Лекарствено мониториране -Лека имунна супресия -Лекарствени взаимодействия -Нежелани лекарствени реакции (стоматит, температура, дерматит, диария (всички 1 и 2 по тежест, >20% от пациентите)

Алгоритъм за диагностика, проследяване и лечение на СЕГА: хирургично/mTOR инхибитори

МРТ на главен мозък с контраст:

- Остра вътрешна хидроцефалия- хирургично лечение; проследяване с МРТ
- СЕН в челните рога на страничните вентрикули<5 mm- проследяване на 12 месеца, при липса на прогресия- контрол на 1-3 г.
- СЕН в челните рога на страничните вентрикули≥5 mm проследяване на 3-6 месеца:
- При липса на прогресия- проследяване на 1-3 г.

- <u>При прогресия над 10 мм, т.е.установяване на СЕГА: m-TOR инхибитор в адекватна доза:</u>
- При увеличаване на размера на СЕГА: увеличаване на дозата, алтернативен m-TOR инхибитор, по-често мониториране, хирургично лечение

M-TOR инхибиторът Everolimus е регистриран за лечение *на:*

- бъбречните ангиомиолипоми, асоциирани с комплекса туберозна склероза над 18 г.;

-субепендимни гигантоклетъчни астроцитоми (СЕГА), *асоциирани с комплекса туберозна склероза над 3 г.*

- за *рефрактерни гърчове*, *асоциирани с комплекса туберозна склероза* над *2 годишна възраст* като допълваща терапия към лечението на рефрактерните фокални и вторично-генерализирани пристъпи.

Everolimus се прилага в зависимост от телесната повърхност по формулата на Dubois /тегло (W) в kg и височина (H) в cm/: *телесната повърхност* = $(W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$. Препоръчителната начална доза за Votubia при пациенти със СЕГА *е 4.5 mg/m2* , възможни са по-високи дози според фармакокинетиката. Проследява се серумното ниво, като се препоръчва от 5 до 15 ng/ml според ефективността и поносимостта.

За лечение на епилепсията при *синдрома на West с TSC се* препоръчва ранно лечение с vigabatrin и ACTH, а при *синдром на Lennox-Gastaut* и фокални епилепсии, комбинация от антиепилептични лекарствени продукти според вида на пристъпите и терапевтичния ефект (Таблица 14. 3 и 14.4)

Таблица 14.3.Антиепилептични лекарствени продукти за лечение на епилепсиите (синдромите) и епилептичните пристъпи

Вид епилепсия (синдром) епилептични пристъпи	I избор *Монотерапия*	Алтернативна монотерапия или политерапия
Първично-генерализирани (идиопатични/генетични) епилепсии/ генерализирани припадъци		
Тонично-клонични припадъци	CBZ,PHT,VPA	CZP, LTG, LEV, OxCBZ, PB, TGB, TPM
Атонични пристъпи	VPA	LTG, CZP
Абсанси	VPA, ESM	CZP, LTG, TPM
Миоклонични пристъпи	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM, Кортикостероиди
Ювенилна миоклонична епилепсия	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM
Фокални епилепсии / фокални епилептични пристъпи		

Фокални пристъпи	CBZ, VPA	CZP, GBP, LCM, LTG, LEV, OxCBZ, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV
Вторично –генерализирани пристъпи	CBZ, PHT, VPA	GBP, LTG, LCM, LEV, OxCBZ, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV
Идиопатични фокални (Роландова и окципитални)	CBZ, VPA, OxCBZ	CZP, GBP, LTG, LEV
Епилептични енцефалопатии		
Синдром на West	ACTH, VPA	CZP, LTG, TPM,
Синдром на Lennox-Gastaut	LTG, TPM, VPA	CBZ, CZP, PB, PHT, Rufinamide*
Синдром на Dravet (SMEI)	VPA,TPM	LEV, Stiripentol*
Епилептична енцефалопатия с CSWS или електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES)	VPA, ESM	LEV, бензодиазепини, кортикостероиди

- АЕМ, разрешени за монотерапия и допълваща терапия: *CBZ, CZP, ESM, GBP* (над 12 г. моно-, над 3 г. политерапия), *LTG* (над 2 г.), *LEV* **(**над 16 г.- монотерапия, над 1 месец-политерапия**),** *LCM* (над 4 г.), *OxCBZ, PHT, PB, TPM* (над 2 г.*), VPA.*

- АЕМ разрешени само за допълваща терапия: *PGB* (над 18 г.); *TGB* (над 12 г.)**,** BRV (над 16 г.)

- Класически АЕМ: *CBZ* - carbamazepine**;** *CZP*-clonazepam**;** *ESM* **–** ethosuximide**,** *PHT*-phenytoin**;** *PB*-phenobarbital**;** ***VPA***-valproate

- Нови АЕМ: *GBP*-gabapentin**;** *LTG* - lamotrigine**;** *LCM* **–** lacozamide; *LEV*-levetiracetam; *OxCBZ* - oxcarbazepine; *PGB* – pregabalin**;** *TGB*-tiagabine**;** *TPM* – topiramate; *Rufinamide** за лечение на синдром на Lennox-Gastaut; *Stiripentol** за синдром на Dravet, BRV – brivaracetam*

***** *Rufinamide* за лечение на синдром на Lennox-Gastaut по. Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ и чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствини продукти

* *Stiripentol* за лечение на синдром на Dravet. по. Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствини продукти

Таблица 14.4. Видове и дозиране на антиепилептичните лекарствени продукти

Международно непатентно име (INN)	**ДЕЦА**		**ВЪЗРАСТНИ**		
	Начална дневна доза (mg/kg)	**Оптимална дневна доза (mg/kg)**	**Начална дневна доза (mg)**	**Оптимална дневна доза (mg)**	**Максимална дневна доза (mg)**
Valproic acid	10-20	10-50	500	1000-2000	2100
Carbamazepine	5	10-30	200	600-1200	1600
Oxcarbazepine	10	30-40	300-600	900-2400	2400
Phenytoin	3-4	4-8	100	300-400	500
Phenobarbital	2	2-5	60	90-250	600
Clonazepam	0,01	0,01-0,02–0,1-0,2	0,5	2-6	8
Lamotrigine	0,6 с ензимни индуктори 0,15 при VPA 0,3 при моно-терапия	5-15 с ензимни индуктори 5 с VPA 15 при моно-терапия	50 с ензимни индуктори 12,5 с VPA 25 при моно-терапия	500-600 при енз. индуктор 300-400 при VPA 500 при моно-терапия	700 при моно-терапия
Topiramate	0,5-1,0	5-9	25	200-400	500
Levetiracetam	10	40	1000	2000-3000	3000
Tiagabine	0,1	1	5–10	60	70
Gabapentin	След 6 г. 10-15	30-35	300	1200-1800-3600	3600
Pregabalin	-	-	150	450-600	600
Lacosamide	След 4 г. 2 mg/ kg	200-400 mg/дн.	100	200-400	600 mg или 10 mg/ kg при монотерапия при деца и юноши над 50 kg и 8 mg/

					kg при деца и юноши под 50 kg; 400 mg при допълваща терапия за деца и юноши над 50 kg и възрастни
Ethosuximide	10	40	500	1500	2000
Stiripentol*	50	до 100	50	до 100	4000
Rufinamide*	Над 4 г.- 10	45	400	2400	3200
Brivaracetam*	над 16 г. 50 - 100, разделена на две равни дози	50-200 въз основа на индивидуалния отговор и поносимост	50 - 100, разделена на две равни дози	50-200 въз основа на индивидуалния отговор и поносимост	200

V. Алгоритъм за проследяване и лечение на пациенти с TSC

1. Препоръки за наблюдение и лечение на лица с <u>възможна или с новодиагностицирана TSC</u>

При съмнение за наличие на TSC при установяване на един или повече диагностични критерии (Таблица 14.5) се провеждат изследвания за потвърждение на диагнозата при лица с "възможна" TSC и определяне на степента на заболяването и органното засягане при лица със "сигурна" TSC.

Таблица 14.5. Препоръки за наблюдение и лечение на пациенти с новодиагностицирана или подозирана туберозна склероза (TSC)

Органна система или специалност	**Препоръка**
Генетични данни	• Фамилна анамнеза на 3 поколения за оценка на други членове на семейството в риск от КТС • Предложение за генетични изследвания за семейна консултация или когато диагнозата за TSC е възможна, но не може да бъде потвърдена

	клинично
Мозък	• Провеждане на МРТ на мозъка за оценка на наличието на тубери, субепендимнинодули (СЕН), нарушения в невронната миграция и СЕГА. • Оценка за невропсихични нарушения, свързани с TSC (ННСК) • Обучение на родителите за разпознаване на инфантилни спазми в ранната детска възраст, дори ако към момента на първоначалната диагноза не са наблюдавани такива • Провеждане на стандартна електроенцефалограма (ЕЕГ) на изходно ниво. При отклонение в резултатите, особено при наличие на ННСК – провеждане на 24-часова видео ЕЕГ за оценка за субклинична пристъпна активност.
Бъбреци	• МРТ на коремна област за оценка за наличие на ангиомиолипом и бъбречни кисти • Проверка за хипертония чрез точно измерване на кръвното налягане • Оценка на бъбречната функция чрез определяне на скоростта на гломерулната филтрация (GFR)
Бели дробове	• Изследване на белодробната функция на изходно ниво (изследване на белодробната функция и тест с 6-минутно ходене) и КТ с висока резолюция (HRCT) при пациентис риск от развитие на лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ), дори ако са асимптоматични – обикновено жени над 18 годишна възраст. Симптоматични възрастни пациенти от мъжки пол също трябва да бъдат изследвани • Консултация за рисковете, свързани с тютюнопушенето и употребата на естрогени при девойки и жени
Кожа	• Провеждане на подробен клиничен дерматологичен преглед
Зъби	• Провеждане на подробен клиничен дентален преглед
Сърце	• Да се обмисли провеждане на феталнаехокардиография, ако има установени рабдомиоми чрез пренатална ехография, с цел определяне на лицата с висок риск от сърдечна недостатъчност след раждане • Ехокардиограма при деца, особено под 3-годишна възраст • Провеждане ЕКГ при пациенти от всички възрасти за оценка на скрити дефекти, свързани с проводимостта
Очи	• Пълен офталмологичен преглед, включително фундоскопия след

	разширяване на зениците, за оценка на ретинни лезии и дефицити на зрителното поле

Генетични данни. При всички пациенти е необходима фамилна анамнеза на три поколения. Препоръчват се генетични изследвания за целите на семейна консултация или когато е налице съмнение или подозрение за диагноза TSC, но не може да бъде потвърдена клинично

Мозък. Всички лица, при които има съмнение за TSC, трябва да се изследват чрез МРТ на главния мозък с и без gadolinium, независимо от възрастта на пациента, за оценка на наличието на корови/субкорови тубери, СЕН, други видове нарушения в невронната миграция и СЕГА. Може да се използва КТ, а в кърмаческа възраст ултразвуково изследване на глава, но резултатите от тях са по-неинформативни в сравнение с МРТ.

Бъбреци. При поставяне на диагнозата се провежда образна диагностика на коремната област независимо от възрастта на пациента. Както при мозъка, предпочитаният метод за оценка на наличие на ангиомиолипоми е МРТ, защото често са бедни на мазнини и поради това не се виждат при провеждане на коремна КТ или ултразвуково изследване. МРТ на коремната област може да бъде проведена заедно с МРТ на мозъка, което ограничава необходимостта от многократно приложение на анестезия, в случай че тя е необходима. МРТ на коремната област може да разкрие извънбъбречни хамартоми- на черния дроб, панкреаса и други коремни органи, които са възможни при пациенти с TSC, както и аортни аневризми. Точното измерване на кръвното налягане е необходимо поради повишен риск от вторична хипертония. За оценка на бъбречната функция към момента на диагностициране следва да се направят кръвни изследвания за определяне на скоростта на гломерулната филтрация (GFR) с помощта на формули за изчисление на креатинина за възрастни или деца. Като алтернативен метод за оценка на GFR може да се използва измерване на серумната концентрация на цистатин С.

Бели дробове. С цел оценка за наличие на ЛАМ при жени над 18 годишна възраст трябва да се направи изследване на белодробната функция, тест с 6-минутно ходене и компютърна томография с висока резолюция (HRCT) на белите дробове. При възможност трябва да се използват нискодозови протоколи. Серумното ниво на съдово-ендотелен растежен фактор тип D (VEGF-D) може да бъде полезно за установяване на изходно ниво за развитие или прогресия на ЛАМ в бъдеще. Подрастващите и възрастните пациенти трябва също така да бъдат консултирани относно рисковете, свързани с тютюнопушенето

и употребата на естрогени (като някои орални контрацептивни средства), които могат да утежнят въздействието на ЛАМ.

Кожа и зъби. Всички пациенти трябва да преминат през подробен клиничен дерматологичен и стоматологичен преглед към момента на диагностициране, за разкриване на лицеви ангиофиброми, фиброзни плаки по скалпа,хипо-меланотични петна или лезии тип конфети, фиброми по ноктите, шагренови петна, дефекти в зъбния емайл и интраоралнифиброми.

Сърце. При децата, особено под 3-годишна възраст, трябва да се направи ехокардиография (ЕхоКГ) и електрокардиограма (ЕКГ) за установяване наличието на рабдомиоми и/или аритмия. При пациентите с рабдомиоми, установени чрез пренатална ехография, може да се използва фетална ехокардиограма за определяне на лицата с висок риск от сърдечна недостатъчност след раждане. Ако няма кардиологични симптоми, не е необходимо извършване на ехокардиограма при възрастните пациенти, но поради възможно наличие на дефекти, свързани с проводимостта, които могат да окажат влияние на избора и дозирането на лекарства, се препоръчва провеждане на ЕКГ на изходно ниво.

Очи. Препоръчва се извършване на офталмологичен преглед, включително фундоскопия, при всички диагностицирани за КТС лица, с цел оценка за хамартоми и хипопигментни лезии на ретината.

Други. Въпреки че някои съдови аневризми, гастроинтестинални полипи, костни кисти и различни ендокринопатии могат да бъдат свързани с TSC, няма достатъчно доказателства в подкрепа на извършване на стандартна оценка към момента на диагностициране, освен ако не са налице клинични симптоми, които налагат специфично изследване.

2. Препоръки за <u>продължаващо наблюдение и лечение за лица с установена диагноза TSC.</u>

След установяването на диагнозата TSC и приключването на първоначалните диагностични оценки е необходимо продължаващо наблюдението с цел проследяване на прогресията на установените проблеми или лезии и възникването на нови (Таблица 14.6). Някои прояви започват в детството и има по-малка вероятност да причинят нови проблеми в зряла възраст, като сърдечни рабдомиоми или субепендимни гигантоклетъчни астроцитоми. Обратно, ЛАМ обикновено се появяват само при възрастни пациенти, а бъбречните прояви изискват значително по-сериозно проследяване и интервенции в зряла възраст, отколкото в детството, заради кумулативното естество на ангиомиолипомите и други бъбречни лезии. Други аспекти от TSC могат да съществуват през целия живот на

пациента – например епилепсия и ННСК, но специфичните прояви и влиянието върху здравето и качеството на живот варират. След първоначалното поставяне на диагнозата е необходимо продължаващо периодично наблюдение за осигуряване на оптимални здравни грижи и превенция на вторични усложнения, свързани с TSC. Овладяването на специфичните усложнения на КТС налага консултиране с интердисциплинарен екип.

Таблица 14.6. Препоръки за наблюдение и лечение на пациенти с поставена диагноза установена или потенциална комплексна туберозна склероза (TSC)

Органна система или специалност	**Препоръка**
Генетични изследвания	Предложение за генетични изследвания и семейна консултация, ако досега не са правени, за лица в репродуктивна възраст, обмислящи да имат деца.
Мозък	*МРТ на мозъка* през 1 – 3 години при асимптоматични пациенти с TSC под 25-годишна възраст за проследяване на поява на СЕГА. Пациентите с големи или нарастващи СЕГА, или СЕГА, водещи до асимптомно разширение на вентрикулите, трябва да се подлагат на МРТ на по-кратки интервали и пациентите и близките им трябва да бъдат обучени относно потенциала за нови симптоми. Пациентите с асимптомни СЕГА в детството трябва да продължат периодично да се подлагат на образни изследвания и в зряла възраст, за да се гарантира, че няма растеж. *Хирургична резекция при остро симптоматични СЕГА*. Възможно е ликвор-дрениращa операция (шънт). При избор на хирургична резекция или лечение с mTOR инхибитор при нарастващи, но асимптоматични СЕГА се оценяват рисковете от усложнения, нежеланите реакции, стойността, продължителността на лечението и потенциалното влияние върху коморбидността на TSC. Изследване за невропсихични нарушения, свързани с TSC(ННСК), поне веднъж годишно. Извършване на цялостна официална оценка за ННСК в ключови времеви периоди на развитието: ранно детство (0–3 г.), предучилищна възраст (3–6 г.), начална училищна възраст (6–9 г.), юношество (12–16 г.), ранна младост (18–25 г.) и ако е необходимо, и след това. Стратегиите за контрол трябва да са основани на профила на

	ННСК на всеки пациент и на научнообосновани насоки за добри практики/параметри за отделните нарушения (напр. нарушение от аутистичния спектър, синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието, тревожно разстройство). Да се обмисли необходимостта от индивидуален образователен план (ИОП). При внезапна промяна в поведението трябва да се направи медицинска/клинична оценка, за да се потърсят потенциални медицински причини за нея (напр. пристъпи, бъбречно заболяване). Провеждане на стандартна ЕЕГ при лица с известна или подозирана епилепсия. Честотата на стандартната ЕЕГ се определя според клиничната необходимост, вместо да следва определен интервал. Продължителна видео ЕЕГ от 24 часа или повече е подходяща при съмнение за пристъпи или при наличие на необяснени промени в съня, поведението или друго изменение в когнитивната или неврологичната функция. *Vigabatrin* е препоръчан като средство на избор при инфантилни спазми, а при неуспех може да се използва адренокортикотропен хормон (АСТН). Другите антиепилептични средства се прилагат според вида на епилептични пристъпи при конкретния пациент. Преценката за хирургично лечение при пациентите с медикаментозно-резистентна епилепсия при TSC, се извършена в център за хирургия на епилепсията.
Бъбреци	МРТ на коремна област на всеки 1–3 години до края на живота на пациента с цел проследяване за прогресия на ангиомиолипом и бъбречни кисти. Оценка на бъбречната функция (вкл. определяне на скоростта на гломерулната филтрация (GFR) и кръвното налягане най-малко веднъж годишно Емболизация, последвана от прилагане на кортикостероиди, като I линия на лечение за ангиомиолипом с остър кръвоизлив. Да се избягва нефректомия. Лечение с mTOR инхибитор като I линия на лечение за асимптоматичен, нарастващ ангиомиолипом с диаметър >2 cm. Селективна емболизация или резекция, щадяща бъбреците, са подходящи като II линия на лечение за асимптоматичен ангиомиолипом.

Бели дробове	Клиничен скрининг за симптоми на лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ), включително диспнея и задух при усилие, при всяка клинична визита. Консултация относно рисковете, свързани с тютюнопушенето и употребата на естрогени при лица, изложени на риск от ЛАМ, на всяка клинична визита КТ с висока резолюция (HRCT) на всеки 5–10 години при асимптоматични пациенти с риск от ЛАМ, ако няма данни за белодробни кисти в HRCT на изходното ниво. Ежегодно изследване на белодробната функция (изследване на белодробната функция и тест с 6-минутно ходене) и HRCT на всеки 2–3 години за пациентите, при които са открити белодробни кисти от HRCT Могат да се използват mTOR инхибитори за лечение на ЛАМ при пациенти с умерена до тежка или бърза прогресия на белодробна болест. Пациенти с КТС и ЛАМ са кандидати за трансплантация на бял дроб, но съпътстващите КТС заболявания могат да повлияят на пригодността на пациента за трансплантация.
Кожа	Ежегоден подробен дерматологичен преглед. Подходящо лечение на бързо променящи се, обезобразяващи или симптоматични кожни лезии, свързани с КТС, според лезията и клиничната обстановка, с подходи като хирургична ексцизия, лазер(и) или евентуално с топикален mTOR инхибитор.
Зъби	Подробен дентален преглед на всеки ≤6 месеца; панорамни рентгенографии до 7-годишна възраст, ако не са се били извършвани по-рано. Хирургична ексцизия или кюретаж на симптоматични или деформиращи стоматологични лезии, орални фиброми и костни челюстни лезии.
Сърце	Ехокардиограма на всеки 1–3 години при асимптоматични педиатрични пациенти до документиране на регресия на сърдечните рабдомиоми. При симптоматични пациенти може да се наложи провеждане на ЕКГ на по-кратки интервали или специализирана диагностична оценка. Ехокардиограма (ЕКГ) на всеки 3–5 години при асимптоматични пациенти независимо от възрастта с цел проследяване за дефекти, свързани с проводимостта. При симптоматични пациенти може да се наложи провеждане на ЕКГ на по-кратки интервали или специализирана

	диагностична оценка, като извънболничен мониторинг и мониторинг на събития.
Очи	Ежегодна офталмологична оценка при пациенти с установени офталмологични лезии или симптоми за нарушено зрение при оценката на изходно ниво. По-честото оценяване, включително на пациенти, лекувани с vigabatrin, има ограничена ефективност и не се препоръчва, освен при възникване на нови клинични опасения.

Литература:

1. Алгоритми за лечение на неврологичните заболявания. Българска неврология 2012, 12, 2.
2. Миланов, Ив. Търнев, Ив., Божинова, В., Тинчева, Р., Гергелчева, В., Литвиненко, И., Цонзарова, М. Болест на Pompe - препоръки за диагностика, проследяване и лечение в България. Педиатрия, 2013, 2, 22-28.
3. Миланов Ив. Български алгоритъм за диагностика и лечение на множествената склероза, Българска неврология, 2015, 16, Допълнение 1.
4. Миланов Ив. Български алгоритъм за диагностика и лечение на множествената склероза, п. р. Двигателни нарушения 2014, 11, 1, 5-39.
5. Миланов, И. Български алгоритъм за диагностика и лечение на множествената склероза. Двигателни нарушения, 2018, 15, Suppl. 1, 48 стр.
6. Божинова В, Чавдаров Ив., Миланов Ив. Диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с церебрална парализа. Консенсус - преработен и допълнен. Българска неврология 2014,15, 3, Допълнение 1, 256-267.
7. Миланов, И., В. Божинова, Е. Паскалев. Консенсус за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с Туберозна склероза – комплекс в България. Българска неврология 2016, 17, 2, приложение1, 171-181.
8. Миланов, И., Стаменова, П. Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчносъдовите заболявания. Българска неврология, 2013, 14, 3, suppl. 1, 170-189.
9. Миланов, И., Стаменова, П., Касо, В. Национален консенсус за профилактика, диагноза, лечение и рехабилитация на мозъчносъдовите заболявания. Българска неврология, 2018, 19, Suppl. 1, 32 стр.
10. Миланов, И., Трайков, Л., Стаменова, П., и сътр. Национален консенсус за ранна

диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, 2015.

11. Миланов Ив. Национален консенсус за диагностика и лечение на множествената склероза. п. р. Двигателни нарушения 2012, 9, 2, 5-40.
12. Миланов, Ив., Божинова, В., Търнев, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията, 2014 г., Българска неврология, 2014, 15, Допълнение 1, 1- 66.
13. Миланов, И., Захариев, З., Божинова, В. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Българска неврология, 2017, 18, приложение 2, 107-131.
14. Миланов, Ив. Национален консенсус за диагностика и лечение на имуномедиираните полиневропатии и невропатии.Двигателни нарушения, 2012, 9,1, 6- 34.
15. Миланов, Ив. Национален консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки. Cephalgia, 2010, 12 ,1, 6- 62.
16. Миланов, Ив. Национален консенсус за диагностика и лечение на Паркинсоновата болест. Двигателни нарушения, 2013, 10,1, 5- 32.
17. Миланов, Ив. Национален консенсус за диагностика и лечение на първичните типове главоболие., Cephalgia, 2009, 11, 2, 7- 18.
18. Миланов, И., Георгиев, Д., Грозева, В. Национален консенсус за диагностика и лечение на хиперкинетичните двигателни нарушения. Двигателни нарушения, 2017, 14, Suppl. 1, 32 стр.
19. Миланов И., Георгиев, Д., Грозева, В., Семерджиева, Н. Национален консенсус за диагностика и лечение на хиперкинетичните двигателни нарушения. 2018.
20. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания, 2012.
21. Миланов, Ив. Национален консенсус за диагностика и лечение на множествената склероза. Двигателни нарушения 2012, 9,2,5-40.
22. Миланов, И. Национален консенсус за приложението на терапевтична плазмафереза при неврологичните заболявания. Българска неврология, 2014, 15, Допълнение 3, 155-167.
23. Миланов, И.Неврология. Медицина и физкултура, София, 2012, 1055 с.
24. Петров, И., Титянова, Е., Андонова, С., Гроздински, Л., Петров, Н., Гиров, К., Постаджиян, А., Спасов, Л. Национален консенсус за механична тромбектомия при остър исхемичен мозъчен инсулт. Коти, ЕООД, София, 2016, 47 стр.
25. Титянова, Е., Стаменова, П., Гиров, К., Петров, И., Велчева, И., Гроздински, Л. и сътр. Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология. 2011, 48 стр.

26. American guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American heart association/stroke association 2013 recommendations. Stroke, 2013, 44, 870-947.
27. Bowen, A., James, M., Young, G., for the guideline group of the intercollegiate stroke working party. National clinical guideline for stroke. Prepared by the intercollegiate stroke working party. 2016.
28. Demaerschalk, B.M., Kleindorfer, D.O., Adeoye, O.M., Demchuk, A.M., Fugate, J.E., Grotta, J.C., Khalessi, A.A., Levi, E.I., Palesch, Y.Y., Prabhakaran, S., Saposnik, G., Saver, J.L., Smith, E.E., on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council of Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke, Stroke, 2016, 47, 581-641.
29. Kernan, W.N., Obviagele, B., Black, H.R., Bravata, D.M., Chimowitz, M.I., Ezekowitz, M.D., Fang, M.C., Fisher, M., Furie, K.L., Heck, D.V., Johnston, S.C., Kasner, S.E., Kittner, S.J., Mitchell, P.H., Rich, M.W., Richardson, D., Schwamm, L.H., Wilson, J.A. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke, 2014, 45, 7, 2160-2236.
30. Powers, W.J., Derdeyn, C.P., Biller, J., Coffey C.S., Hoh, B.L., Jauch, E.C., Johnston, K.C., Johnston, S.C., Khalessi, A.A., Kidwell, C.S., Meschia, J.F., Ovbiagele, B., Yavagal, D.R., on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment, AHA/ASA. Stroke, 2015, 46, 3024- 3039.
31. Wahlgren, N., Moreira, T., Michel, P., Steiner, T., Jansen, O., Cognard, C., Mattle, H.P. van Zwam, W., Holmin, S., Tatlisumak, T., Petersson, J., Caso, V., Hacke, W., Mazighi, M., Arnold, M., Fischer, U., Szikora, I., Pierot, L., Fiehler, J., Gralla, J., Fazekas, F., Lees, K.R., ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Int. J. Stroke, 2016, 11, 1, 134-147.