



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Редакционна колегия

Доц. д-р А. Алексиев, дм, главен редактор
Доц. д-р О. Григорова, дм, научен секретар
Проф. д-р Г. Ончев, дм, Проф. д-р И. Литвиненко, дм,
Д-р Ш. Мехрабиан

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на
НЕВРОЛОГИЯТА, ПСИХИАТРИЯТА (вкл. детска неврология и психиатрия)
и НЕВРОХИРУРГИЯТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Неврол. психиатр.
Nevrol. psychiatr.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>Д. Геренска, Цв. Великова. Ваксинация срещу COVID-19</i>	
при пациенти с неврологични заболявания	3
<i>Цв. Колева, М. Димитрова. Болест на малките мозъчни съдове –</i>	
нови подходи в диагностиката и лечението.....	12

РЕФЕРАТИ

Чревна невро-имунна ос: кръстосани взаимодействия между неврони,	
имунни клетки и микроорганизми	26
Консенсусни дефиниции за възникване на неврологични	
имуномедиирани нежелани лекарствени събития,	
свързани с употребата на чекпойнт инхибитори	31
ИЗ АРХИВИТЕ.....	38

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ 2/2021

ISSN 1311-6584 УДК 616.8

Организационен секретар: Весела Цъклева

Езикова редакция *И. Митева, В. Цъклева*

Редакция на англ. език *В. Колев*

Страниране *Д. Александрова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1

☎ 02/952 05 09, e-mail: v.tsakleva@cml.mu-sofia.bg

**ВАКСИНАЦИЯ СРЕЩУ COVID-19 ПРИ ПАЦИЕНТИ
С НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ****Д. Геренска¹, Цв. Великова²**¹Отдел „Лекарствена безопасност“, PPD – България;

Медицински университет – София

²Лаборатория по клинична имунология, УБ „Лозенец“;

Софийски университет „Св. Климент Охридски“ – София

Резюме. Ваксинацията срещу COVID-19 е една от водещите теми, обсъждани от медицинската общност в момента. Дискусията за обхвата на ваксинацията включва и поставянето на ваксини срещу SARS-CoV-2 при пациенти, диагностицирани с неврологични заболявания. В този обзор се разглежда ваксинацията срещу COVID-19 при пациенти с епилепсия, миастения гравис (и други невромускулни заболявания), множествена склероза, невродегенеративни заболявания, състояние след мозъчен инсулт, както и при пациенти с автоимунни неврологични заболявания. От множеството неврологични заболявания са избрани тези, тъй като са едни от най-често срещаните и потенциално инвалидизиращи за пациентите, както и защото са свързани с повишен риск от тежко протичане на COVID-19 и летален изход. На този етап информацията за безопасността и ефективността на наличните ваксини срещу SARS-CoV-2 при тази група пациенти е оскъдна. Въпреки това се смята, че пациентите с неврологични заболявания трябва да бъдат включени приоритетно в имунизационната кампания. Необходимо е да се отговори на редица въпроси относно ефективността и безопасността на наличните ваксини срещу SARS-CoV-2, както и относно подходящия момент да се постави ваксина спрямо състоянието на болния и неговото лечение.

Ключови думи: неврологично заболяване, COVID-19, COVID-19 ваксина, епилепсия, миастения гравис, автоимунен енцефалит, деменция, мултипла склероза

VACCINATION AGAINST SARS-COV-2 IN PATIENTS WITH NEUROLOGICAL DISEASES

D. Gerenska¹, Tsv. Velikova²

¹Drug safety department, PPD – Bulgaria;

Medical University of Sofia

²Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital "Lozenetz";
Sofia University "Sv. Kliment Ohridski" – Sofia

Abstract. Vaccination against COVID-19 is one of the key topics among the medical community nowadays. The discussion includes the administration of these vaccines to patients diagnosed with neurological diseases. This review addresses vaccination in patients with epilepsy, myasthenia gravis (and other neuromuscular diseases), multiple sclerosis, neurodegenerative diseases, stroke, and patients with autoimmune neurological diseases. We consider these conditions the most common, potentially disabling and associated with a higher risk of severe COVID-19 and death. At this stage, information on the safety and efficacy of available vaccines against SARS-CoV-2 is scarce for this group of patients. What is currently recommended and known is that patients with neurological diseases should be included in the immunization campaign with priority. There are a lot of questions about the efficacy and safety of available SARS-CoV-2 vaccines that need to be addressed. Additionally, proper timing should be chosen in regards with patient condition and the administered therapy.

Key words: *neurological disease, COVID-19, COVID-19 vaccine, epilepsy, myasthenia gravis, autoimmune encephalitis, dementia, multiple sclerosis*

Вирусът на SARS-CoV-2 доведе до глобална пандемия, която все още продължава с пълна сила и със създаване на нови вирусни варианти. Инфекцията с коронавируса, причиняваща COVID-19, носи риск от тежко протичане и усложнения при големи популации хора, особено при пациентите с хронични заболявания [1]. Тези от тях, които страдат от неврологични заболявания, са с повишен риск от тежко протичане на коронавирусната инфекция и летален изход [2].

Неимоверните усилия на учени от цял свят доведоха до създаването на безопасни и същевременно високоефективни ваксини. Тяхната цел е борба със заболяването, намаляване и елиминиране на смъртните и инвалидизиращите случаи на COVID-19. Към момента се смята, че единствено чрез ваксинация и проти-

воепидемични мерки може да се постигне контрол над това заболяване. В същото време имаше притеснения относно ефективността и безопасността на ваксините при пациенти с хронични и аутоимунни заболявания [3]. В тази връзка от съществено значение е да се съберат данни за ваксинацията и при пациентите с неврологични заболявания. Това е важно както за лекуващите лекари, така и за самите пациенти, които имат нужда от коректна информация как протича при тях ваксинацията срещу COVID-19 и какви странични ефекти биха могли да очакват. От съществено значение е и какъв е имунният отговор при тези пациенти, каква е ефективността на ваксините и дали прилаганата терапия оказва влияние на това.

Представяме данни за безопасността и ефективността на ваксините срещу COVID-19 при пациенти с най-разпространените неврологични заболявания.

COVID-19 ваксинация при пациенти с епилепсия

Епилепсията е едно от най-често срещаните неврологични заболявания, обвързано с повишена заболяемост и смъртност [4]. В голяма част от случаите пациентите с епилепсия имат и допълнителни придружаващи състояния, които биха могли да утежнят протичането на COVID-19 при евентуална инфекция: например тютюнопушене, затлъстяване, диабет, белодробни и сърдечно-съдови заболявания, онкологични заболявания. Такива пациенти попадат в една от рисковите групи за тежко протичане и летален изход при SARS-CoV-2 инфекция и трябва да бъдат внимателно проследявани [4]. За тази група пациенти от съществено значение е какво отражение биха дали ваксините срещу SARS CoV-2 върху контрола на гърчовете и разбира се, както е валидно за цялата популация, какви биха били останалите странични ефекти.

Проучване, проведено в специализиран център за лечение на епилепсия в Германия, дава обнадеждаващи резултати за безопасността на ваксинацията срещу COVID-19 при тази група пациенти. Въпреки че авторите посочват информацията като добита от малък брой пациенти, тя може да служи като отправна точка за бъдещи по-мощабни проучвания [5]. Към момента на стартиране на проучването 54 пациенти са получили първа доза от ваксината срещу COVID-19. По-голямата част от тях са прие-

мали медикаменти за контрол на гърчовете. Мнозинството са понесли ваксините много добре (използвани са препаратите на AstraZeneca/Oxford, Pfizer/BioNTech, Moderna) [5]. Най-честите странични ефекти, които участниците в това и други проучвания споделят, са главоболие, умора, треска и втрисане [5, 6].

При пациентите с епилепсия страничните ефекти, свързани с основното заболяване от епилепсия, са с най-голямо значение. Един от пациентите в проучването на Von Wrede е съобщил за повишаване честотата на гърчовете един ден след администрирането на ваксината срещу ковид. Допълнително, друг участник в проучването съобщава за появата на нов тип припадък. Нито един от участниците не съобщава за появата на епилептичен статус или трайно влошаване на състоянието [5]. Тези данни предполагат, че ваксинацията срещу вируса на SARS-CoV-2 ще бъде понесена добре от пациенти, страдащи от епилепсия, и съответно, имунизацията се смята за препоръчителна.

Massoud и сътр. описват, че относителният риск от поява и влошаване на гърчовете след първата и втората доза BNT162b2 и първата доза ваксини ChAdOx1nCoV-19 е 1,027 (95% CI 0,891-1,183), 1,019 (95% CI 0,928-1,119% CI) и 1.026 (95% CI 0.929-1.134), съответно [6]. След първата доза BNT162b2 само един пациент съобщава за развитие на епилептичен статус.

Допълнително проучването изследва и каква част от неваксинираната група все още се колебае да постави ваксина – 34,9%, а 37,9% са отказали ваксинация. Водеща причина сред пациентите за тази позиция е страхът от неблагоприятни ефекти (42,9%) и от влошаване на епилепсията (23,8%) [6].

COVID-19 ваксинация при пациенти с миастения гравис и други невромускулни заболявания

Миастения гравис е автоимунно заболяване. Характеризира се с наличието на антитела, които нарушават или прекъсват невромускулната трансмисия. Това може да се изразява в слабост и бърза умора на мускулите, които са под волеви контрол. Обикновено тези пациенти се лекуват непрекъснато и продължително с имunosупресивна терапия [7]. Те попадат в рисковата група от тежко протичане на коронавирусната инфекция [8]. За тях ефективната и безопасна ваксинация е от съществено значение. Несъм-

нено, тук също стоят два важни въпроса: как биха се отразили ваксините срещу SARS-CoV-2 върху основното заболяване на тези пациенти, какви странични ефекти биха имали и разбира се, ще развият ли пълноценен имунен отговор след ваксинация.

На този етап данните за ваксинация при тази популация от хора (като цяло пациентите с невромускулни заболявания) са ограничени. Те не са били включени в клиничните проучвания, проведени за безопасност и ефикасност на ваксините срещу SARS-CoV-2. Наличието на невромускулно заболяване не е контраиндикация за ваксинация, дори напротив, то е индикация. Една потенциална инфекция със SARS-CoV-2 би носила много по-голям риск от екзацербация на основното заболяване и последващи усложнения [9].

Към този момент няма данни за вземането на сериозни предпазни мерки или за наличието на предупреждения при ваксинация срещу SARS-CoV-2 при пациенти с невромускулни заболявания [9]. Изключение правят пациентите с невромускулни заболявания, които имат сериозно засягане на сърдечната и дихателната система, тези с имунодефицит и приемащите имunosупресивна терапия. При тях се препоръчва хоспитализация след ваксинация срещу ковид поради оскъдни данни за безопасност и ефективност в тази подгрупа пациенти. Разбира се, трябва да се направи индивидуална оценка на всеки пациент и неговото специфично състояние [9].

Наскоро публикуван клиничен случай дискутира ваксинацията срещу SARS-CoV-2 при пациентка на 74 години с миастения гравис, приемаща имunosупресивна терапия (микофенолат, преднизолон и екулизумаб) [10]. След завършен цикъл на ваксинация с иРНК ваксината на Pfizer/BioNTech при пациентката не се откриват белези на осъществен имунен отговор (SARS-CoV-2 RBD binding antibody level-Abbott Architect IgG II са отчетени като негативни). Осемдесет и пет дни след завършване на ваксинационния курс пациентката е имунизирана с иРНК ваксината на Moderna, с 29 дни отстояние между двете дози. След завършване на втория ваксинационен курс вече се откриват данни за осъществен задоволителен имунен отговор [10]. Този случай демонстрира как при някои пациенти с недобър имунен отговор след ваксинация би била полезна ваксинация с допълнителни дози с оглед получаване на имунна защита срещу вируса. Въпреки това са

необходими допълнителни проучвания върху повече от един пациент [10].

Обобщено, ваксинацията срещу ковид при пациенти с невромускулни заболявания е безопасна, не води до влошаване на контрола на основното неврологично заболяване, което би могло да се очаква при една евентуална инфекция със SARS-CoV-2 [9].

Ваксинация срещу COVID-19 при пациенти с множествена склероза

Множествената склероза представлява потенциално инвалидизиращо състояние на централната нервна система. При това заболяване имунната система атакува миелиновата обвивка, която покрива невроните, и това може да доведе до проблеми в „комуникацията“ между мозъка и останалата част от тялото. Възможно е множествената склероза да доведе до перманентни увреди на централната нервна система. В зависимост от степента на увредата симптомите могат да варират: от това пациенти да загубят напълно способността си да ходят самостоятелно до дълги периоди на ремисия, без да имат клинична симптоматика [11].

При пациенти със заболяване като множествена склероза например (автоимунно заболяване и без приемане на имunosупресивна терапия) се предполага, че ефикасността на ваксините не се различава от тази при общата популация [9]. При пациенти на имunosупресивна терапия антителната активност след имунизация може да бъде намалена, но клетъчно медирианият имуноен отговор да даде достатъчна защита срещу коронавирусната инфекция и лош изход от евентуално заболяване [9].

Ваксинация при пациенти с невродегенеративни заболявания

В допълнение, ваксинация срещу SARS-CoV-2 се препоръчва също така при популацията с деменция, както и за мозинството пациенти, преживели исхемичен инсулт и със съпътстващи сърдечно-съдови заболявания [12].

Като се има предвид всеобхватното засягане на възрастните с неврологични заболявания вследствие на пандемията, имунизацията срещу ковид трябва да бъде обсъдена с всеки пациент, да бъдат изтъкнати ползите и рисковете. Въпреки че данните са

ограничени, за момента няма информация за тревожни неврологични усложнения след имунизация срещу ковид. А в сравнение има множество данни за неврологични усложнения след инфекция със SARS-CoV-2 [12].

Специално внимание е редно да се обърне на пациентите, приемащи имунотерапия – времето за поставяне на дозите от ваксините е от важно значение. Като цяло, при безпрецедентната обстановка, в която се намираме, и крайно редките абсолютни контраиндикации за ваксиниране с наличните ваксини за ковид, American Academy of Neurology препоръчва на всички, отговарящи на условията пациенти, да бъде предложена ваксина срещу SARS-CoV-2 [12].

Ваксинация при пациенти с автоимунни неврологични заболявания

Автоимунният енцефалит е рядко заболяване с честота около 0.4/100 000 души население, като най-често е свързано с паранеопластични синдроми и специфични циркулиращи автоантитела, насочени към невронални протеини [13]. Понякога психичните симптоми могат да бъдат дебют на заболяването [14]. Има данни, че някои от формите на автоимунния енцефалит, като например anti-NMDAR (anti-N-methyl-d-aspartate receptor) енцефалита, могат да възникнат вследствие на преминала инфекция със SARS-CoV-2 [15].

Според препоръките на Научния консултативен борд по енцефалит (Encephalitis Society Scientific Advisory Panel) няма причина да вярваме, че ваксините срещу COVID-19 ще обострят енцефалита, последствията от енцефалита, ще провокират рецидив или ще направят лечението за енцефалит неефективно [16]. Това се основава на данните, които имаме за начина, по който действат тези ваксини, доказателствата от проучвания на други ваксини, подробни клинични проучвания на ваксините срещу COVID-19 и данни от наблюдение, след като повече от 8.08 милиарда дози ваксина са били поставени по целия свят (4-ти декември 2021 г.). Смята се, че ваксините срещу COVID-19 са безопасни за пациентите, които са имали енцефалит, включително за тези, които в момента са или наскоро са били на имunosупресивно лечение. Освен това нито една от водещите кандидат-ваксини

за COVID-19 не е „жива“ – което означава, че не съдържа вирус, способен да причини инфекцията [16].

Съществуват осъдени данни и за неврологични усложнения, като автоимунен енцефалит, заболявания на демиелинизация, синдром на Гилен-Баре (GBS), гърчове и остра енцефалопатия, докладвани при пациенти, получили ваксина срещу COVID-19 [17]. Въпреки това все още е спекулативно дали тези усложнения са случайни или случайно свързани с ваксината COVID-19. Патофизиологията на тези усложнения все още не е добре разбрана и се основава само на хипотези [18].

Заклучение

Пациентите с неврологични заболявания са изключително хетерогенна група, с голямо разнообразие от клинични симптоми, придружаващи заболявания и специфични рискови фактори. Влиянието на пандемията от COVID-19 върху тях и цялостното им физическо състояние трябва да бъде обект на допълнителни проучвания. На този етап препоръките за пациенти с неврологични заболявания са те да бъдат ваксинирани приоритетно срещу вируса на SARS-CoV-2. Наличната информация в тази посока следва да бъде разширявана с получаването на допълнителни данни за ефективността, безопасността на ваксините и развитието на имуен отговор при тези пациенти.

Библиография

1. Velikova TV, Kotsev SV, Georgiev DS, Batselova HM. Immunological aspects of COVID-19: What do we know? *World J Biol Chem*, 2020, 11(2), 14-29.
2. Liu L, Ni SY, Yan W et al. Mental and neurological disorders and risk of COVID-19 susceptibility, illness severity and mortality: A systematic review, meta-analysis and call for action. *E Clinical Medicine*, 2021, 40, 101111.
3. Velikova T, Georgiev T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int*, 2021, 41(3), 509-518.
4. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav*, 2020, 108, 107122.
5. Von Wrede R, Pukropski J, Moskau-Hartmann S et al. COVID-19 vaccination in patients with epilepsy: First experiences in a German tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav*, 2021, 122, 108160.
6. Massoud F, Ahmad SF, Hassan AM et al. Safety and tolerability of the novel 2019 coronavirus disease (COVID-19) vaccines among people with epilepsy (PwE): A cross-sectional study. *Seizure*, 2021, 92, 2-9.

7. Beloor Suresh A, Asuncion RMD. Myasthenia Gravis, 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
8. Camelo-Filho AE, Silva AMS, Estephan EP et al. Myasthenia Gravis and COVID-19: Clinical Characteristics and Outcomes. *Front Neurol*, 2020, 11, 1053.
9. Russo V, Politano L. Unmet needs on the management of COVID-19 vaccination in patients with neuromuscular disorders. *Acta Myol*, 2021, 40(3), 113-115.
10. Plymate LC, Pepper G, Krist MP, Koelle DM. Immunogenicity of repeat COVID-19 mRNA vaccinations in a patient with myasthenia gravis receiving mycophenolate, prednisone, and eculizumab. *J Transl Autoimmun*, 2021, 4, 100114.
11. Tremlett H, Marrie RA. The multiple sclerosis prodrome: Emerging evidence, challenges, and opportunities. *Mult Scler*, 2021, 27(1), 6-12.
12. Marsh EB, Kornberg M, Kessler K, et al. Quality Committee of the American Academy of Neurology. COVID-19 and Vaccination in the Setting of Neurologic Disease: An Emerging Issue in Neurology. *Neurology*, 2021, 10.1212/WNL.0000000000012578.
13. Ganesh A, Wesley SF. Practice Current: When do you suspect autoimmune encephalitis and what is the role of antibody testing? *Neurol Clin Pract*, 2018, 8(1), 67-73.
14. Великова Цв. Психиатрични симптоми като дебют на автоимунния енцефалит. *Неврология и психиатрия*. 2020, 51(2), 46-55.
15. Alvarez Bravo G, Ramió i Torrentà L. Anti-NMDA receptor encephalitis secondary to SARS-CoV-2 infection [Encefalitis anti-NMDA-R secundaria a infección por SARS-CoV-2]. *Neurología (English Edition)*, 2020, 35(9):699-700.
16. <https://www.encephalitis.info/Blog/covid-19-vaccination-statement>. Последен достъп 04/12/2021
17. Zuhorn F, Graf T, Klingebiel R et al. Postvaccinal Encephalitis after ChAdOx1 nCov-19. *Ann Neurol*, 2021, 90(3), 506-511.
18. Al-Mashdali AF, Ata YM, Sadik N. Post-COVID-19 vaccine acute hyperactive encephalopathy with dramatic response to methylprednisolone: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, 69, 102803.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
 Д-р Диляна Геренска
 e-mail: dilyana_gerenska@yahoo.com

БОЛЕСТ НА МАЛКИТЕ МОЗЪЧНИ СЪДОВЕ – НОВИ ПОДХОДИ В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО

Цв. Колева¹, М. Димитрова²

¹Отделение по нервни болести, ²Отделение по неврохирургия,
УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

Резюме. Мозъчносъдовите заболявания включват различни състояния, които засягат кръвоносните съдове на мозъка и мозъчното кръвообращение. Основните промени при невроизобразяване включват малки подкорови инфаркти, хиперинтензивност на бялото мозъчно вещество, лакуарни инфаркти, церебрални микрокръвоизливи, разширени периваскуларни пространства и мозъчна атрофия. Болест на малките мозъчни съдове може да се прояви с исхемичен и хеморагичен инсулт, деменция, психични разстройства, промяна в походката и уринарни смущения. Целта на обзорната статия е да разгледа класификацията, патогенезата, клиничното значение, невроизобразителните характеристики и лечението на болестта на малките мозъчни съдове.

Ключови думи: атеросклероза, болест на малките мозъчни съдове, деменция, исхемичен инсулт, церебрална амилоидна ангиопатия

CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE – NEW APPROACHES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Ts. Koleva¹, M. Dimitrova²

¹Department of Neurological Diseases, ²Department of Neurosurgery,
University Multiprofile Hospital for Active Treatment and Emergency
Medicine „N. I. Pirogov“

Abstract. Cerebrovascular disease includes different medical conditions that affect the blood vessels of the brain and the cerebral circulation. The main neuroimaging findings are small subcortical infarcts, white matter hyperintensities, lacunar inafarcts, cerebral microbleeds, enlarged perivascular spaces, and brain atrophy. The cerebral small vessel disease presents itself with ischemic and haemorrhagic stroke, dementia, psychiatric disorders, gait and urinary disturbances. The aim of this article is to review the classification, pathogenesis, clinical significance, neuroimaging characteristics and treatment of cerebral small vessel disease.

Key words: arteriolosclerosis, cerebral amyloid angiopathy, cerebral small vessel disease, dementia, ischemic stroke

Въведение

Мозъчносъдовите заболявания включват различни състояния, които засягат кръвоносните съдове на мозъка и мозъчното кръвообращение. Болест на малките мозъчни съдове (БММС) се отнася до група заболявания, които засягат малките артерии, артериоли, венули и капиляри (50-400 μm) на мозъка [1].

Малките съдове на мозъка се състоят от два компонента – лептоменингеален вазоганглион (между субарахноидното пространство и конвексната повърхност на мозъка) и перфориращите артерии (получени от предни, средни и задни мозъчни артерии, които кръвоснабдяват подкоровия паренхим). Малките мозъчни съдове осигуряват адекватен приток на кръв към подкоровите мозъчни структури [1, 2].

Болестта на малките мозъчни съдове се проявява главно с исхемичен и хеморагичен мозъчен инсулт, деменция, психични разстройства, промени в походката и уринарни смущения. С невроизобразителните методи се визуализират малки подкорови инфаркти, хиперинтензивност на бялото мозъчно вещество, лакунарни инфаркти, мозъчни микрокръвоизливи, разширени периваскуларни пространства и мозъчна атрофия [1, 2, 3].

Патогенеза

Патогенезата на съдовите заболявания все още не е добре известна. Често срещаните патологии за БММС могат да бъдат разделени на две групи – конвенционални съдови рискови фактори (атеросклероза, хипертония, захарен диабет и др.) и церебрална амилоидна ангиопатия (ЦАА), причинена от отлагане на β -амилоид [4]. През последните десетилетия се увеличава информацията за различните наследствени и генетични форми, причиняващи БММС.

Сред основните механизми, водещи до БММС, са намален мозъчен кръвоток, нарушена мозъчна авторегулация, ендотелна дисфункция и повишена пропускливост на кръвно-мозъчната бариера (КМБ) [1, 3]. КМБ е специализирана функционална бариера, която защитава мозъка и е доказано, че повишената пропускливост е характерна за БММС. Това нарушение води до увреждане на невроните, развитие на лакунарен инсулт, левкоариоза и деменция [5].

Установено е, че ендотелната дисфункция води до намаляване на церебралния кръвоток (хипоперфузия) при пациенти с БММС [3, 6], свързано също с тежестта на хиперинтензивността на бялото мозъчно вещество (WMH) в сравнение с нормалното бяло вещество [5, 7]. Косвена оценка на ендотелната дисфункция може да се направи чрез изследване на някои циркулаторни биомаркери, представени в табл. 1.

Таблица 1. Биомаркери за ендотелна дисфункция

Вид	Подвид
Възпалителни маркери	• Вътреклетъчна адхезивна молекула 1 [8] • С-реактивен протеин [9] • Нива на асиметричен диметил-аргинин (ADMA) [10] • Е-селектин, неоптерин и молекула на клетъчна адхезия [11] • ADMA и циркулираща прогениторна клетка (пациенти с CADASIL) [11]
Хомоцистеин	• Хиперхомоцистеинемия [12]
Коагулационни маркери	• Фибриноген [13] • Стойности на тромбин-антиромбин [13]
Серумен албумин	• Албуминурия (чувствителен биомаркер за системна ендотелна дисфункция) [14]
Серумен неврофиламент	• Неврофиламент (NfL) [15]

Скорешни проучвания на церебралната автозомно-доминантна артериопатия с подкорови инфаркти и левкоенцефалопатия (CADASIL), „спорадична“ болест на малките съдове и някои експериментални животински модели на моногенно заболяване предполагат възможните механизми при БММС – увреждане на функцията на извънклетъчния матрикс (ИКМ) и предимно наследственост (при млади пациенти с инсулт) [1].

Класификация

Все още няма единна класификация на болестта на малките мозъчни съдове. Европейската експертна група за малки мозъчни съдови заболявания предлага класификация въз основа на мозъчносъдовите патологични промени: артериолосклероза, спорадична и наследствена церебрална амилоидна ангиопатия, наследствени или генетични заболявания на малки съдове, различни от церебрална амилоидна ангиопатия, възпалителни и имуноло-

гично медиирани заболявания на малките съдове, венозна колагеноза и други заболявания на малките съдове, като пострадиационна ангиопатия [1, 2].

Guadraro-Godia и съавт. разглеждат БММС в два различни аспекта: патологична БММС и генетична БММС. Патологичният вариант на БММС включва две основни форми – церебрална амилоидна ангиопатия и неамилоидна форма (свързана с общи съдови рискови фактори). Установени са генетични фактори за церебрална автозомно-доминантна артериопатия със субкортикални инфаркти и левкоенцефалопатия (CADASIL), церебрална автозомно-рецесивна артериопатия с подкорови инфаркти и левкоенцефалопатия (CARASIL), инконтиненция пигменти и няколко други форми на БММС [3].

Атеросклероза

Атеросклерозата е известен възрастов съдов рисков фактор, свързан с болестта на малките мозъчни съдове, и е най-честата патология на малките съдове при възрастни пациенти. Нарича се хипертонична БММС и води до нарушена авторегулация на засегнатия малък съд, намален мозъчен кръвоток и хронична мозъчна хипоперфузия [16]. Едно от обясненията за хиперинтензивността на бялото мозъчно вещество при невроизобразяването е наличието на критична стеноза и хипоперфузия, включваща множество малки артериоли, главно в дълбокото бяло мозъчно вещество, които водят до непълна исхемия [16].

Церебрална амилоидна ангиопатия (ЦАА)

Церебралната амилоидна ангиопатия се характеризира с прогресивно натрупване на амилоиден протеин в стените на малките и средните артерии и артериоли [2]. Появява се при пациенти в напреднала възраст със или без деменция (64% до 85%) [1, 17]. Разпределението му в мозъчния паренхим е в областта на хипокампа и кората, корелирайки с когнитивните нарушения, причинени от ЦАА и други психични нарушения [1, 18]. Различни проучвания предполагат, че дифузните мозъчни микрохеморагии, микроинфаркти, хипоперфузията и хипоксията на бялото вещество (причинени от ЦАА) могат да бъдат отговорни за когнитивните

нарушения и деменция, независимо от болестта на Алцхаймер и болестта с телца на Lewy [1, 17].

Невроизобразителни маркери при болест на малките мозъчни съдове

За диагностициране на БММС и други „тихи“ мозъчносъдови заболявания невроизобразяването се превърна във важен инструмент, особено в ранния етап. Основните невроизобразителни характеристики на БММС са представени в табл. 2.

Таблица 2. Основни невроизобразителни маркери при БММС

Образни маркери	Основни характеристики
Скорошен малък подковов инфаркт	Невроизобразителни данни или клинични симптоми в резултат на остра тежка исхемия (лезия под 20 mm) на единична перфорираща артериола през последните няколко седмици [3, 19]
Хиперинтензитет на бялото мозъчно вещество (WMH)	Двустрани, предимно симетричен хиперинтензитет на T2 и FLAIR MPT с известна хипоинтензивност, различна от ликвора при T1 при по-възрастни индивиди със или без когнитивни нарушения [1, 3, 20]
Лакунарен инфаркт	Кръгла или оvoidна, подковова, изпълнена с течност кухина (от 3 mm до 15 mm в диаметър), разположена в базалните ганглии, вътрешната капсула, таламуса, корона радиата, centrum semiovale и мозъчния ствол [3, 19]
Разширено периваскуларно пространство	Запълнени с течност пространства, които следват типичния ход на съда, докато той преминава през сиво или бяло мозъчно вещество. Лезиите изглеждат линейни, кръгли или оvoidни с ликворен интензитет на всички MPT последователности, като диаметърът обикновено е по-малък от 3 mm [1, 3, 21]
Мозъчни микрохеморагии	Малки, кръгли или оvoidни (2–5 mm в диаметър, възможни 10 mm) области, наблюдавани на T2 секвенции на MPT [1, 3, 5]
Мозъчна атрофия	Намален мозъчен обем, който не е свързан със специфично макроскопско локално увреждане като травма или инфаркт при образното изследване. Симетричен или асиметричен намален общ обем, увеличени обеми на вентрикулите, увеличени повърхностни бразди и намалени специфични обеми на сиво или бяло мозъчно вещество [1, 3, 22]

Предлага се „общ скор при БММС“, който включва четири установени образни биомаркера при БММС (хиперинтензитет на бялото мозъчно вещество, лакунарни инфаркти, разширено периваскуларно пространство и мозъчни микрохеморагии) и оценя-

ва общата тежест на БММС. Общото натоварване се оценява визуално по скала от 0 до 4. В този резултат се дава точка за всяко от едно от изброените: наличие на лакуни, наличие на микрохеморагии, умерено до тежко разширено периваскуларно пространство и умерено до тежко изразен перивентрикуларен/дълбок хиперинтензитет на бялото мозъчно вещество [1, 23].

Jacques De Reuck оценява измененията на бялото мозъчно вещество, кортикалните микрохеморагии, кортикалните микроинфаркти, лакунарните инфаркти и кортикалната повърхностна сидероза при класическо изследване с ядрено-магнитен резонанс 7.0-Tesla. Той установява, че малки мозъчносъдови лезии могат да бъдат открити не само в мозъка на пациенти с инсулт или съдова деменция, но и при тези с невродегенеративни заболявания [24].

Друго послесмъртно проучване с магнитнорезонансна томография с висока разделителна способност (11,7-Tesla) на мозъка при пациенти с COVID-19 е извършено от Lee и съавт. Те откриват (с МРТ и хистопатологично изследване) различни точкови хиперинтензивности (които представляват области на микросъдови увреждания и пропускане на фибриноген), точкови хипоинтензивни лезии (съответстващи на обтурирани кръвоносни съдове) и области на линейни хипоинтензивности (интерпретиращи като микрокръвоизливи) [25].

Клинични прояви при БММС

Клиничните прояви на БММС зависят главно от конкретната причина за заболяването, засегнатите области на мозъка и скоростта на поява на симптомите. Обикновено се представя със симптоми на инсулт, прогресивно когнитивно влошаване, деменция, разстройство на походката, сфинктерни дисфункции и психични разстройства [1, 26, 27].

Ишемичен мозъчен инсулт

Инфаркт на малък съд, типичният тип инфаркт, свързан с БММС и наричан в миналото „лакунарен“ инсулт, представлява 20-25% от всички ишемични инсулти, с годишна честота от около 15 на 100 000 души [28, 29, 30]. Определението за „лакунарен“ инфаркт е лезия с диаметър под 15 mm в перфузионната територия на малка проникваща артерия [29, 30]. След проведена серия

аутопсии Фишер описа петте си класически „лакунарни“ синдрома: чист двигател, чист сензорен, атаксична хемипареза, дизартрия – несръчна ръка, и смесен сензомоторен [30].

Voiten и съавт. разделят пациентите с „лакунарен“ инфаркт на две групи: тези с единична „лакуна“, които имат предимно атеросклеротични рискови фактори, и тези с множество „лакуни“ и сигурна анамнеза за повишено кръвно налягане [31].

Когнитивни нарушения и деменция

Една от основните причини за съдови когнитивни нарушения е болестта на малките мозъчни съдове (около 45% от случаите на деменция). В повечето случаи това е свързано с „тихи“ лакунарни инфаркти (асимптомни инфаркти с определени лезии при невроизобразяване) [1, 32, 33, 34]. Uiterwijk и съавт. съобщават за лонгитудинално проучване, което установява значителен когнитивен спад, особено в екзекутивните функции в съчетание с по-висок общ скор при БММС при пациенти с хипертония [35].

Друг описан когнитивен спад се проявява с нарушение на вниманието и паметта, увреждания при превключване на различни задачи, забавена обработка на информацията, спад на вербалната флуентност и забавено припомняне. В областта на поведението симптомите показват апатичност, разстройство на настроението, депресия и нарушения в ежедневиия живот [1, 2, 27]. Може да включва също нарушения на съня, световъртеж, шум в ушите и други слухови разстройства.

Болест на Alzheimer (БА)

Съществува асоциация между БА и ключови невроизобразяващи маркери при БММС – лакунарен инфаркт, хиперинтензитет на бялото вещество и мозъчни микрохеморагии [3, 36]. Връзката между лакунарния инфаркт и компонентите на патологията на Алцхаймер, включително амилоид β ($A\beta$) и тау-протеин, е добре установена. Kandimalla и съавт. описват връзката на по-висок $A\beta 42$ и по-нисък тау-протеин при БА [37]. Предполага се, че лечението и профилактиката на БММС може да бъдат използвани и при БА, например със статини и цилостазол [3, 36, 38].

Паркинсонова болест (ПБ)

Установена е връзка между БММС и лекия паркинсонов синдром, известни като фини двигателни нарушения. Болестта на малките мозъчни съдове може да доведе до лек паркинсонов синдром чрез намеса в базалните ганглии – таламокортикални вериги, включващи както челния, така и теменния дял. Както лезиите на бялото вещество, така и лакунарните инфаркти са независимо свързани с наличието на лек паркинсонов синдром [3, 26]. Маркерите за изобразяване на БММС могат да бъдат полезен инструмент за ранно откриване на пациенти с двигателно увреждане. Някои проучвания свързват случаите на БММС с по-чести биомаркери на неврологични заболявания, като хипоехогенност на мозъчния ствол, хиперехогенност на substantia nigra и разширен III вентрикул. Хиперехогенността на substantia nigra е свързана с нарушения на походката, екстрапирамидни и когнитивни нарушения. Хипоехогенността на мозъчния ствол (nucleus raphe) корелира с тежестта на депресията [3, 40].

Невропсихични симптоми

Невропсихичните симптоми са често срещани при пациенти с болест на малките мозъчни съдове. Най-често срещаните от тях са представени в табл. 3.

Таблица 3. Невропсихични симптоми при пациенти с БММС

Автори	Симптоми	Описание
Tang и съавт. [41]	Халюцинация, възбуда, депресия, тревожност, дезинхибиция, апатия, раздразнителност, нарушение на съня, промени в апетита	Наличие на множество церебрални (предимно лобарни) микрокръвоизливи
Poggesi и съавт. [42]	Уринарни нарушения – никтурия, инконтиненция, чести позиви за уриниране	Свързани с възрастта промени в бялото вещество, вариращи от леки до тежки
de Laat и съавт. [39]	Нарушение на походката – нарушение на движението и равновесието	Както лезии в бялото мозъчно вещество, така и лакунарни инфаркти

Диагноза, профилактика и лечение на БММС

Диагнозата на БММС се основава на клинични особености, невроизобразяване на мозъчния паренхим, други диагностични методи (невросонология), оценка на рисковите фактори и др. Обикновено прогнозата е по-добра от други инсулти в краткосрочен план след появата (първичната лезия е малка и скоростта на възстановяване често е бърза).

Рисковите фактори за лакунарни инфаркти са добре известни – немодифицируеми рискови фактори (възраст, пол, раса) и придобити рискови фактори (артериална хипертония, тютюнопушене, захарен диабет, предсърдно мъждене, хиперхомоцистемия, хронично бъбречно заболяване, високи серумни нива на фосфат и затлъстяване) [1, 43, 44]. През годините са събрани много данни за значението на хипертонията като рисков фактор за инсулт. Много проучвания показват, че понижаването на кръвното налягане намалява риска от инсулт и деменция или когнитивните нарушения при пациенти, претърпели инсулт, и при пациенти без мозъчносъдова болест [1, 45].

Статините обикновено се използват за понижаване серумните нива на холестерол (предимно на нископлътностните липопротеини). Оказват благоприятно въздействие върху сърдечносъдовата система – подобряване на вазомоторния резервен капацитет и церебралната ендотелна функция, като по този начин имат протективен ефект срещу мозъчната исхемия [1, 46].

Златният стандарт за лечение на остър исхемичен мозъчен инсулт е прилагането на рекомбинантния интравенозен тъканен плазминогенен активатор (rt-PA), но неговата роля при лечение на лакунарен мозъчен инфаркт е дискуссионна поради различните патофизиологични механизми в сравнение с класическия инсулт, свързан с промени в големите артериални съдове и нарастващи рискове от кръвоизлив при пациенти с хиперинтензитет на бялото мозъчно вещество и церебрални микрокръвоизливи. Някои проучвания предполагат повишен риск от симптоматичен вътремозъчен кръвоизлив, особено при пациенти с множество микрокръвоизливи [1, 47, 48].

Антиагрегантната терапия обикновено се използва при лечението на исхемичните инсулти. De Sa Bouasquevisque и съавт. анализират подгрупите пациенти с лакунарен инсулт от всички

съответни рандомизирани контролирани проучвания до момента и предполагат 22% относително намаляване на рецидивиращия инсулт при включване на единичен антиагрегант в сравнение с плацебо подгрупите, като не установяват различна ефикасност при различните антиагреганти и липсата на отчетлива полза при двойна антиагрегантна терапия. Литературните данни не подкрепят подхода за „въздържане“ от антиагрегантна терапия при пациенти с показания за такава и установени мозъчни микрокръвоизливи (с МРТ) или преживели интрацеребрален кръвоизлив. Предполага се, че монотерапията с антиагрегант осигурява постоянна вторична профилактика на инсулт при пациенти с лакунарна исхемия [49]. Lundstrom и съавт. съобщават за липса на ефект от клопидогрел или резистентност към клопидогрел при пациентите с БММС, лекувани по повод на лек исхемичен мозъчен инсулт и транзиторна исхемична атака [50].

Cavalieri и съавт. предлагат понижаване стойностите на серумен хомоцистеин чрез използване на витамини от група В. Доказано е, че намалява нарастването на обема на хиперинтензитет на бялото мозъчно вещество (WMH) при пациенти с по-тежко протичане на БММС [51]. Наскоро беше установено, че витамин Е токотриенолите намаляват прогресията на WMH при здрави индивиди с хиперинтензитет на бялото мозъчно вещество [52].

През 2019 г. сравнителното проучване на Cilostazol и аспирин върху промени в мозъчните съдове (Cilostazol and aspirin on chANGES in volume of cerebral smaLL vEssel disease white matter chaNGEs – CHALLENGE) бе първото по рода си, което сравнява цилостазол и аспирин по отношение на промените в обема на WMH, както и промените на другите маркери при БММС. Резултатите ще дадат препоръки при избора на дългосрочна антиагрегантна терапия при пациенти с БММС, който в момента е противоречив в клиничната практика [53]. McNutchison и съавт. са провели метаанализ на различни рандомизирани контролирани проучвания на цилостазол (инхибитор на фосфодиестераза 3) за предотвратяване на инсулт, когнитивен спад или прогресия на рентгенологичните маркери при БММС. Цилостазол намалява рецидивиращите исхемични мозъчни инсулти, хеморагични инсулти, смъртни случаи, системно кървене, но може да причини главоболие и сърцебиене в сравнение с плацебо, аспирин или клопидогрел [54].

Заклучение

Болестта на малките мозъчни съдове е все по-разпространена, силно хетерогенна група от невроизобразителни маркери и разнообразна клинична картина. Всички подтипове на БММС споделят някои общи етиологични фактори. Някои патологични промени в ранния стадий на заболяването първоначално могат да бъдат обратими, но постепенно стават необратими, тъй като уврежданията в мозъчните съдове и тъканите се увеличават. Необходими са повече клинични проучвания относно диагностичните критерии за БММС, превенция и терапевтичен подход с оглед намаляване инвалидността от това заболяване.

Библиография

1. Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplantation*, 2018, 27 (12): 1711-1722.
2. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (7): 689-701.
3. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, et al. Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *Journal of Stroke*, 2018, 20(3): 302-320.
4. Smith EE, Markus HS. New Treatment Approaches to Modify the Course of Cerebral Small Vessel Diseases. *Stroke*, 2020, 51: 38-46.
5. Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, et al. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke*, 2003, 34: 806-812.
6. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res*, 2005, 97: 512-523.
7. Young VG, Halliday GM, Kril JJ. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology*, 2008, 71: 804-811.
8. Markus HS, Hunt B, Palmer K, et al. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke*, 2005, 36: 1410-1414.
9. Satizabal CL, Zhu YC, Mazoyer B, et al. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study. *Neurology*, 2012, 78: 720-727.
10. Kim Y, Kim YK, Kim NK, et al. Circulating matrix metalloproteinase-9 level is associated with cerebral white matter hyperintensities in non-stroke individuals. *Eur Neurol*, 2014, 72: 234-240.
11. Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 1800-1806.

12. Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, et al. Homocysteine and cerebral small vessel disease in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study. *Atherosclerosis*, 2011, 216: 461-466.
13. Notsu Y, Nabika T, Bokura H, et al. Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. *Am J Hypertens*, 2009, 22: 257-262.
14. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 2106-2111.
15. Gattringer T, Pinter D, Enzinger C, et al. Serum neurofilament light is sensitive to active cerebral small vessel disease. *Neurology*, 2017, 89: 2108-2114.
16. Ter Telgte A, van Leijsen EMC, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 387-398.
17. Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ, et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology*, 2017, 88 (5): 426-432.
18. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*, 2011, 69 (2): 320-327.
19. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (8): 822-838.
20. Schmidt R, Grazer A, Enzinger C, et al. MRI-detected white matter lesions: do they really matter? *J Neural Transm*, 2011, 118 (5): 673-681.
21. Riba-Llena I, Nafri'a C, Mundet X, et al. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension. *Eur J Neurol*, 2016, 23 (6): 1044-1050.
22. Jokinen H, Lipsanen J, Schmidt R, et al. LADIS Study Group. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study. *Neurology*, 2012, 78 (22): 1785-1792.
23. Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*, 2014, 83: 1228-1234.
24. De Reuck J. Post-mortem Image Validation of Small Cerebrovascular Lesions with 7.0-Tesla Magnetic Resonance Imaging. *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics*, 2020, 16 (2): 63-69.
25. Lee MH, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2021, 384: 481-483.
26. de Laat KF, van Norden AG, Gons RA, et al. Gait in elderly with cerebral small vessel disease. *Stroke*, 2010, 41 (8): 1652-1658.
27. Van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke*, 2005, 36(10): 2116-2120.
28. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial, *Stroke*, 1993, 24 (1): 35-41.

29. Behrouz R, Malek AR, Torbey MT. Small Vessel Cerebrovascular Disease: The Past, Present, and Future. *Stroke Research and Treatment*, 2012, Article ID 839151: 1-8.
30. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*, 1982, 32 (8): 871-876.
31. Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis. *Stroke*, 1993, 24 (5): 652-656.
32. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*, 2011, 42 (9): 2672-2713.
33. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2007, 6 (7): 611-619.
34. Xu X, Chan QL, Hilal S, et al. Cerebral microbleeds and neuropsychiatric symptoms in an elderly Asian cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88 (1): 7-11.
35. Uiterwijk R, Van Oostenbrugge RJ, Huijts M, et al. Total cerebral small vessel disease MRI score is associated with cognitive decline in executive function in patients with hypertension. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 301.
36. Cai Z, Wang C, He W, et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 1695-1704.
37. Kandimalla RJ, Prabhakar S, Binukumar BK, et al. Apo-E4 allele in conjunction with A beta42 and tau in CSF: biomarker for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8: 187-196.
38. Tai SY, Chen CH, Chien CY, et al. Cilostazol as an add-on therapy for patients with Alzheimer's disease in Taiwan: a case control study. *BMC Neurol*, 2017, 17:40.
39. De Laat KF, Tuladhar AM, Van Norden AG, et al. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain*, 2011, 134: 73-83.
40. Pavlović AM, Pekmezović T, Jovanović Z, et al. Transcranial parenchymal sonographic findings in patients with cerebral small vessel disease: a preliminary study. *J Ultrasound Med*, 2015, 34:1853-1859.
41. Tang WK, Chen YK, Lu JY, et al. Microbleeds and post-stroke emotional lability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80 (10): 1082-1086.
42. Poggesi A, Pracucci G, Chabriot H, et al. Leukoaraiosis and DISability Study Group. Urinary complaints in nondisabled elderly people with age-related white matter changes: the Leukoaraiosis And DISability (LADIS) Study. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56 (9): 1638-1643.
43. Chung CP, Peng LN, Chou KH, et al. High circulatory phosphate level is associated with cerebral small-vessel diseases. *Transl Stroke Res*, 2019, 10 (3): 265-272.
44. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Atheroscleroti. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American

- Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006, 37 (6): 1583-1633.
45. Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*, 2013, 382 (9891): 507-515.
 46. Erdos B, Snipes JA, Tulbert CD, et al. Rosuvastatin improves cerebrovascular function in Zucker obese rats by inhibiting NAD(P)H oxidase-dependent superoxide production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290 (3): 1264-1270.
 47. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, et al. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84 (3): 277-280.
 48. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*, 2014, 45 (10): 2900-2905.
 49. De Sa Bouasquevisque D, Benavente OR, Shoamanesh A. Antiplatelet Therapy in Cerebral Small Vessel Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19 (9): 61.
 50. Lundstrom A, Wallen H, Von Arbin M, et al. Clopidogrel resistance after minor ischemic stroke or transient ischemic attack is associated with radiological cerebral small-vessel disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (10): 2348-2357.
 51. Cavalieri M, Schmidt R, Chen C, et al. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke: the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) MRI-substudy. *Stroke*, 2012, 43 (12): 3266-3270.
 52. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomized double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol*, 2008, 7 (4): 310-318.
 53. Han HJ, Kim BC, Young YC, et al. A Comparison Study of Cilostazol and Aspirin on Changes in Volume of Cerebral Small Vessel Disease White Matter Changes: Protocol of a Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Dement Neurocogn Disord*, 2019, 18 (4): 138-148.
 54. McHutchison C, Blair GW, Appleton JP, et al. Cilostazol for Secondary Prevention of Stroke and Cognitive Decline. *Stroke*, 2020, 51: 2374-2385.



Адрес за кореспонденция:

Д-р Цветомила Колева

koleva.cvetomila@gmail.com

ЧРЕВНА НЕВРО-ИМУННА ОС: КРЪСТОСАНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ НЕВРОНИ, ИМУННИ КЛЕТКИ И МИКРООРГАНИЗМИ

Jacobson, A., Yang, D., Vella, M. et al. The intestinal neuro-immune axis: cross-talk between neurons, immune cells, and microbes. *Mucosal Immunol* 14, 555–565 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00368-1>

Линк към статията: <https://www.nature.com/articles/s41385-020-00368-1>

Стомашно-чревният тракт е плътно инервиран от сложна мрежа неврони, които координират витални физиологични функции. Обзорът на Jacobson и сътр. обобщава последните проучвания, изследващи кръстосаните взаимодействия между невроните, инервиращи червата, резидентните имунни клетки и епителни клетки както при хомеостаза, така и по време на инфекция, хранителна алергия и възпалително заболяване на червата. Подчертана е ролята на тези неврони в регулирането на функциите на вродените и адаптивните имунни клетки и чревните епителни клетки. В това взаимодействие чревната микробиота участва чрез настройване на невро-имунната ос. Разбирането на молекулярните механизми, управляващи чревните невро-имунни сигнални оси, ще подобри познанията ни и може да осигури нови терапевтични таргети за лечение на редица възпалителни заболявания.

Изследванията на взаимодействието между нервната и имунната система датират от древността. Особено добре то е документирано в контекста на болката и неврогенното възпаление. Възпалителният отговор е описан преди две хиляди години от римския енциклопедист Aulus Cornelius Celsus (25-50 г. пр. н. е.), дефиниран по четирите основни признака на възпалението *rubor, tumor, calor, dolor* и *functio laesa* (**Бел. реф. Основните признаци на възпалението са част от имунологичните прояви, свързани с него и медирани от редица имунни клетки и медиатори**). Така болката, предизвикана от нервната система, е неразривно свързана с възпалението. През последните няколко десетилетия изследователите започнаха да демонстрират, че периферната нервна система, включително сензорните и автономните неврони,

активно сигнализируют на имунната система и съдовете в процеса на възникване и поддържане на възпалението.

В края на 1800 г. беше доказано, че възпалителният отговор, описан от Celsus, се медира и от периферните нерви. Например денервацията на кожата води до промени във вазодилатацията, която придружава възпалението. В началото на 1900 г. беше показано, че невронни активатори като синапено масло причиняват възпаление по зависим от сензорните неврони начин. Смята се, че това се случва чрез локален „аксонен рефлекс“, при който първоначалният стимул активира невроните, което води до активиране извън първоначалния стимул. Тази идея обяснява наблюдението, че отличителните белези на възпаление често обхващат по-голяма площ от първоначалното засягане (напр. при нараняване, инфекция). Сър Thomas Lewis потвърждава тези открития по описания от него невронален „троен отговор“, медиран от аксонален рефлекс, вазодилатация и оток, които обикновено свързваме с възпаление. **(Бел. реф. Вазодилатацията е друг механизъм, тясно свързан с екстравазацията на имунни клетки и медиатори от кръвта в засегнатите тъкани, което води до оток, затопляне, зачервяване и увреждане на функцията.)** Той открива още, че прекъсването на инервиращи кожата нерви води до намаление на възможността за възпалителна реакция, което показва неврогенния компонент на процеса.

Напредъкът на науката позволи през 60-те години на миналия век да се характеризират невронните медиатори на възпалението, включително неuropeптидната субстанция Р (SP), калцитонин генен рецепторен пептид (CGRP) и други. Молекулни и физиологични проучвания установяват, че CGRP и SP действат и върху гладкомускулните, ендотелните и имунните клетки, медирайки вазодилатация, оток и възпаление на тъканите.

Ключова концепция в невро-имунологията е свързана със сензорно-автономните рефлексни на далечни разстояния. Тук основна роля в регулирането на имунитета имат парасимпатиковите или симпатиковите неврони. Един новаторски пример за тази концепция, „възпалителният рефлекс“, е описан за първи път от Kevin Tracey и сътр. в началото на 21-ви век. Тази невро-имунна верига включва блуждаещия нерв и неговата модулация на производството на TNF- α в далака по време на възпаление, включи-

телно ендотоксичен шок и бактериален сепсис. В тази рефлексна верига вагусовите сензорни аферентни неврони установяват наличие на възпаление, предават сигнала до мозъчния ствол и чрез автономна обратна връзка по вагусовите еферентни неврони водят до потискане на системното производство на TNF. В далака освобождаването на епинефрин и норепинефрин активира холин ацетил трансфераза положителните Т-лимфоцити, които продуцират ацетилхолин, който инхибира TNF- α продукцията от спленичните макрофаги. **(Бел. реф. Това е нагледен пример за това как нервната и имунната система си взаимодействат на принципа на обратна връзка, така че след възникване на възпалението и секреция на редица медиатори, чрез които TNF- α , нервната система да окаже потискащо действие чрез „възпалителен рефлекс“ и така да се регулира силата и продължителността на възпалението.)**

Невроните също така експресират рецептори за цитокини и други медиатори, освободени от имунни клетки, включително TNF- α и IL-1 β . Много имунни медиатори могат функционално да променят невронната сигнализация, включително сенсibiliзацията на сензорните неврони при болка. Експресията на рецептори на вродения имунитет (pattern-recognition receptors) се наблюдава и върху невроните, което позволява едновременно наблюдение на микробни сигнали и от имунната система, и от нервната система. Имунните и епителните клетки експресират сродни рецептори за невротрансмитери и неuropeптиди, както и невронни медиатори, полагайки основата за двупосочна комуникация. **(Бел. реф. Като се има предвид тази споделена функция, пресичането на невроните с вродени имунни клетки вероятно улеснява синергичното улавяне на сигнали от околната среда и бърза адаптация при нараняване и инфекция на тъканите.)**

Адаптивната имунна система в червата (основно Т- и В-лимфоцити) също играе ключова роля за създаване на имунната толерантност в червата, поддържане целостта на бариерата и развиване на дълготрайна памет срещу вредни патогени и опасни антигени. **(Бел. реф. В същото време, чревната микробиота е критичен регулатор на развитието на имунната и нервната система в червата. Без наличието на нормална мик-**

рофлора развитието и съзряването на имунната система на новороденото са нарушени.)

Доказано е, че тази взаимна регулация между микробиома и имунната система е резултат от невронното детектиране на микроорганизми и инициране на транскриптомни и функционални промени в клетките. Напр. чревните неврони на дебелото черво установяват наличието на микробиота чрез експресия на транскрипционния фактор арил въглеродороден рецептор (Ahr), който се активира при досег с широк спектър хранителни, микробни и ендогенни метаболити. Ahr-невронното сигнализиране е необходимо за организацията на чревната нервна система и оцеляването на невроните, особено за регулирането на мотилитета. Микроорганизмите също така могат да модулират активността на външните неврони, инервиращи червата.

Предвид всички тези данни не е изненадващо, че чревната микробиота повлиява невро-имунната сигнализация. Оказва се, че микробните сигнали извършват фина настройка и регулация на тези взаимодействия, вместо да ги елиминират. Нещо повече, докато нормалната микробиота насърчава правилното невро-имунно функциониране, дисбиозата води до анормална чревна невронална и имунна функция. Микробната дисбиоза влияе негативно на невро-имунните взаимодействия по различни механизми. Например индуцирана от чревна инфекция загуба на чревни неврони е пряко зависима от микробната дисбиоза в резултат на инфекцията. Лечението с антибиотици и последваща реколонизация с нормална микробиота след изчистване на патогена насърчават възстановяването на чревните неврони почти до нивата преди инфекцията. Все още не е ясно кои коменсални видове или микробни продукти участват във възстановяването на чревната нервна система. Смята се, че видовете от родовете *Bacteroidales* и *Erysipelotrichaceae* по-скоро предразполагат към предотвратяване на възстановяването. **(Бел. реф. Това едновременно смущение на двете системи при дисбиоза вероятно е реципрочно, тъй като предварителните доказателства също предполагат невро-епителна регулация на състава на микробиома.)**

Повече проучвания се фокусират върху това как чревният микробиом настройва невро-имунните и невро-епителни взаимодействия, но има и такива, които предполагат, че невроните регу-

лират състава на микробиома. Проучвания с 16s rRNA генно секвениране на чревен микробиом в Nav1.8+ или TRPV1+ мишки без сензорни неврони показват, че именно тези популации от неврони регулират състава на чревната микробиота. Мишките без сензорни неврони показват значително по-малко сегментни филаментозни бактерии (SFB), по-малко коменсали върху епитела, който колонизира илеума, както и фоликул-асоциирания епител (FAE) на пейеровите плаки с М клетките. Поддържането на SFB от невроните медира резистентност на тънките черва срещу колонизация със *Salmonella*, вероятно чрез инхибиране на патогенна инвазия на FAE.

В съответствие с тяхната роля във фините настройки на невро-имунните взаимодействия, се смята, че микробната модулация, променяща сигнализирането, е обратима. Все още нерешени проблеми остават да се разбере ролята на микробиотата за поддържане функционалната активност на нервната система, какви други невро-имунни взаимодействия се модулират от чревните микроби, каква е ролята на микробните продукти в тези взаимодействия. ***(Бел. реф. Проучвания върху клетъчни култури и животински модели биха били полезни в натрупване на данни, които да се използват след това за създаване на дизайн и за проучвания с участие на хора.)***

Д-р Цв. Великова, дм

КОНСЕНСУСНИ ДЕФИНИЦИИ ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА НЕВРОЛОГИЧНИ ИМУНОМЕДИИРАНИ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ СЪБИТИЯ, СВЪРЗАНИ С УПОТРЕБАТА НА ЧЕКПОЙНТ ИНХИБИТОРИ

Guidon AC, Burton LB, Chwalisz BK, et al. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021 Jul;9(7):e002890. doi: 10.1136/jitc-2021-002890. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2021 Dec;9(12):1. PMID: 34281989; PMCID: PMC8291304.

Линк към статията: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281989/>

Разширяването на одобрените от Американската администрация по храните и лекарствата (US Food and Drug Administration, FDA) показания за употреба на имунни чекпойнт инхибитори (immune checkpoint inhibitors, ICI) при пациенти с туморни заболявания доведе до значим терапевтичен успех за тези пациенти, но и регистрация на свързани с имунната система нежелани лекарствени събития/реакции (НЛР). Неврологичните НЛР при лечение с ICI имат честота от 1-12% и висок процент смъртност в сравнение с други НЛР. Липсата на стандартизирани дефиниции на състоянията, свързани с неврологичните имуномедиирани НЛР, води до погрешна класификация на синдрома и възпрепятства използването на базирани на доказателства лечения и транслационни проучвания.

Целта на проучването на Guidon и сътр. е да се разработят консенсусни насоки за подход при възникване на имуномедиирани НЛР, включително дефиниции на състоянията, асоциирани с тях, и тяхната степен на тежест. Работна група от четирима невролози изготвя консенсусните насоки и дефиниции за имуномедиираните НЛР, които са прегледани от мултидисциплинарен панел от онколози и експерти по НЛР за дефиниране на състоянията, свързани с неврологичните имуномедиирани НЛР при употреба на ICI.

Имунните чекпойнт инхибитори (ICI) революционизираха терапията на различни видове тумори и броят на пациентите, лекувани с тези средства, нараства драстично. От 2011 г. досега седем лекарствени агента от групата (ипилимумаб, пембролизумаб, ниволумаб, цемиклимаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб),

насочени към имунни контролни точки, са одобрени от FDA за повече от 60 показания. (Бел. реф. *Имунните контролни точки – „чекпойнтс“, се включват, когато протеини на повърхността на Т-лимфоцити разпознават и се свързват с протеини на повърхността на други клетки, напр. туморни. Когато имунната контролна точка върху имунната клетка и протеинът на другата клетка се свържат заедно, те изпращат сигнал за „изключване“ към Т-клетките. Това може да попречи на имунната система да унищожи раковите клетки, което е една от функциите ѝ. Имунотерапевтичните лекарства, наречени чекпойнт инхибитори (ICI), действат, като блокират свързването на протеините на контролните точки с техните съответни протеини. Това предотвратява изпращането на "изключващ" сигнал, което позволява на Т-клетките да са функционално активни и да унищожават раковите клетки.*)

Изчислено е, че над 233 000 пациенти с рак отговарят на условията за лечение с ICI годишно само в САЩ. ICI се използват не само като монотерапия или в комбинация един с друг, но вече едновременно с химиотерапия, таргетна терапия или радиолечение.

Имуномедираните странични ефекти ограничават използването и терапевтичния потенциал на ICI. Честотата на имуномедираните НЛР при пациенти, лекувани с имунотерапия, се оценява на приблизително 1-12%, като периферната нервна система е засегната два пъти по-често от централната нервна система. Имуномедираните НЛР, заедно с имуномедиирания миокардит, по-често причиняват смърт в сравнение с други НЛР. Именно поради тези причини е важно да има стандартизирани дефиниции на състоянията, предизвикани след лечение с ICI.

Използван е модифициран Delphi процес за постигане на консенсус в два кръга анонимни оценки от панелистите и две срещи за обсъждане на спорните области. Панелистите са оценили използваемост, уместност и точност по 9-точкова скала в електронни анкети. Обобщените отговори на анкетата са включени в ревизираните дефиниции.

Консенсусът се основава на числови оценки, използвайки метода за уместност на RAND/Калифорнийския университет в Лос Анджелис (UCLA), с предварително определени дефиниции. Двадесет и седем панелисти от 15 академични медицински центъра са гласували по общо 53 скали за оценка (6 общи насоки, 24

компонента за дефиниране на заболяванията на централната и 18 за периферна нервна система, 3 критерия за тежест и 2 изявления за оценка на клинични проучвания). От тях 77% (41/53) са постигнали консенсус в първия кръг. След ревизии по всички точки е постигнат консенсус във втория кръг.

Постигнати са консенсусни дефиниции за седем основни заболявания: имуномедиан менингит, имуномедиан енцефалит, имуномедиан демиелинизираща болест, имуномедиан васкулит, имуномедиан невропатия, имуномедиан невромускулни разстройства и имуномедиан миопатия. За всяко имуномедиан разстройство са използвани шест дескриптора на диагностичните компоненти: подтип на заболяването, диагностична сигурност, тежест, асоциация с автоантитела, обостряне на съществуващо заболяване или възникване *de novo* и наличие или отсъствие на съпътстващи имуномедиан НЛР. Диагностичната сигурност не винаги е пряко свързана със сигурността, че дадени НЛР са имуномедиан НЛР (т.е. може да се третират и вероятни или възможни събития). *(Бел. реф. Наличието на имуномедианно състояние изисква допълнително диагностично уточняване поради своята тежест, неблагоприятна прогноза и риск от усложнения. Механизмите на тези НЛР остават да бъдат дефинирани и може да се дължат на хетерогенни причини сред пациентите дори при използването на един и същ агент. Свърхреактивният имунен отговор може да бъде задвижван от премахването на толерантността чрез IC1, повлияващи автореактивни Т-клетки, медиан от макрофаги токсичност или производство на антитела от активирани В-клетки.)*

За да се увеличи максимално точността на дефинициите и да се предотврати погрешна класификация на „определени“ пациенти, дефинициите са изградени така, че повечето пациенти да достигнат до „вероятна“ категория, като това би било достатъчно в повечето случаи за лечение на имуномедианите НЛР, свързани с употребата на IC1. Панелът също така подчертава, че подобрението при прилагане на кортикостероиди не е специфично за неврологичите имуномедиан НЛР и не трябва да се използва като основен критерий за установяване на етиологията. Освен това пациентите трябва да бъдат лекувани с подходящи дози имуномодулиращи или имunosупресивни терапии, преди да бъдат категоризирани като резистентни или рефрактерни на лечение.

Критерии за определяне на неврологичен синдром като признаци на имуномедиирани НЛР при терапия с ICI

Няколко особености увеличават вероятността неврологичните признаци или симптоми, започващи след прилагане на ICI, да представляват имуномедиирани НЛР. Диагностицирането на имуномедиираните НЛР изисква други потенциални етиологии да бъдат разумно изключени чрез изследване, съобразено с всеки пациент.

Време на поява

Повечето имуномедиирани НЛР се появяват в началото на лечението, обикновено в рамките на 6 месеца от започване или смяна на ICI, въпреки че те могат да се появят във всеки момент по време на лечението или след завършването му. За да се считат за имуномедиирани НЛР, симптомите трябва да започнат в рамките на 12 месеца от последната инфузия на ICI. По правило нов неврологичен синдром, проявяващ се повече от 12 месеца след последната инфузия на ICI, е малко вероятно да бъде част от имуномедиирани НЛР. Възможните имуномедиирани НЛР се появяват между 6 и 12 месеца след завършване на терапията ICI, но по-рядко. Диагнозата и доказателството за свързаност при тези по-късни имуномедиирани НЛР може да изискват по-висока „тежест на доказване“ при отделния пациент. *(Бел. реф. Причината за включване на времето на поява на НЛР при приложение на ICI е, че имуномедиираните реакции изискват определено време, за да бъдат задействани. Имуномедиираните НЛР се различават от токсичността, причинена от цитотоксични или таргетни лечения. Времето до проява на НЛР може да бъде забавено и да не следва цикличен модел, както се вижда при конвенционалните цитотоксични средства.)*

Съществуващи неврологични разстройства

Внимателната анамнеза, първоначалният неврологичен преглед и допълнителните данни помагат да се потвърди или изключи неврологично заболяване преди употребата на ICI. По-

вечето пациенти с анамнеза за леки симптоми или контролирани неврологични заболявания не изискват допълнителна оценка от невролог преди започване на ICI. Въпреки това пациенти с известни имуномедиирани неврологични нарушения или пациенти със системни автоимунни състояния с неврологично участие могат да бъдат консултирани преди започване на ICI терапия или скоро след това. Такава оценка е особено важна за невро-имуно-логични състояния с рецидивиращ или флукутиращ характер, като миастения гравис и множествена склероза.

Съпътстващи имуномедиирани НЛР и припокриващи се синдроми

Пациентите често имат имуномедиирани НЛР, засягащи множество системи или нервната система мултифокално. Наличието на неврологични НЛР може да увеличи вероятността тези симптоми да представляват неврологични имуномедиирани НЛР. При наличие на неврологичен синдром винаги трябва да се обмисля и възможността за припокриване между различни състояния и НЛР, напр. миопатия или миастения гравис с миокардит, менингит с енцефалит).

Подобрение при спиране на ICI и/или започване на кортикостероиди

Подобрението при прекратяване на ICI терапия и/или започване на кортикостероиди или друга имуномодулираща терапия се очаква при повечето пациенти с имуномедиирани НЛР и допълнително подкрепя диагнозата. Някои имуномедиирани НЛР обаче могат да бъдат рефрактерни/резистентни на лечение или да доведат до хронично заболяване или необратим неврологичен дефицит. Липсата на подобрение при лечението не изключва възможността за имуномедиираните НЛР, които са резистентни или необратими.

Неспецифични симптоми или неопределени събития

Симптоми като главоболие, объркване, умора и в някои случаи тремор са твърде неспецифични, за да се определи, че става дума за имуномедиирани НЛР при терапия с ICI. Неврологичен

синдром може да бъде свързан с други имуномедиирани НЛР (напр. главоболие като проява на имуномедирана ендокринопатия, прогресия на раковото заболяване и др.

Автоантитела

Някои имуномедиирани НЛР са свързани с добре характеризирани невронноспецифични антитела. Тези антитела могат да бъдат известни преди прилагането на ICI или открити по време на време на появата на имуномедираните НЛР. Когато се назовават имуномедираните НЛР при пациент с известно преди това анти тяло, препоръчва се включването на наименованието на анти тялото като част от диагнозата (напр. „определена имуномедирана миастения гравис с антитела към ацетилхолиновия рецептор“ или „вероятен имуномедиран миелит с наличие на CRMP5 анти тяло“). Пациентите могат допълнително да имат нисък титър на автоантитела след ICI терапия, повечето от които са неспецифични. *(Бел. реф. Трябва да се има предвид, че нисък, умерено висок или висок титър на автоантитела, най-често антинуклеарни, може да се среща при пациенти с онкологични заболявания. Те могат да се дължат на самото заболяване или да са вследствие на цитотоксична терапия, която унищожава ракови клетки, автоантигени стават достъпни за имунната система и се активират автореактивни Т- и В-лимфоцити. Обикновено наличието на антинуклеарни антитела е временно явление и не е свързано с аутоимунно заболяване.)*

Паранеопластични синдроми

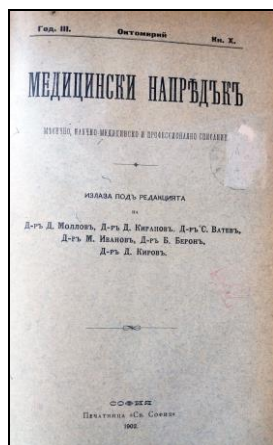
Пациентите може да имат паранеопластични синдроми, обострени или предизвикани от ICI терапия. Разграничението между процес, задвижван от онкологичното заболяване, и имуномедиирани НЛР, може да има значителни последици за лечението, въпреки че много аспекти на диагностиката и терапевтичния подход се припокриват. Подобно на подхода при наличие на автоантитела, дефинициите на състоянията включват критерии за връзка между тях. Следователно пациентът може първоначално да има „възможна“ или „вероятна“ диагноза, преди да стане „си-

гурна“ и тези пациенти обикновено имат нужда от мултидисциплинарен екип специалисти.

В заключение, одобрената система за дефиниции на неврологичите имуномедиирани НЛР при лечение с ICI осигурява гъвкавост за повишаване на нивото на диагностична специфичност, за фина настройка на лечението. Нещо повече, тези дефиниции са ключова стъпка към бъдещи, основани на доказателства, препоръки за справяне с неврологичните имуномедиирани НЛР.

Д-р Цв. Великова, дм

ИЗ АРХИВИТЕ



Душевно болнитѣ (лудитѣ) у насѣ.

Отъ **Д-ръ Н. Московъ**

Ако напърѣдка на цивилизацията у единъ народъ, ако нравствения уровень у него се цѣнеше по неговитѣ стрѣмления и готовность да се грижи за ония свои съотечественици, които, по своя или наслѣдетвенна вина, сж станали неспособни физически или умствено да прѣодоляватъ многобройнитѣ пречки въ живота за нормално и прилично живѣние въ обществото, безсѣмнено е, че нашия народъ не само не ще бѣде въ реда на напърѣднатитѣ въ това отношение народи, но едвамъ ли не ще го видимъ заедно съ считанитѣ за останали назадъ, по отношение на отглѣжданieto на болнитѣ си и лудитѣ си, народи.

Неуспоримъ фактъ за всѣкого отъ насѣ е, че било по бѣдностъ, било по други причини, които считамъ за излизно да изброявамъ тукъ, ние, българитѣ, твърдѣ малко обичаме да жъртуваме за благодарения, които иматъ за цѣль подобренieto участва на болнитѣ, страждущитѣ — нещастнитѣ отъ злата си орисница или отъ злополучие, което ги е настигнало въ тѣчение на и така тежкии животъ.

Гдѣ сж у насѣ приюти за станалитѣ неспособни за работа старци, изоставени да търкатъ последнитѣ дни, отъ и така на тѣгления отъ старостъ животъ, въ мизерия и постоянни лишения? Гдѣ сж заведенiята за нещастнитѣ глухонѣми или слѣпи, които, като лишени отъ ония чувства, чрѣзъ които влизатъ въ сношение съ външния свѣтъ, правятъ ги чужди на свѣта, въ който сж хвърлени, и не се постараваме да ги снабдимъ до негдѣ чрѣзъ добититѣ отъ произвѣденията за човѣшкии умъ и трудъ срѣдства и ги туримъ въ сношение, макаръ отчасти, съ своитѣ близки? Какво пѣкъ да кажемъ, за внезапно осиротѣлитѣ по своя неволна или на родителитѣ имъ вина, въ умствено, нравствено или физическо отношение? Тия които не прѣди много сж се развали, както вѣчки други, на богатата и хубоститѣ на природата, или

на творенията на човърския умъ? — Тия които наричаме изобщо *луди, умопобъркани или душевно болни*?

Ако има въпросъ отъ обширната медицинска наука, който най-малко да е занимавалъ, както лѣкаритѣ така и ръководителитѣ на обществото въ България—попечителитѣ, така да се каже, на това общество, натоварени и способни да му помагатъ, ако искрено пожелаеха, безъ съмнение е въпроса за *нервно и душевно болнитѣ* у насъ. Същевременно нѣкъ и безспорно е, че ако има категория болни, за отглѣжданieto и лѣкуването на които се изисква не само специалисти лѣкари, но и специално подготвенъ за прислушване и отглѣждане персоналъ съ специално подготвени адания и помѣщения, то сѣ *душевно болнитѣ*.

Какъвто щете болень вземете, отъ вътрѣшната медицина хирургията и нейнитѣ подраздѣления, щомъ има едно дѣло, и единъ да прислугва на болния и да дава лѣкарствата предписани отъ лѣкари, като изпълнява въ сѣщото врѣме и порѣчкитѣ му (нѣщо, което ще направи всѣки свѣстенъ чловѣкъ), всѣка почти стая може да служи за жилище, на такъвъ болень. Но така ли е съ болния отъ душевна болестъ? Така ли е съ единъ лудъ, който много често (да не кажа винаги) е измѣнилъ всецѣло или отчасти своятъ понятия за всичко, което го окръжава: прѣдметитѣ, лицата, движенията, дѣйствиата, даже и сжжденията на другитѣ? Трѣбва ли да споменювамъ за неговитѣ порочни наклонности и стрѣмленieto му да врѣди на себе си или окръжающитѣ го, породени отъ него фалшиви идеи, халюцинации или илюзии? Най-послѣ да споменювамъ ли за ужаса и страха даже на близкитѣ на болния, които каратъ всѣкого почти у насъ да бѣга отъ лудъ? Само привикнали съ живота и начина на отглѣжданieto на тия болни, въ специални помѣщения, съ нуждитѣ срѣства за третиране такива болни, хора могатъ да имъ бждѣтъ ползвани за оздравяването имъ. Това е безспорно, това могатъ да го засвидѣтелствуватъ не само лѣкари и прислуги, които сѣ имали работа съ душевно болни, но и фамилиитѣ, които сѣ имали нещастieto да иматъ такъвъ болень между своятъ членове.

Наистина, и въ другитѣ по-напреднали и по-възмжжяли отъ нашата България европейски държави, въпроса за психиятрия по-късно се е явилъ и се е подложилъ на по-коренно и всеостранно изучаване, а отгледването на принадлежащитѣ къмъ тоя клонъ отъ науката болни да се захваща едвамъ въ втората половина отъ миналото столѣтие; но веднѣжъ тоя въпросъ миналъ въ границитѣ на научнитѣ познания, вече и лѣкари и администратори се заловили сериозно за приспособление на добититѣ по тоя въпросъ знания да ги прилагатъ и къмъ лѣкуването и отглѣжданieto на душевно болнитѣ.

Закъсняването да се подигне и разрѣши тоя въпросъ въ по-благоприятна смисълъ въ другитѣ държави се обяснява съ тъмнотата, въ която се е намирала и науката въ това отношение.

До когато не сѣ биле извѣстни въ сжидностъ причинитѣ на заболяванията отъ душевнитѣ болести; до когато душевно-болнитѣ сѣ биле смятрани, като хора завладени отъ дявола, такива, въ

които, поради свои или наследствени алии или грѣхове, сѣ навѣтали разни али духове; естествено е било, щото тогавашното общество съ такива понятия за лудитѣ, не е можало и не трѣбвало да прави жертви, да взема човѣколюбиви мѣрки, да се отнася съ особено внимание и добръ да третира лицата принадлежащи на дявола, притежателитѣ на злитѣ духове. Напротивъ, обществото съ такива понятия за душевно-болнитѣ, е търсило по-скоро чрезъ изтѣзаване, чрезъ унищожаване, да намали извора на злото, както сега ние преслѣдваме и убиваме опаснитѣ микроби, изолираме въ не особено удобни помѣщения, чумавитѣ, холѣринитѣ и лепрознитѣ болни. Така може да се обясни океанното положение, въ което сѣ биле изоставени и държани въ продължение на цѣли вѣкове лудитѣ — осиротѣлитѣ, въ умствено и нравствено отношение, човѣшки същества, едноврѣмешнитѣ жилища на които, съ всичкитѣ имъ принадлежности и сръдства за мѣчение и изтѣзаване, исѣхватъ само ужасъ и отвращение у насъ, размѣсено съ съжаление за тая тъмна за човѣшкия умъ епоха.

Трѣбваше да се появятъ нѣкои по просвѣтени умове, съ ясни познания за естеството и причинитѣ на болѣстѣта (Pinel, 1851 г.) и неговитѣ послѣдователи и ученици, които да отворятъ очитѣ и на колеги и на владѣтели и общественни служители и се убѣдятъ малко по-малко, че нещастницитѣ, сматрани дотогава като носители въ утробата си на дявола, и различни али духове; бѣснитѣ, вещицитѣ и пр. и пр. не сѣ нищо друго освѣнъ болни, както всички други болни, само че сѣдалището на болѣстѣта е другагдѣ; заболялия органъ е другъ, за да се вдигнатъ и изхвърлятъ веригитѣ и разнитѣ джелатски оръдия; да се позволи свободния входъ на благотворното слънце въ тъмнитѣ влажни и мърсни жилища на тии болни. Въ кжсо врѣме сравнително се издигнаха тукъ тамъ въ по голѣмитѣ градове грамадни, даже лукоозни здания, за да се поставятъ лудитѣ, умопобърканитѣ, при условия, които нѣматъ за цѣль да изнѣждатъ али духове и дявола отъ тѣхъ, а да ги обграждатъ съ грижи и сръдства за запазването имъ, за по бързото имъ излѣкуване, пущанieto имъ на свобода и възвръщанieto имъ на онова право, отъ което, по незнание, бѣха лишени въ продължение на нѣколко вѣкове.

Въ сравнително малко години Европа и Америка, па почти цѣлия свѣтъ, като че ли се надпрѣварваше да издирва и изучава научни сръдства и методи, да създава по благоприятни условия за отгѣлжданieto на забравенитѣ, онеправданитѣ, поради нашето невѣжество, толкова дълго врѣме нещастни болни. Съ това, като че ли бацитѣ ни и ние искаме да поправимъ грѣшкитѣ си спрямо тая категория болни, и въ кжсо врѣме да исплатимъ задържания и закѣсѣлия за исплащанie къмъ тѣхъ общественъ дългъ. Въ кжсо врѣме хората на науката, тии на управленieto и възпитанieto чрезъ трудъ, пожертвувания, писменно и устно възвѣха измѣжду всичкитѣ слоеве на обществото мнѣнието и убѣждението, че първо и душевно болнитѣ сѣ болни, както всички други; че у тѣхъ побъркването въ кръвообращението и храненieto на нервната система произвѣжда съответствующитѣ външни проявления

въ умствената и нравствената сфера на човѣка, сѣщо така, както побъркването на кръвообращението и храненето въ дихателната, пищеварителната и други системи, произвеждатъ външни болѣзни проявленія въ съответственитѣ сфери. Доказа се, че ако болнитѣ сѣ болѣтъ органѣ или цѣла система, напр. дихателната, могатъ да се лѣкуватъ и излѣкуватъ и, въ по-късо или дълго врѣме, чрѣзъ особни грижи и лѣчебни срѣдства, да се възвѣрнатъ на обикновеннитѣ си занятия, сѣщо така и болнитѣ сѣ болѣтъ органѣ на нервната система, сѣдалището на умствената и нравствената дѣятелностъ на човѣка — лудитѣ, могатъ пакъ, съ особени свойствени на болѣстата имъ лѣчебни срѣдства и отгльждане, да бѣдятъ лѣкувани и излѣкувани и възвѣрнати въ обикновения правиленъ и нормаленъ животъ на обществото.

Безспорно е сега, че ако у единъ здравъ организмъ, здравъ индивидуумъ, по една или друга причина — отъ простуда, силно изнуряване или ударъ — се побърка кръвообращението или храненето въ единъ отъ неговитѣ органи, то индивидуума ще заболѣе и, споредъ това кой органъ е зачекнатъ, ще се появятъ болѣзни явления, съответствующи на ненормалното функциониране на тоя органъ. Напр. ако човѣкъ заболѣе отъ пневмония, плеаритъ, охтика или бронхитъ, то ще се появятъ бѣлодробни болѣзни проявленія, като: бързо дишанне, кашляние, хрананне, бодежъ и други условия отъ лѣкаря, при слушане и чукане гърдитѣ на болния, ненормални признаци. Ако ли пъкъ това побъркване сполѣти храносмилателния органъ, заболѣятъ напр. стомаха и червата, то заболѣлия индивидуумъ ще прояви болѣзни проявленія, като: диарейно повръщанне, не охотностъ за ѣденіе и др. подобни, извѣстни почти на всѣки отъ насъ проявленія. Съ подобающитѣ лѣчебни срѣдства и дитетични свѣѣти както кашлицата, храненіе и бързото дишанне и прочее у първия болѣтъ, така повръщаннето, диарейата, безапетитността и другитѣ новопоявивши се или преувеличени функции и проявленія у втория болѣтъ ще прѣминатъ и болнитѣ ще почнатъ изново своя нормаленъ животъ.

Ако ли пъкъ побъркването въ кръвообращението и храненето се случи въ главния мозъкъ, центра на умствената, нравствената, чувствителната и двигателната сфери на човѣка, то и болѣзненитѣ проявленія ще бѣдатъ отъ другъ родъ и естество. Споредъ това, кой отъ тия центрове е болѣзнено зачекнатъ, самъ или всички заедно ще имаме прѣувеличение или намаление или свѣршеното изчезване на външнитѣ проявленія и дѣятелностъ на тия центрове. Ако напр. побъркването се е случило въ центра на умствената дѣятелностъ, въ прѣдната, челната областъ на главния мозъкъ и то въ повече чрѣзъ пълнокръвие или раздразнение, тогава ще имаме постоянно, не свързано говорене, изказване брани, безъ никаква свѣзъ, мисли и дѣми, несъответствующи нито на социалното, нито на материалното положение на заболѣлия и най-малкото външно впечатление ще прѣдизвиква пѣлъ родъ идеи, изразявани безъ логика и смисълъ. Ако това побъркване е отъ недоимъкъ, т. е. зависяще отъ малокръвие или притисканне, то външнитѣ, болѣзненитѣ проявленія ще се из-

разяват въ абсолютно или относително неговорение, мжчно схващане и възприемане отъ окръжаващата срѣда на силни даже впечатления и пълното или относително неразбиране на най-необходимитѣ къмъ себе си задължения.

Така ще бжде и съ побъркването въ кръвообращението и храненето въ центроветѣ на нравственната, чувственната и двигателнитѣ сфери. Ще се проявятъ, екзажерация или относително намаление до пълно изчезване на нравственитѣ, чувственитѣ и двигателнитѣ проявления у заболѣли.

Ако ли най-послѣ всичкия мозъкъ е зачекнатъ отъ побъркването, то ще имаме картинитѣ или на единъ буенъ, звѣроподобенъ лудъ съ всичкитѣ послѣдствия за самия него и окръжаващитѣ го, или маложизненъ, инертенъ трупъ, у когото само слабото дишане и биение на сърдцето свидѣлствуватъ за съществуването на животъ, докаранъ до послѣдното си изражение.

Но, както при първитѣ два примѣра, при грѣдно болния и стомашно заболѣли, отсгранихме болѣзеннитѣ проявления съ съответствующитѣ лѣчебни срѣдства и диететични съвѣти и възврънахме болнитѣ на прѣдишнитѣ имъ занятия, като възстановихме побъркването на кръвообращението и храненето въ органитѣ на дишането и храносмилането; така сѣщо съ възобновяването на правилното кръвообращение и хранение въ органа на умственната, нравственната, чувствителната и двигателната дѣятелности на челоуѣка, чрезъ подходящитѣ лѣчебни срѣдства и съвѣти, ще можемъ да възвѣрнемъ заболѣли — въ тоя случай душевно болни, лудия, въ нормалния общественъ животъ. Съ тая само разлика, че тука трѣбватъ нѣкои особености, изисквани отъ естеството на болѣстѣта и за които ще говоря въ една послѣдующа бесѣда (или статия).

Веднѣжъ измѣнено понятieto за душевно болнитѣ (лудитѣ), т. е., че и тѣ сѣ болни, както всички други болни, съ тая разлика, че вмѣсто единъ органъ е боленъ другъ, вмѣсто бѣлия дробъ, сърдцето, стомаха и пр.; то и срѣдствата и начина за третирането и отглеждането, а слѣдователно и лѣкуването имъ трѣбаше да се измѣнятъ, издигнаха се голѣми, даже луксозни, здания, почти еднакви съ тия на другитѣ болници, въ които се приемаха душевно-болнитѣ, но вече не облѣчени въ дрипели, вързани съ въжѣ и вериги, гонени и малтретирани отъ наглѣдницитѣ и служителитѣ имъ, като диви звѣрове; но тия болни, споредъ естеството и вида на болѣстѣта имъ се поставиха въ условия, заобиколиха се съ грижи и старания, едва ли не по-голѣми отъ тия на другитѣ болни.

Понеже мозъчно болнитѣ, лудитѣ, освѣнъ собственото, причинено отъ заболѣването си, страдание, могатъ да причиняватъ нови страдания и поврѣди на сами себе си, но и да произвѣдятъ такива на окръжаващитѣ ги, то и болницитѣ за душевно-болнитѣ освѣнъ грандиозни си, казарменъ, видъ — съ високи зидове за изолирането имъ отъ обществото — снабдиха се тѣ съ дрѣхѣ и инструменти за лѣкуването имъ; но къмъ тия болници и въ самитѣ тѣхъ захванаха да се прибавятъ помѣщения и условия, които да-

ваха възможност да се постигне по скорошното имъ оздравяване и възвръщането имъ къмъ правилния и подобающа на човѣка животъ, отъ който временно се отклоняваха чръзъ своитъ несъобразни и вѣдни дѣяния спрямо себе ся и обществото.

Отъ послѣднитъ нѣколко години пакъ едно голѣмо движение се произведе въ странство въ полза на пълното прѣобразуване въ начина на хоспитализиранieto (hospitalisation) на лудитъ, който до *Esquirol-a*, който мислеше, че „*Азилътъ* (болница за лудитъ) трѣбва да бѣде самичекъ главния инструментъ на лѣкуванieto имъ“, се считаше като отъ капитална важностъ.

Когато Pinel скѣса веригитъ на лудия, той стете, а заедно съ него всичкитъ му послѣдователи, между които и Esquirol, до послѣднѣо вѣрше, че, за да се получи оздравяването му, необходимо бѣше да се подложи душевно-болния на специална хигиена и тая специална хигиена се състоеше въ изолиранieto му отъ останалия свѣтъ. Азилитъ, които се построиха, бѣха заградени съ високи стѣни, даже отдѣленията за специалнитъ душевно-болни, имаха свои отдѣлни огради и сношенията съ външния свѣтъ бѣха станали малки и много рѣдки. Възвръщанieto и възобновяванieto на разума, излѣкуванieto на това отвратително заболяване, което прави заболялия да губи сдържанностъ, прилични обноски спрямо окръжаващитъ го, да губи, съ една рѣчь, всякаква свѣзъ въ думи и дѣла, дѣйствиелно зависи по скоро отъ хигиената, отъ колкото отъ медицината и то много по-малко чръзъ медикаменти, отъ колкото чръзъ специалнитъ хигиенически условия, въ които се постави болния.

Тръгнаха въ пѣти на стрѣмленieto да търсятъ все по-подходящи и по подходящи срдства за по скорошното излѣкуване на лудитъ, алиениститъ, а заедно съ тѣхъ и всичкитъ ржководящи кръгове въ държавитъ на Европа и Америка, захванаха да прилагатъ, при голѣми парични жертви, разни методи и системи за постиганieto на гонимата цѣль — да възвѣрнатъ по-скоро заболялитъ мозъчно или душевно-болни, които временно изгубваха човѣшкия си образъ и постѣпки, на нормалния имъ животъ и занятия. Снабдиха азилитъ не само съ всичко, що науката бѣше открила, инструменти и машини, но къмъ тѣхъ се прибавиха градини, мѣста за развлѣчение за игри и работа. Опитватъ се разни системи за отглежданieto и по скорошното излѣкуване на лудитъ при относителна свобода, отъ която, въ продължение на много вѣкове, бѣха лишени. Чръзъ системата Oreen-dog (отворена врата) отвориша се вратитъ и паднаха ключалкитъ, отключванieto и заключванieto на които зловищо напомнява още ония тъмни вѣрмена, когато на душевно болния се гледаше като на дивъ звѣрь, заключенъ въ своята клѣтка. Опитва се системата за лѣкуване лудитъ, буйни или кротки, чръзъ постоянна почивка — чръзъ продължително постѣлно лѣжание. Най-послѣ въ по голѣми размѣри се прилага и системата чръзъ свободна физическа работа, било въ полето, било въ работилници, отъ дѣто лудитъ, освѣнъ че извличатъ значителна полза за по скорошното си оздравяване, но отъ малкитъ си отъ начало, увеличающитъ се въ

последствие, надници, получаватъ и материална облага, толкова нужна слѣдъ завръщанieto имъ при сѣмейството си и въ обществения животъ.

Съ една рѣчь, въ странство не пощадиха и не щадятъ никакви жертви, за да поставятъ и лудитѣ въ сѣщитѣ благоприятни условия, както и другитѣ болни, да имъ се приложатъ сѣщитѣ опити и научни познания, да се радватъ на всичкитѣ плодове на човѣшкия умъ и енергия, за по-скорошното имъ освобождение отъ страданията имъ и възвръщанieto на свободата и сѣмействата имъ.

Считамъ за сега за излишно да се впускамъ въ подробности по разнитѣ системи за отглеждане и лѣкуването на лудитѣ и душевно-болнитѣ. Това ще бѣде прѣдметъ на нѣколко по нататъшни мои статии.

Нека се попитаме и видимъ сега, какво сме направили ние българитѣ, въ продължение на 23 годишенъ самостоятеленъ политически животъ въ това отношение.

Првъз тоя периодъ ние видѣхме да се разширяватъ и на, ново да се въздигатъ грамадни, луксозни здания за военни училища, клубове и казарми; да се откупуватъ или съграждатъ разкошни и обширни помѣщения за обществени учреждения и тѣхнитѣ архиви; сравнително богати и не скромни здания за училища и гимназии и най-послѣ негдѣ и разкошни и величествени здания за помѣщения за болни отъ всичкитѣ почти видове болести; съ една рѣчь, държавата постепенно, споредъ ерѣдствата си, на мѣри мѣсто, дѣто да постави и народнитѣ си служители, отъ дѣто да не излизатъ болни или поврѣдени и своитѣ разни видове болни, дѣто да намиратъ всичкитѣ почти удобства за по-скорошното имъ оздравяване отъ своитѣ недѣзи.

Единичката категория болни, за които нищо или почти нищо не сме направили до сега, то сѣ душевно болнитѣ, тия болни, за които строго и безпристрастно погледнато, споредъ сѣществото на заболяването и неговитѣ послѣдствия за самия боленъ и обществото, би трѣбвало да направимъ ако не повече, то поне не по малко жертви, отъ тия направени за другитѣ болни, за да се приближиме до сѣщия процентъ на оздравяване у лудитѣ, какъвто той е достигналъ въ другитѣ държави.

Ако тия болни ъ врѣме намираха отворени вратитѣ на специална болница, съ нейнитѣ приспособления, гдѣто на врѣме приемани, на врѣме третирани и лѣкувани, изобщо ъ врѣме поставени при благоприятни за болѣстѣта имъ условия; то и тѣхното оздравяване щеше да става на врѣме. По тоя начинъ, азилитѣ ни щѣха да могатъ по често да изпущатъ здрави душевно заболяли, и да приематъ все новозаболяли, на които по лесно и по въ кѣсо врѣме би се възврънало здравieto; а не въ кѣсо врѣме (въ 4—5 год.) тия болници, на които само външния надписъ, безъ други приспособления и уреди за лѣкуване на обитателитѣ имъ напомнятъ, че това сѣ лѣчебници, а като такива, се запълватъ съ хронически, почти всички неизлѣчими, болни. Тая бѣше участъта на всичкитѣ ни до сега сѣществующи психиа-

трически отдѣления и днесъ достигнахме въ България да нѣма кждѣ да поставимъ единъ поне острозаболѣлъ и съ надѣжда за поправление умопобърканъ.

Такъвъ боленъ ще трѣбва или да се постави затворенъ и, то ако има влиятелно лице да му изработи, въ нѣкоя лудница, гдѣто да остане постепенно лишаванъ отъ най необходимиятъ надзоръ, съчувствие и афекция отъ страна на неговитѣ близки и лѣкарския персоналъ, комуто не даватъ никакви срѣдства и да търка въ мизерия и нищета останалитѣ дни на живота си. Или по състоятелнитѣ фамилии да изживяватъ грамадни за пращанieto и продължителното лѣкуване въ страпство за лудитѣ си членове, сумми, които достигатъ до непоносимост и въ края на краищата самитѣ тия фамилии дохождатъ да изкупятъ послѣднитѣ си срѣдства и се виждатъ принудени да изоставятъ и своя душевно боленъ въ сѣщото това състояние, въ което се намира току що описания случай, или най послѣ изоставени отъ самото си заболяване безъ никакви грижи, нещастнитѣ умопобъркани умираатъ отъ изтѣзаванне по манастири, участъци или нѣкои задани или изчезватъ безслѣдно негдѣ отъ студъ, гладъ и пр.

Въобщо погледнато на въпроса за душевно болнитѣ едва ли ние сега не се намираме въ оная епоха на Ринелъ преди 50 и повече години, когато лудитѣ, поради погрѣшното понятие, за болѣстѣта имъ, не заслужаваха никакво внимание, никакво състрадание отъ когото и да било. Не е ли срамно и грѣшно, безсловѣчно даже да изоставимъ на произвола на сѣдбата едно значително количество наши братя и сестри, затворени, почти, като животни, безъ да си спомниме, че и за тѣхъ сѣщо плачатъ и очакватъ възвръщанието имъ дѣца, мже и жени. Че и тия нещастни болни сѣжъ потребни за сѣмействата си и тѣ, както и другитѣ болни, само съ повече грижи и жертви могатъ да оздравѣятъ и се върнатъ при огнищата си.

Кон сѣжъ причинитѣ на тая аномалия, които повлече слѣдъ себе си пъкъ безсходния пътъ, въ който навлѣзохме въ това отношение?

Нѣка ми бѣде позволено да укажа само на нѣкои отъ тѣхъ безъ да имамъ най-малкото намѣрение да упрѣквамъ когото и да било.

Прѣди всичко, слѣдъ освобождението на България при Александровската болница се построи единствениятъ психиатрическо отдѣление за 70 — 80 душевно болни мже и жени, съградено безъ система и подходящъ на болѣстѣта планъ, безъ никакви приспособления, машини и уреди за правилното лѣкуване на лудитѣ. Завѣжданieto на отдѣлението и отглѣжданието на болнитѣ се повѣри въ рѣцѣтъ на не дотамъ подготвени по специалността си хора. Поради малката си оитностъ, поради голѣмитѣ си грижи за урежданieto на държавата по другитѣ отрасли на управлението и малкото врѣме и срѣдства, съ които разполагахъ тия хора, това единичко отдѣление безразборно се напълни и препълни съ луди, на които единичката разлика състоеше въ повечето или помалкото отсѣствие на разума.

Кждъ 1883—84 год. въ гр. Варна, случайно, се намѣри едно по-голъмо, изоставено още отъ турцитѣ, здание, което можеше да служи за складиране на въщи или неодушевени прѣдмети, за затворъ, казарма, à la rigueur за обикновена, безъ никакви удобства или приспособления, болница, но никога за специална лѣчебница за душевно болни. Въ такова едно здание, набѣдено за помѣщаване и отгльвване на умопобъркани (!) почнаха да се приематъ още по безразборно (но нѣкога безъ да се знаеше името, окрѣта или селото на болния) луди, на които единичкия начинъ на отгльвдане и лѣкуване бѣше храненето, обличане съ каквото се намѣри и прибирането имъ отъ двора въ аданието често пѣтъ съ помощта на тласканица, камшикъ и прѣчка. Тоя начинъ на лѣкуване, който не бѣше съвсѣмъ чуждъ и въ Софийското психиатрическо отдѣление, гдѣто на болнитѣ по-често, но не до тамъ разборно, се даваше разтворъ отъ *Kalium bromatum*, *Chloralum hydratum*, не може да има другъ резултатъ, отъ да докара всичкитѣ тамъ, въ Варненското психиатрическо отдѣление, болни до неналѣчимостъ.

Тия болни, по каприза на Санитарната Дирекция ли или по други нейни съображения, се видѣха единъ прѣврасенъ день, кждъ сръдата на 1893 год., натоварени отъ Варна, почти полуголи да се отправятъ за историческия П Павловски мѣнастиръ, който, слѣдъ обръщанieto му въ Семинария, послужилъ за затворъ на покойния Търновски Митрополитъ Климентъ и на послѣдтъкъ се обѣрна на психиатрическо отдѣление и самостоятелна 1-во класна психиатрическа болница. Тая болница, която, между многото неудобства на помѣщенieto, отдалечеността отъ града (7 км.) и др., имаше едно отъ най-големитѣ неудобства — липсването даже вода за пиеене, а далечъ отъ да може да се прилага хидротерапията — скоро, не сѣючи година и се обѣрна на *складъ* (нека ми позволено изражението) за неизлѣчими болни, отъ които 52 жени, пакъ по погрѣшка на санитарното началство, се прѣведоха въ новоткритото въ Ловечъ психиатрическо, ужъ за острозаболѣли само отдѣление, което за кжсо врѣме по молби или заповѣди се запълни и съ 30—35 болни маже. И така въ 2—3 години и ловешкото отдѣление, слѣдъ напущането на титулярния му старши-лѣкаръ, останало съ единъ само ординаторъ лѣкаръ, не специалистъ, го постигна участъта на всичкитѣ ни психиатрически отдѣления, да се прѣвплнѣятъ съ хронически и неизлѣчими, така нарѣченитѣ „растения и минерали“ и да достигнемъ до положението да нѣма кждъ да намѣстимъ единъ шо годъ новозаболѣлъ съ извѣстна надѣжда и шансъ за поправяне и възврѣщане на правилень общественъ животъ.

Не е ли врѣме и ние Българитѣ, да се позамислимъ да вземемъ по разумни и рационални мѣрки, да отворимъ и у насъ подходящи специални болници за душевно болнитѣ си, които броятъ повече отъ 2000 души. Снабдени съ всичко нужно за правилното имъ лѣкуване, тия болници не само ще принесѣтъ полза на населението, на което ще възврѣщаме по често и по-скоро заболѣлитѣ му членове, но ще го облѣчаваме отъ нравственитѣ и физическитѣ срадания, съ които е съпрязено глѣданието на душевно-болнитѣ си членове въ частна кжща, гдѣто освѣнъ материалнитѣ загуби за домашнитѣ, често тѣ сж очевидни на самоубийства и убийства. Надѣвамъ се, че поне санитарнитѣ власти ще взематъ присърдце тоя толкова важенъ общественъ въпросъ и не ще пощадятъ ни трудъ, ни влияние прѣдъ когото трѣба да уредятъ и запълнитъ тая празнота въ нашия държавенъ строй.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ.

До почитаемата Редакция на „Медицински Напрѣдък“

Г. Г. Редактори!

Умоливамъ Ви най учтиво да дадете мѣсто въ уважаемото Ви списание на слѣдния нѣколко реда.

Въ книжка I год. III на „Мед. Напр.“ Г. Д-ръ Московъ е допусналъ въ своята статия: „Душевно болнитъ (лудитъ) у насъ“ нѣкои невѣрни твърдения относително психиатричeskото отдѣление на Александровската болница и лѣкаритъ, които сж го заведвали. Въ интереса на истината и за освѣтление на Вашитъ почитени читатели, считамъ за нужно да направя нѣколко бѣлѣжки.

Г. Д-ръ Московъ на стр. 29 казва: „Завѣжданieto на психиатричeskото отдѣление и отгледването на болнитъ се повѣри въ рѣшитъ на не до тамъ подготвени по специалността си хора“. Тѣй като съ тѣзи думи се визира и моята личностъ, като втори старши лѣкаръ на психиатричeskото отдѣление отъ основаването му насамъ, имамъ да кажа въ опровержение на подобно твърдение слѣдното: притѣжавамъ, документално доказана, теоритическа и практическа подготовка по специалността си нервнитъ и душевни болести, подготовка придобита прѣзъ 1893—94 г. въ клиниката на професора von Krafft-Ebing'a и въ лабораторията за нервната хистология на професора Obersteiner'a; занимавамъ се вече десета година непрѣкъснато и исключително съ моята специалностъ; имамъ по тази специалностъ една, макаръ и скромна, книжовна дѣятелностъ. Тѣзи обстоятелства, струва ми се, говорятъ достатъчно въ полза на една солидна подготовка. До колкото е известно, другъ нѣкой у насъ не би могълъ да наведе по тази специалностъ по нѣ едно отъ изброенитъ качества въ свой полза.

По нататѣкъ Г. Д-ръ Московъ твърди, че „и на Софийското психиатричeskо отдѣление не бѣше чуждъ начинътъ на лѣкуването на болнитъ съ тласканица, камшикъ и прѣчки“. Подписаниятъ работи въ това отдѣление отъ края на 1894 г. и може най положително да твърди, че не е бивалъ свидѣтель на подобно лѣкуване. Да ли това е ставало по-рано, напр. въ времето на ординаторствуванието на Г. Д-ръ Москва, той незнае.

Колкото за подмѣтанието, че болнитъ се лѣкували често съ *kalium bromatum* и *chloralum hydratum*, подписаниятъ би се осмѣлилъ да попита Г. Д-ръ Москва: науката познава ли лѣкарства по-сигурни и изпитани отъ тѣзи двѣ, (а не е вѣрно, че само тѣзи двѣ се употребяватъ за съответственитъ цѣли), и при това сравнително най-евтини за държавата?

Въ една статия, която претендира на извѣстна научностъ, да се инсинуира по единъ подобенъ начинъ спрямо колеги, не спада, струва ми се, въ правилата на лѣкарската етика. Не е хубаво да се дебютира на литературното поприще съ подобенъ родъ научна статия.

Приемете, Г. Г. Редактори, моитъ отлични почитания.

Д-ръ Дамаджиевъ

София, 25 февруарий 1902 г.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

<http://cml.mu-sofia.bg>

АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2022

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	4	40
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	20
Ендокринни заболявания	2	20
Медицински мениджмънт и здравна политика	3	21
Медицински преглед	6	60
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	6	60
Сестринско дело	3	30
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

За контакт:

Д. Андреева – d_viki@cml.mu-sofia.bg, ☎ 02 952-59-20, 02 92-30-500

ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ

(сградата пред Администрацията на Александровска болница)

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

бул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или по сметка ЦМБ – IBAN BG 31 BPBI 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ, BIC код: BPBIBGSF, Номер по ДДС: 831385737.