



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

г-р Геновева Иванова Тачева

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт“
Шифър 7.1.

Професионално направление: „Медицина“
Научна специалност: „Педиатрия“

на тема

КЛИНИКО-ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ЕПИЛЕПТИЧНИТЕ ПРОЯВИ ПРИ ДЕЦА С МЕТАБОЛИТНИ БОЛЕСТИ

Научен ръководител
проф. г-р Иван Олегович Литвиненко, г.м.

СОФИЯ • 2018

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедрата по педиатрия, Медицински университет – София.

Дисертантът е асистент към Клиника по неврология на Катедрата по педиатрия към Медицински университет – София и работи в същата клиника в СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, гр. София.

Публичната защита ще се състои на **13.07.2018 г.** от 13:00 ч. в Аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, гр. София, бул. „Акад. Иван Гершов“ №11, пред научно жури в състав:

Проф. д-р Иван Олегович Литвиненко, д.м.

Доц. д-р Даниела Мирчева Авджиева-Тзавела, д.м.

Проф. д-р Иван Стефанов Иванов, д.м.

Проф. д-р Ваня Негкова Негкова-Коларова, д.м.

Доц. д-р Илияна Христова Пачева, д.м.

Материалите по защитата са на разположение в отгел „Наука“ на Медицински факултет към Медицински университет – София, както и на интернет страницата на Медицински университет – София.

Забележка: Номерата на фигурите и таблиците в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

Съдържание

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ	5
ВЪВЕДЕНИЕ	7
I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	8
1. Цел	8
2. Задачи	8
II. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	9
1. Участници в проучването	9
2. Методи	10
2.1. Електрофизиологично изследване	10
2.2. Мозъчна електрична активност	11
2.3. Абнормни графоеlementи на епилептиформните разряди	12
2.4. Характеристики на нормалната EEG в детска възраст	13
2.5. Абормна EEG	14
2.6. Биохимични изследвания	15
2.7. Метаболитни изследвания	16
2.8. Класификация на епилептичните пристъпи според ILAE	16
III. РЕЗУЛТАТИ	19
1. Регистрирани промени в EEG по отношение на основната активност, без установяване на специфични епилептиформни патерни	19

2. Регистриране на епилептиформна активност в ЕЕГ	22
3. Оценка на резултатите от изследване на КoP или IQ при пациенти с диагноза ФКУ и промени в ЕЕГ	25
4. Обобщена характеристика и класификация на епилептичните пристъпи при пациенти с епилепсия и метаболитно заболяване	26
5. Резултати от изследването на амоняк и лактат	27
IV. ОБСЪЖДАНЕ	30
1. Обсъждане на клинично-електрофизиологичните характеристики при пациенти с митохондриални болести и епилепсия	30
2. Обсъждане на клинично-електрофизиологичните характеристики при пациенти с лизозомни болести и епилепсия	32
2.1. Епилепсия при пациенти с болестта на Niemann-Pick тип С	32
2.2. Епилепсия при пациенти с ганглиозидози	33
2.3. Епилепсия при пациенти с Мукополизахаридоза	33
3. Обсъждане на клинично-електрофизиологичните характеристики при пациенти с дефект в метаболизма на АК и епилепсия	34
3.1. Пациенти с орагнични ацидурии и епилепсия	34
3.1.1. Случаи на пропионова ацидурия (ПА) и епилепсия	34
3.1.2. Пациенти с метилмалонова ацидурия (ММА) и епилепсия	34

3.2. Пациенти с левциноза (MSUD) и епилепсия	35
3.3. Пациенти с ДУЦ и епилепсия	35
3.4. Епилепсия при Хиперглицинемия	36
4. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациенти с Пиридоксин зависима епилепсия	36
5. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациенти със синдром на Zellweger и епилепсия	37
6. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациента с GLUT 1 дефицит и епилепсия	38
7. Обсъждане на клинико-електрофизиологичните характеристики при пациента с ФКУ и епилепсия	38
8. Обсъждане на резултатите от изследване на КoP или IQ при пациенти с диагноза ФКУ и промени в EEG	38
V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	40
VI. ИЗВОДИ	41
VII. ПРИНОСИ	42
VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	43
IX. БЛАГОДАРНОСТИ	44

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

Списък на използваните съкращения на кирилица

АК – антиконвулсивна

АТФ – аденозин трифосфат

ВГО – вродени грешки на обмяната

ГТКП – генерализирани тонично-клонично пристъпи

ДУЦ – дефект в урейния цикъл

ДЦП – детска церебрална парализа

ЕЕГ – електроенцефалограма

Кор – коефициент на развитие

КТ – компютърна томография

МБ – Митохондриални болести

МЗ – Метаболитни заболявания

ММА – метилмалонова ацидурия

МРТ – Магнитно-резонансна томография

НПР – нервно-психическо развитие

ОА – органични ацидурии

ОО – отваряне на очи

ПА – пропионова ацидурия

ПДХД – Пируват дехидрогеназен дефицит

СБАЛАГ – Специализирана болница за активно лечение по акушерство и гинекология

СБАЛДБ – Специализирана болница за лечение по детски болести

ФА – фенилаланин

ФКУ – фенилкетонурия

ХВ – хипервентилация

Списък на използваните съкращения на латиница

СbL G – кобаламин G

GLUT 1 – глюкоза-транспортиращ протеин 1

IBE – International Bureau for Epilepsy

ILAE – International League Against Epilepsy

IQ – коефициент на интелигентност

LS – синдром на Leigh

MCAD – дефект в окислението на средноверижните мастни киселини

MELAS – митохондриална миопатия, енцефалопатия, лактатна ацидоза и инсулто-подобни епизоди

MPS – мукополизахаридоза

NP-C – Болест на Ниман Пик тип C

PDE – пиридоксин зависима епилепсия

SW – комплекс спайк бавна вълна

ZSD – синдром на Zellweger

ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията е хронично мозъчно разстройство с различна етиология, характеризиращо се с повтарящи се пристъпи поради ексцесивни разряди на мозъчните неврони. Световната лига за борба с епилепсията (International League Against Epilepsy, ILAE) и Международното бюро за епилепсия (International Bureau for Epilepsy, IBE) дефинират епилепсията като „мозъчно разстройство, характеризиращо се с трайно преградоположение за генериране на епилептични пристъпи и с невробиологичните, когнитивни, психологични и социални последици от това състояние“.

След последната ревизия на консенсуса за диагностика и лечение на епилепсия през 2017 г. ILAE прие, че според етиологията тя се разделя на генетична, структурна, метаболитна, инфекциозна, имуномедицирана и с неизвестна причина.

Под понятието метаболитна епилепсия се има предвид епилепсия, която се дължи на известно или предполагаемо метаболитно заболяване, при което епилептичните пристъпи са основен симптом.

Метаболитните заболявания (МЗ) или Вродените грешки на обмяната (ВГО) обхващат голяма група заболявания, които са резултат от генетичен дефект, водещ до метаболитен блок във важни за функцията на клетката биохимични реакции, със засягане на много органи и системи, включително мозъка. Те са сравнително рядка причина за пристъпи в детска възраст. От друга страна при почти всички метаболитни заболявания епилептичните пристъпи са основен симптом. Те могат да бъдат единствена изява при пиридоксин зависима и фолат респонерна епилепсия.

Епилептична енцефалопатия е състояние, при което продължителната епилептиформна активност води до поведенчески и когнитивни нарушения, които обикновено са тежки и свързани с прогресивна загуба на мозъчни функции. Причините са различни и включват структурни мозъчни малформации, вродени инфекции, увреждане на мозъка в перинаталния период като хипоксично-исхемичната енцефалопатия, хромозомни болести, факоматози и относително по-рядко вродени метаболитни заболявания.

I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Цел на настоящата дисертация е да се характеризират клиничните и електрофизиологични особености на епилепсията при метаболитни заболявания.

2. Задачи

За постигане на посочената цел са поставени следните задачи:

1. Да се осъществи клинично-електрофизиологично описание на епилептичните прояви, при наблюдаваните в СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ в София пациенти с различни метаболитни заболявания.
2. Да се сравни семиологията на пристъпите при различните вродени грешки в обмяната.
3. Да се сравнят ЕЕГ характеристиките – основна активност, пароксизмални прояви, при различните метаболитни заболявания и да се съотнесат към известното от литературата.
4. Да се установи доколко промени в електроенцефалограмата при пациенти с епилепсия, могат да насочат към вероятна диагноза метаболитна болест.
5. Да се установи доколко определен тип епилептични пристъпи, могат да насочат към вероятна диагноза метаболитно заболяване.
6. Да се изгради алгоритъм на поведение при пациенти с епилепсия и съмнение за вродени грешки в обмяната.

II. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

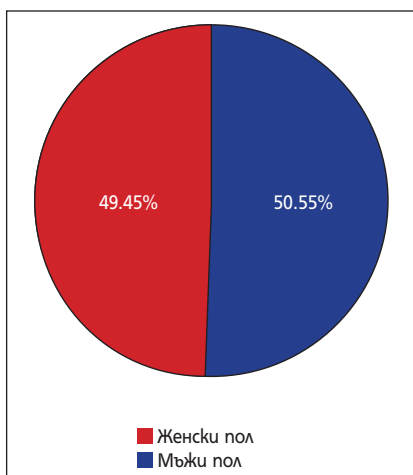
1. Участници в проучването

В проучването са включени 91 деца с доказани метаболитни заболявания. От тях 46 (50,55%) са от мъжки пол, а останалите 45 (49,45%) са от женски пол (фиг. 1). Пациентите са хоспитализирани в СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ в гр. София за периода 2012–2018 г., като при някои от случаите диагнозата е поставена преди 2012 г., но тяхното проследяване продължава.

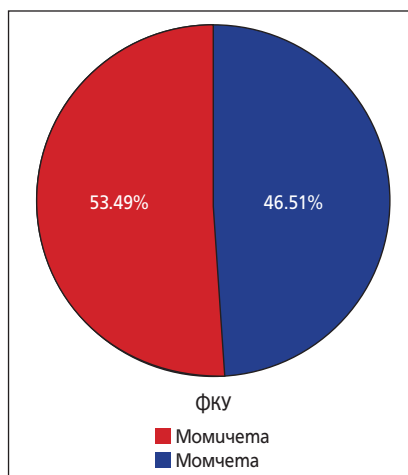
Оценката включва подробна перинатална, фамилна и анамнеза на развитието, соматичен и неврологичен статус, класифициране на епилептичните пристъпи и анализ на електрофизиологичните промени.

При 43 деца е диагностицирана фенилкетонурия. От тях 23 са от женски пол и 20 деца са от мъжки пол (Ж:М = 1,15:1) (фиг. 2). При всички диагнози е поставена в резултат на провеждания в България неонатален скрининг за ФКУ, с изключение на едно момиче, което е пропуснато от него и е диагностицирано на 1 г.в.

Сегем от пациентите са с дефект в урейния цикъл (5 момчета и 2 момичета), 10 деца са с органични ацидури – трима с левциноза (1 момиче



Фигура 1. Разпределение на пациентите по пол



Фигура 2. Разпределение на пациентите с ФКУ по пол

и 2 момчета), трима с метилмалонова ацидурия (2 момчета и 1 момиче) и четирима с пропионова ацидурия (3 момичета и 1 момче). При петима пациенти е доказан Пируватдехидрогеназен дефицит (3 момичета и 2 момчета). С митохондриална болест са 6 деца. Двама пациенти са с дефект в окислението на мастните киселини – момче с дефект в окислението на средноверижните мастни киселини и момиче с карнитинов дефицит. Три деца са с лизозомна болест – 1 момче с NP-C, 1 момиче с инфантилна форма на GM2 ганглиозидоза и 1 момче с болест на Tay-Sachs. Три деца са с пиридоксин зависима епилепсия – 1 момче и момче и момиче, които са близнаци. При 1 момиче е диагностицирана некетонна хиперглицинемия. Включени са 7 пациенти с мукополизахаридоза – 5 момчета с MPS II тип и две момичета с MPS VI тип. При две момичета се доказва на метаболитно и генетично ниво синдром на Zellweger. Едно момче е диагностицирано с дефицит на GLUT 1. Дефицит на метионин синтезата или Cbl G дефицит се установи при едно момиче.

2. Методи

2.1. Електрофизиологично изследване

При всички пациенти независимо от изявата или не на епилептични пристъпи, е проведена електроенцефалограма с 32 канален аналогов ЕЕГ апарат.

Електродите са позиционирани според международната система 10-20, която е разработена от Н. Н. Jasper и публикувана през 1958 г. Тя осигурява симетрично и повторяемо стандартно разположение на електродите, основано на известни анатомични точки, пропорционално на размера и формата на главата, обхващащо максимално повърхността на скалпа. Унифицираната система създава възможност за сравнение на записите, извършени в различни лаборатории.

Записът при всички пациенти е с продължителност минимум 20 минути.

При анализът на електроенцефалограмата са отчетени както промени в основната активност, така и регистриране на епилептиформена активност.

2.2. Мозъчна електрична активност

Мозъчната електрична активност е представена на електроенцефалограмата с непрекъснатата последователност от вълни с характерни честота, амплитуда, форма, ритмичност, фаза, пространствено разпределение, време на поява, честота на поява и реактивност.

► **Честота.** Броят на пълните цикли на повтарящи се вълни или комплекси за 1 секунда. Измерва се в цикли за секунда или в херца (Хц). Трябва да се има предвид, че терминът Хц е подходящ, когато се употребява за синусоидални вълни, като алфа активността. Не е подходящ, когато се употребява за комплексни вълнови форми, като спайк и бавна вълна.

► **Честотен спектър.** Диапазонът на честотите, съставляващи ЕЕГ. Разделя се на 5 диапазона, означени като делта, тета, алфа, бета и гама. Делта диапазона е честотен диапазон под 4 Хц, обозначава се с гръцката буква δ . Тета диапазона е с честота между 4–7 Хц, означава се с гръцката буква θ . Алфа диапазона е честотен диапазон между 8 и 13 Хц, обозначава се с гръцката буква α . Бета диапазона е с честота между 14 и 40 Хц, означава се с буквата β . И гама диапазона е честотен диапазон над 40 Хц, обозначава се с гръцката буква γ .

► **Амплитуда.** След честота, амплитудата е един от определящите критерии за абнормност. Измерва се в μV . Големината на амплитудата е удобна мярка за съпоставяне на вълни с една и съща, или с различни честоти. Това е особено информативно при амплитудна асиметрия между хомоложни области при технически изряден запис. Необходима е внимателна преценка на асиметрията, тъй като нерядко тя се дължи на артефакт (много нисък електроден импеданс, нееднакво междуелектродно разстояние в симетричните отвеждания на двете страни на главата и др.). Трябва да се помни и че алфа ритъмът е физиологично асиметричен и обикновено е с по-ниска амплитуда над доминиращата хемисфера.

► **Форма и ритмичност.** Формата на вълната, заедно с честотата и амплитудата е третия определящ критерий за абнормност. Вълните са правилни, когато са с еднаква форма и честота и неправилни, когато формата или честотата им се различават. Вълните, които се повтарят с приблизително постоянен период (продължителността на пълния цикъл на една вълна или комплекс), се характеризират като ритмични. Вълните с неправилни интервали, които са обикновено и с различна честота и форма, се характеризират като аритмични.

► **Фаза.** Вълните са монофазни, когато са видими само от едната страна на изоелектричната линия и полифазни, когато са съставени от два или повече компонента от двете страни. Дифазни са вълните с по един компонент от двете страни на нулевата линия, а трифазни – с три компонента.

► **Пространствено разпределение.** Симултанната поява на вълни със сходни характеристики, абнормни графоеlementи или специфични патерни върху отделни области на главата или цялата глава, определят тяхното пространствено разпределение. Вълните са дифузно разпространени, когато се срещат върху обширни области на главата. Пароксизмалната активност се описва като генерализирана, когато е регистрирана във всички отвеждания. Унилатералната активност е изявена от едната страна на главата, като може да бъде върху цялата хемисфера или локализирана върху част от нея. Фокалната (огнищна) активност е ограничена в определена област на главата, записва се само от едно или няколко съседни отвеждания и се откроява на фона на регистрирана в останалите канали.

► **Време на поява.** Характеризира съвпадението, или несъвпадението, на времето на поява в отделните EEG канали на специфична активност. Вълните, които се появяват едновременно в две, няколко или всички отвеждания се наричат синхронни (или симултанни). Когато се регистрират едновременно от двете страни на главата се описват като билатерално синхронни. Вълните се означават като асинхронни, когато появата им в различните части на главата не съвпада по време и фаза (или несимултанни).

► **Честота на поява.** Характеризира количеството на вълните в даден честотен диапазон, абнормни графоеlementи или специфични патерни в електроенцефалограмата. Честота на поява на вълните на доминиращата активност, както и на по-рядко срещаните вълни, регистрирани в продължение на цялата EEG е информативна по отношение на зрелостта и общата организация на EEG.

► **Реактивност.** Характеризира промените в EEG трасето, които се появяват при активация с различни стимули.

2.3. Абнормни графоеlementи на епилептиформните разряди

► **Остра вълна.** Острата вълна е транзиент, ясно разграничен от фонната активност, с остър връх при общоприетата скорост на движение на хартията или времевата скала на дисплея, с продължителност от

70–200 msec. Основният компонент обикновено е негативен по отношение на други райони, а амплитудата варира. Острите вълни трябва да бъдат разграничавани от спайковете, т.е. транзиенти със същата характеристика, но по-краткотрайни.

▶ Остра и бавна вълна комплекс е последователност от остра вълна и бавна вълна.

▶ **Спайк.** Транзиент, ясно разграничен от фоновата активност, с остър връх при общоприетите скорост на хартията или на времевата скала на дисплея, с продължителност приблизително от 20 до 70 msec. Основният компонент обикновено е негативен по отношение на другите области.

▶ Спайк и бавна вълна комплекс е патерн, състоящ се от спайк, последващ от бавна вълна.

▶ Транзиент е всяка отделна вълна или комплекс, различни от фоновата активност.

▶ Острите вълни са в честотния диапазон 4–5 Hz до 13 Hz, т. е. честотния обхват на тета- и алфа вълните, а спайковете са от 14 Hz до 50 Hz – честотата на бета вълните. Амплитудата им варира, но обикновено тя е по-висока. Отличават се и с повторяемост и постоянство на формата на записа. Единствена вълна в целия запис, или повтарящи се вълни с променлива форма, с характеристиките на остра или спайк, се описват като транзиент. Острите вълни, спайковете и комплексите са специфични абнормни графоеlementи за епилептиформните разряди. Две или повече остри вълни или спайкове могат да предхождат бавната вълна. Описват се като мултиплени остра/спайк и бавна вълна комплекси. Нерядко се наблюдават повече от една високоамплитудни бавни вълни с честота 4–5 Hz, особено в края на разрядите, които са интегрална част от тях и се характеризират като абнормни графоеlementи.

2.4. Характеристики на нормалната ЕЕГ в детска възраст

ЕЕГ на детето се различава съществено от тази на възрастния човек. Според изследванията на G. Walter детската ЕЕГ не се състои само от бавни вълни, които с течение на времето се ускоряват, а в нея са представени всички ритми, като с възрастта процентното им съотношение се изменя. През първите 1,5 години от живота доминира делта ритъмът. Към края на третия месец се появяват зони на тета активност, най-напред в прецентралните области. Тази активност постепенно се разраства то-

пографски и през периода 1,5–5 години става доминираща, а делта ритъмът е субдоминиращ във фронталните области. Единични алфа-колебания се срещат още в ранните етапи на развитие, разположени дифузно. През периода 1,5–5 години те се групират и изявяват предимно в тилните области. Към 8 г.в. алфа-ритъмът става доминиращ в електрическата активност на окципиталните и темпорални области. Пълното оформяне на алфа-ритъма, както е при възрастни, настъпва в периода между 10 и 14 години. Във възрастта между 6–8 години алфа-ритъмът е с по-висока амплитуда в сравнение с възрастните. Отсъствието му в този период, както и ниската амплитуда е абнормен признак. Бета-ритъмът се появява във фронталните области към 2–4-годишна възраст.

Междухемисфералната асиметрия е по-добре изразена при децата, като може да достигне съотношение 1:2 над доминиращата спрямо недоминиращата хемисфера.

2.5. Абнормна ЕЕГ

Абнорманата ЕЕГ се характеризира с наличието на:

1. Генерализирана и/или фокална епилептиформена активност.
2. Декрементна ЕЕГ (рязко глобално снижение на амплитуда на трасето).
3. Генерализирана (дифузна) асинхронна или синхронна бавновълнова активност.
4. Фокална асинхронна или синхронна бавновълнова активност.
5. Амплитудни асиметрии и атипична локализация на вълните:

► *Генерализирана епилептиформена активност*

Характеризира се с внезапна, едновременна поява на синхронни абнормни графоеlementи – единични или мултиплени спайкове и/или остри вълни, както и комбинациите им (комплекси) с високи бавни вълни над двете хемисфери или над обширни райони на двете хемисфери. Графоеlementите са двустранно симетрични, като в някои случаи може да има леки разлики във формата и амплитудата между двете хемисфери. Амплитудата, особено при децата, е най-висока във фронталните отвеждания. Нерядко генеализираният разряд може да бъде с по-висока амплитуда, или да бъде по-продължителен в една област на главата, което предполага фокална генеза на пароксизма.

► *Регуване на залпова с потисната активност или burst-suppression*

Характеризира се с последователност от залпове с продължителност

между 2–6 секунди от пароксизмална активност от високи бавни вълни примесени със спайкове, разделени от епизоди с продължителност 3–5 секунди от плоско или нискоамплитудно трасе [Aicardi J., Ohtahara S., 2002]. Регистрира се при синдром на Ohtahara и ранна миоклонична енцефалопатия. Смята се, че предхожда развитието на хипсаритмия.

► *Хипсаритмия*

Хипсаритмията е патерн, състоящ се от високоволтажни неправилни бавни вълни, примесени с мултирегионални спайкове и остри вълни над двете хемисфери.

► *Фокална епилептиформна активност*

Фокалната епилептиформна активност се манифестира с разряди от спайкове, остри вълни и/или комплекси от остра и бавна или спайк и бавна вълна, обикновено с негативна полярност, в едно или няколко съседни отвеждания. Може да се изяви и контралатерално и независимо и асинхронно в други области, както и да генерализира по време на записа. Фоновата активност в областта на фокуса най-често е дезорганизирана, с наличие на повече бавни вълни.

2.6. Биохимични изследвания

Ниво на лактат в кръвта е изследвано при 33 от пациентите, а ниво на амоняк при 31 деца. Изследванията са извършени в клинична лаборатория на Университетската детска болница в София. Взета е кръв чрез затворена вакутейнер система при спазване на стандартните процедури за стерилност. Показателите са изследвани 1 час след нахранване, а при изследването на амоняк е спазено и правилото за своевременното му транспортиране до лабораторията.

Използвани са следните референтни стойности за оценка на резултатите:

► Лактат – 1,1–2,4 mmol/L (нормални стойности на клинична лаборатория към СБАЛДБ).

► Амоняк – 10–60 μ mol/L (нормални стойности на клинична лаборатория към СБАЛДБ).

► Хипермониемия в неонатална възраст:

- Норма – под 110 μ mol/L
- Стойности, суспектни за метаболитно заболяване – над 180 μ mol/L.

- ▶ Хиперамониемия след неонаталния период:
 - Норма до 60 $\mu\text{mol/L}$
 - Стойности, суспектни за метаболитна болест – над 100 $\mu\text{mol/L}$.
- ▶ Несигнификантно повишени стойности на лактат до 4–6 mmol/L . Установяват се вторично при някои от следните състояния:
 - След епилептични пристъпи, усилено мускулно натоварване, асистирана вентилация
 - Тежки системни заболявания като: бъбречна или чернодробна недостатъчност, кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност, сепсис и др.
 - Инфекции на уринарния тракт (лактатна ацидурия), хиперхлоремия и др.

2.7. Метаболитни изследвания

Метаболитните изследвания са извършени в Лабораторията по молекулярна патология към Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом“ посредством тандеммас спектрометрия (TMS). За целта е на пациентите е взета суха капка кръв (DBS) върху филтърна бланка и е събрана 24-часова урина. Чрез метаболитния скрининг е извършен анализ на аминокиселини и ацилкарнитини в кръв, както и профил на органични киселини в урина.

При всички 43 деца с диагностицирана ФКУ е взета суха капка кръв върху филтърна бланка за изследване на нивата на фенилаланин в кръвта.

При 44 от децата с други метаболитни заболявания в процеса на диагностициране са изследвани аминокиселини и ацилкарнитини в кръв и органични киселини в урина.

Анализ за определяне активността на лизозомни ензими е направен при 11 деца. Изследване профил на дълговерижни мастни киселини (VLCFA) в плазма е проведено при трима пациенти.

2.8. Класификация на епилептичните пристъпи според ILAE

На последната ревизия на консенсуса за диагностика и лечение на епилепсия през 2017 г. ILAE прие нова класификация на епилептичните пристъпи. Създадена е основна и разширена класификация.

Основната класификация е опростена версия на основните категории епилептични пристъпи и е базирана на три ключови признака:

1. От коя част на мозъка е началото на пристъпа.
2. Има ли или не нарушено съзнание/загуба на съзнание по време на пристъпа.
3. Други прояви на епилептичния пристъп:

► *Класификация на пристъпите според локализацията на началото им*

- Фокални пристъпи (заменя термина парциални пристъпи). Те произхождат от зони или невронни мрежи, локализирани в едната хемисфера.

- Генерализирани пристъпи. Началото на пристъпа е в зони от двете хемисфери.

- Пристъпи с неизвестно начало. Отнася се за пристъпи, чието начало не може да бъде определено.

- Фокални, еволюиращи до билатерални пристъпи (заменя термина вторично генерализирани пристъпи). Отнася се за пристъпи, чието начало е в една част на мозъка и се разпространяват в двете хемисфери.

► *Класификация на пристъпите според наличието или не на нарушено съзнание*

- Фокални пристъпи с ясно съзнание. Отнася се за пристъпи, при които съзнанието е запазено по време на цялата му продължителност. Заменя термина прости парциални пристъпи.

- Фокални пристъпи с нарушено съзнание. Това са пристъпи с нарушение на съзнанието по което и да е време от неговата изява. Заменя термина комплексни парциални пристъпи.

- Пристъпи, при които не може да се определи нарушено ли е съзнанието. Когато количествената оценка на съзнанието не може да бъде направена например, в случаите, когато пациентите получават предимно нощни пристъпи е уместна класифицирането им в тази група.

- Генерализирани пристъпи. При тези пристъпи съзнанието е нарушено винаги.

► *Класификация на пристъпите според изявата на двигателни и други прояви*

- Фокални двигателни пристъпи.

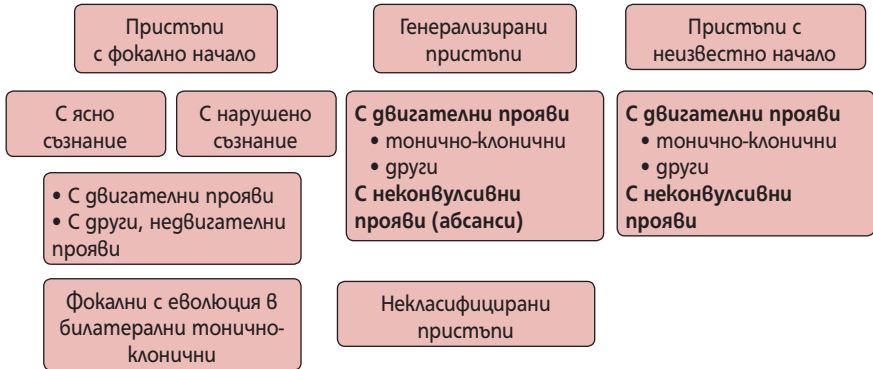
- Фокални пристъпи с други, недвигателни прояви.

- Генерализирани с двигателни прояви.

- Генерализирани пристъпи с други, недвигателни прояви.

Обобщено основната класификация на епилептичните пристъпи е представена на фиг. 3.

Разширената класификация запазва рамката на основната класификация, но са включени повече видове епилептични пристъпи. На фиг. 4 е представена разширената класификация на епилептичните пристъпи, обновена през 2017 г.



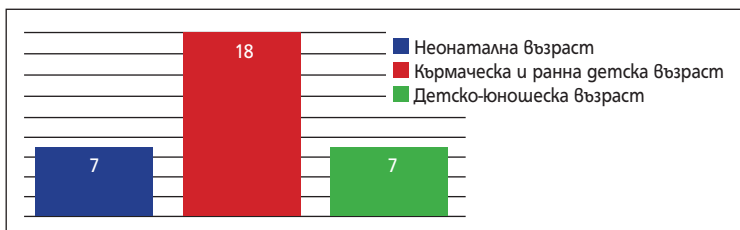
Фигура 3. Основна класификация на епилептичните пристъпи според ILAE 2017



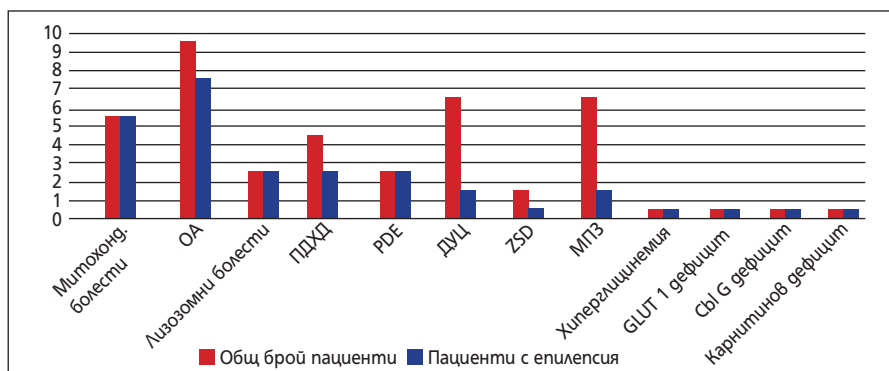
Фигура 4. Разширената класификация на епилептичните пристъпи според ILAE, обновена през 2017 г.

III. РЕЗУЛТАТИ

Разпределението на пациентите по възраст на изява на епилепсията и разпределението им според диагнозата на основното метаболитно заболяване са представени на фигури 5 и 6.



Фигура 5. Разпределение на пациентите по възраст на изява на епилептичните пристъпи



Фигура 6. Разпределение на пациентите с епилепсия според диагнозата на основното заболяване

Анализът на получените резултати от клинично-електрофизиологичните промени при пациентите е представен в няколко категории.

1. Регистрирани промени в ЕЕГ по отношение на основната активност, без установяване на специфични епилептиформни патерни

При 44 от пациентите (48,35%) са регистрирани отклонения по отношение на нормалните параметри на основната активност в ЕЕГ. От тях 13 деца са с диагноза ФКУ.

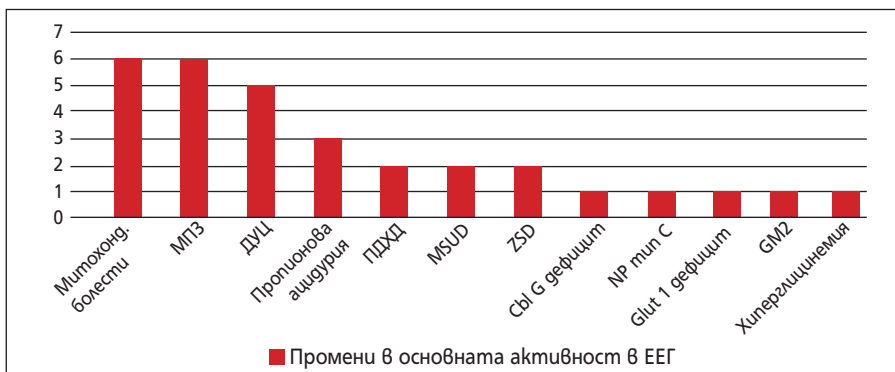
При 19 (44,19%) от 43 деца с ФКУ не са регистрирани промени в ЕЕГ – както по отношение на основната активност, така и регистриране на епилептиформна активност.

При 13 от останалите 24 деца с ФКУ са установени промени в основната активност – най-чести са: изразено изоставане в съзряването на коровата електрогенеза; дифузно гизритмична основна активност и забавена за възрастта основна активност.

При 1 момче е регистрирана генерализирана пароксизмална активност от комплекси SW при липса на данни за епилептични пристъпи. Детето е с незадоволителен контрол на ФА поради чести интеркурентни инфекции. При 1 момче се установява фокус от единични комплекси SW около 2,5 мес. след като по анамнестични данни е получил ГТКП по време на сън. В периода на пристъпа е бил с незадоволителен контрол с по-високи стойности на ФА. При момичето, пропуснато от неонаталния скрининг, повод за диагнозата ФКУ на 1 г.в. са рефрактерни епилептични пристъпи. След нормализиране на стойностите на ФА не са наблюдавани пристъпи.

Общо при 31 от децата с групи метаболитни заболявания са установени промени в основната активност в ЕЕГ (фиг. 7).

При всичките шестима пациенти с митохондриална болест са регистрирани промени в основната активност, която е забавена за възрастта. При двете деца със синдром на Leigh (пациент 20 и пациент 21) тя е силно забавена. Такава е и при пациента със MELAS (пациент 3), където се регистрира дифузно силно забавена основна активност от високоамплитудни бавни вълни.



Фигура 7. Обобщено представяне на промените в основната активност в ЕЕГ при пациенти с различни МЗ

По-слабо изразени са промените при пациент 90 (момиче с комплексен дефицит на оксислителното фосфорилиране) и пациент 18 (момиче с *de novo* мутация в мтхДНК).

При нито едно от децата с Метилмалонова ацидурия не са регистрирани отклонения по отношение на основната активност в ЕЕГ. При трима (пациент 36, пациент 38 и пациент 39) от четиримата пациенти с Пропионова ацидурия в хода на проследяването са регистрирани промени в основната активност.

При пет от седемте пациента с диагноза Дефект в уреиния цикъл са установени промени в основната активност в ЕЕГ. Описаната находка е еднаква при всичките 5 деца – регистрирана е забавена, неритмична и недобре модулирана за възрастта основна активност. При другите две деца (пациент 15 и пациент 16) не са установени промени в ЕЕГ по отношение на основната активност.

При всичките пет момчета с Мукополизахаридоза тип 2 е регистрирана нискоамплитудна, забавена основна активност в ЕЕГ, като находката се задържа в хода на проследяването на пациентите. При едно от двете момчетата (пациент 31) с Мукополизахаридоза тип 6 при проследяването еднократно е установена в ЕЕГ забавена основна активност.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	ПРОМЕНИ В ОСНОВНАТА АКТИВНОСТ В ЕЕГ
ПАЦИЕНТ 1	Cbl G дефицит	В сън активността е дезорганизирана високоамплитудна от делата диапазона на места промесена с остри вълни Основната активност е по-забавена и по-нискоамплитудна за възрастта
ПАЦИЕНТ 7	Niemann-Pick тип C	Силно забавена основна активност от гоминираещ тета ритъм Основната активност от нискоамплитуден, нерегулярен алфа ритъм, примесен с тета вълни
ПАЦИЕНТ 9	GM2 ганглиозидоза	В бодро състояние основната активност е дифузно малко по-бавна, като не се записват асиметрии. Бавновълнова абнормност двустранно синхронно Дифузно гизритмична основна активност, с ниска амплитуда. Набелязано диференциране по корови области
ПАЦИЕНТ 45	Хиперглицинемия	Леко гизритмична основна активност
ПАЦИЕНТ 47	GLUT 1 дефицит	Основната активност е дифузно по-бавна в умерена степен

Таблица 1. Регистрирани промени в ЕЕГ при останалите пациенти

Двама (пациент 4 и пациент 5) от тримата пациенти с диагноза Левциноза са с регистрирани промени в основната активност в ЕЕГ. Установява се недобре модулирана, по-бавна за възрастта основна активност.

При две момичета (пациент 32 и пациент 35) с диагноза Пируват дехидрогеназен дефицит (ПДХД) е установена промяна в основната активност в ЕЕГ. При останалите три деца не е регистрирана такава.

При двете момичета с диагноза синдром на Zellweger в ЕЕГ е регистрирана забавена за възрастта основна активност.

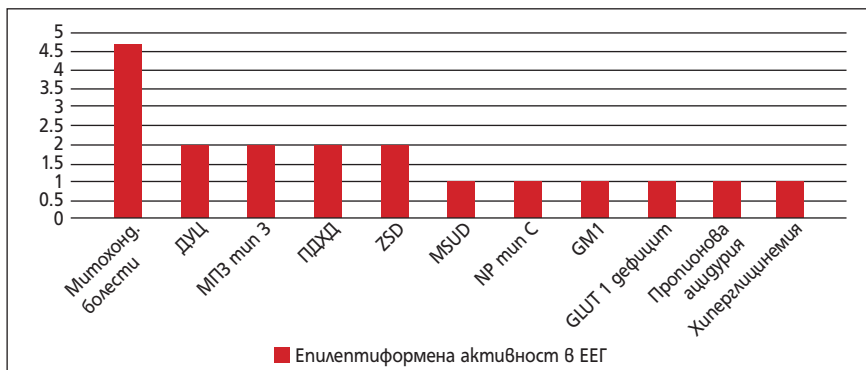
Регистрираните промени в ЕЕГ при останалите пациенти са представени в табл. 1.

2. Регистриране на епилептиформена активност в ЕЕГ

Епилептиформена активност в ЕЕГ е регистрирана при 36 деца (39,56%). При 17 от децата с диагноза ФКУ е записана епилептиформена активност. Най-често регистрираните промени са огнищно – генерализирана пароксизмална активност от високо амплитудни бавни вълни. При 6 от децата описаната епилептиформена активност е провокирана при проведената ХВ. При 7 от пациентите е наблюдавана както промяна в основната активност, така и епилептиформени разряди.

При 19 от пациентите с групи метаболитни заболявания е регистрирана епилептиформена активност (фиг. 8).

При двама (пациент 10 и пациент 12) от седемте пациенти с ДУЦ е регистрирана пароксизмална активност. При тях са регистрирани и промени в основната активност.



Фигура 8. Епилептиформена активност в ЕЕГ при пациенти с МЗ

При 5 от децата с митохондриално заболяване в ЕЕГ е регистрирана пароксизмална активност. Техните резултати са обобщени на таблица 2.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	ТИП ПРИСТЪПИ	ЕПИЛЕПТИФОРМЕНА АКТИВНОСТ В ЕЕГ
ПАЦИЕНТ 3	MELAS	Фокални пристъпи с ясно съзнанието	Иктален запис – непрекъсната пароксизмална активност от високо амплитудни делта с насложени остри вълни центро-темпороокципитално в дясно F-C се записват по-високо амплитудни заострени бавни вълни, които на моменти се активират до генерализиран пароксизъм за пог 1 секунда
ПАЦИЕНТ 18	Митохондриална болест	Фокални двигателни пристъпи	В ляво центропариетално се записват поредици от остри и остри с бавни вълни
ПАЦИЕНТ 21	Синдром на Leigh	ГТКП	В ляво темпороокципитално се регистрират бавни и на места остра с бавна вълни.
ПАЦИЕНТ 19	Дефицит на комплекс V	Инфантилниспазми, ГТКП, генерализирани тонични	В будно и сънно състояние се регистрират високоамплитудни бавни комплекси – остра-бавна вълна, острие-бавна, наредко полиспайк-бавна вълна. До почти непрекъсната изява в сън
ПАЦИЕНТ 90	Комплексен дефицит на окислителното фосфорилиране	ГТКП, фокални двигателни	Генерализиран пароксизъм от високо амплитудни бавни и вълни и неправилни комплекси

Таблица 2. Епилептиформена активност при пациенти с митохондриални болести

При две от момчета (пациент 25 и пациент 26) с Мукополизахаридоза тип 2 е регистрирана епилептиформена активност. И при двете деца се наблюдават епилептични пристъпи.

Двама (пациент 33 и пациент 35) от петимата пациенти с ПДХД е регистрирана пароксизмална активност. При пациент 35 не са наблюдавани епилептични пристъпи, а в ЕЕГ е записан пароксизъм от делта вълни и неправилни комплекси пика-бавна вълна, с честота 2,5–3 Hz. При пациент 33 има несигурни данни за епилептични пристъпи в неонаталния период (липсва медицинска документация). В ранна кърмаческа възраст е поставена диагноза ПДХД и на 3 мес. възраст при проследяване в ЕЕГ е регистриран фокус от остри вълни в лява хемисфера. Провежда АК терапия и на 6 мес. възраст при контролна ЕЕГ се наблюдава намаляване на описаната абнормност. Не са наблюдавани пристъпи.

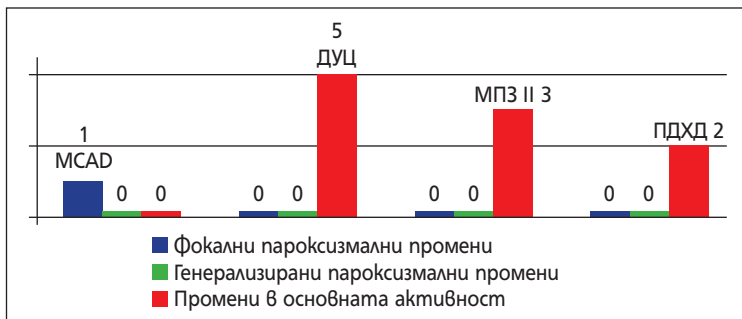
При двете момичета с диагноза синдром на Zellweger в ЕЕГ е регистрирана пароксизмална активност. Като при пациент 40 са значително по-изразени.

Резултатите от ЕЕГ на останалите пациенти са представени на табл. 3.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	ТИП ПРИСТЪПИ	ЕПИЛЕПТИФОРМЕНА АКТИВНОСТ В ЕЕГ
ПАЦИЕНТ 5	Левциноза	Липсва информация за характера на пристъпите	В будно състояние неколkokратно се записват двустранно синхронни пароксизми от високоамплитудни, бавни комплекси пика-бавна вълна с честота 2,5/сек. Единични остри вълни с ниска амплитуда се регистрират и в тилните области в дясно
ПАЦИЕНТ 7	Niemann-Pick Tun C	ГТКП	Изразена генерализирана пароксизмална абнормност от единични остри вълни и комплекси пика-бавна вълна, двустранно синхронно се регистрират с амплитуден максимум в лява хемисфера
			Нарядко се регистрират пръснати единични острия и неправилни комплекси.
			Изразен фокус от острия и комплекси пика бавна вълна в ляво фронтотемпорално, без генерализация
ПАЦИЕНТ 9	GM1 ганглиозидоза	ГТКП Фокални дъвигателни	Генерализиран пароксизъм от ритмични, синусоидални делта вълни с продължителност около 2 секунди
ПАЦИЕНТ 36	Пропионова ацидурия	ГТКП Атонични	В лява фронтална област се регистрира малко по-голямо количество делта и единични остри вълни, като по-често те са асоциирани с отклонение на погледа наляво
ПАЦИЕНТ 45	Хиперглицинемия	ГТКП Миоклонични Фокални дъвигателни	Регистрират се остри вълни в лява фронтална област, съпроводено с потрепване на левия устен ъгъл. Описаната находка се наблюдава и без клинична изява
ПАЦИЕНТ 46	GLUT 1 дефицит	С неясно описание в документация	Спонтанно и многократно се записват генерализирани пароксизми от високоамплитудни делта вълни. Продължителността им е променлива
			В лява фронтална и темпорална област наредко се записват единични остри вълни и неправилни комплекси. Рядко находката краткотрайно генерализира, двустранно синхронно и в хомоложните области на другата хемисфера

Таблица 3. Резултати от ЕЕГ на останалите пациенти

При 11 от 16 деца, които са без изява на епилептични пристъпи са регистрирани промени в ЕЕГ, а в останалите 5 изследването е в норма (фиг. 9). Само при един пациент е регистрирана огнищна пароксизмална активност, при останалите 10 деца се установяват промени в основната активност.



Фигура 9. ЕЕГ характеристики при пациенти с МЗ без изява на епилептични пристъпи

3. Оценка на резултатите от изследване на КоР или IQ при пациенти с диагноза ФКУ и промени в ЕЕГ

При всички пациенти с ФКУ в хода на проследяването им е извършена психологична оценка с изчисляване на КоР/IQ. Анализирани са резултатите на психологична оценка при децата с ФКУ с промени в ЕЕГ и са представени на табл. 4.

При три от децата се установи изоставане в умственото развитие. При две от тях в умерена степен, а едно дете е с тежка степен на умствено изоставане. Двама от пациентите са с лош контрол на нивата на ФА и при тях са регистрирани промени в основната активност на ЕЕГ и епилептиформни разряди. Това са пациент 79 (умерена степен на изоставане в умственото развитие) и пациент 89 (с тежка степен умствено изоставане). При пациент 47 не са регистрирани промени в ЕЕГ, но се установява умерена степен на умствено изоставане. Диагнозата при детето е поставена на 1 г.в. и след това поддържа добър метаболитен контрол.

ПАЦИЕНТ	ЕЕГ ПРОМЕНИ В ОСН. АКТИВНОСТ	ЕПИЛЕПТИФОРМЕНИ ПРОМЕНИ В ЕЕГ	КoP/IQ
ПАЦИЕНТ 47	НЕ	НЕ	IQ=61.
ПАЦИЕНТ 49	ДА	НЕ	IQ=96; IQ=102
ПАЦИЕНТ 52	ДА	ДА	IQ=102
ПАЦИЕНТ 55	НЕ	ДА	IQ=102
ПАЦИЕНТ 57	НЕ	ДА	IQ=111
ПАЦИЕНТ 58	НЕ	ДА	КoP=94–112
ПАЦИЕНТ 61	ДА	НЕ	КoP=105
ПАЦИЕНТ 62	НЕ	ДА	IQ=106–123
ПАЦИЕНТ 65	ДА	ДА	IQ=102
ПАЦИЕНТ 70	ДА	ДА	IQ=80–84
ПАЦИЕНТ 71	ДА	ДА	КoP=93–105
ПАЦИЕНТ 72	НЕ	ДА	IQ=90–94
ПАЦИЕНТ 76	ДА	ДА	КoP=90
ПАЦИЕНТ 77	НЕ	ДА	IQ=110.
ПАЦИЕНТ 79	ДА	ДА	IQ=57
ПАЦИЕНТ 80	НЕ	ДА	IQ=108
ПАЦИЕНТ 81	ДА	ДА	IQ=92–103
ПАЦИЕНТ 84	ДА	НЕ	КoP=101
ПАЦИЕНТ 85	НЕ	ДА	КoP=110
ПАЦИЕНТ 87	НЕ	ДА	КoP=119
ПАЦИЕНТ 89	ДА	ДА	IQ=9

Таблица 4. Резултати на психологична оценка (КoP/IQ) при пациенти с ФКУ

4. Обобщена характеристика и класификация на епилептичните пристъпи при пациенти с епилепсия и метаболитно заболяване (табл. 5)

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	ТИП ЕПИЛЕПТИЧНИ ПРИСТЪПИ
ПАЦИЕНТ 1	Cbl G дефицит	ГТКП, генерализирани тонични
ПАЦИЕНТ 3	MELAS	Фокални без нарушение на съзнанието
ПАЦИЕНТ 4	MSUD	Фокални с нарушено съзнание
ПАЦИЕНТ 5	MSUD	Липсва обективна информация за характера на пристъпите
ПАЦИЕНТ 6	MSUD- ИНТЕРМИТЕНТНА ФОРМА	Фокални пристъпи с еволюция в билатерални тонично-клонични
ПАЦИЕНТ 7	NIEMANN-PICK ТИП С	ГТКП
ПАЦИЕНТ 8	GM 1 ГАНГЛИОЗИДОЗА	Генерализирани клонични пристъпи

ПАЦИЕНТ 9	GM 2 ГАНГЛИОЗИДОЗА	Фокални с гвигателни прояви, ГТКП
ПАЦИЕНТ 12	ДУЦ – Аргиназен дефицит	ГТКП, генерализирани тонични
ПАЦИЕНТ 15	ДУЦ	ГТКП
ПАЦИЕНТ 17	КАРНИТИНОВ ДЕФИЦИТ	Липсва обективна информация за характера на пристъпите
ПАЦИЕНТ 18	МИТОХОНДРИАЛНА БОЛЕСТ	Фокални с гвигателни прояви
ПАЦИЕНТ 19	МИТОХОНДРИАЛНА БОЛЕСТ	Фокални с гвигателни прояви
ПАЦИЕНТ 20	СИНДРОМ НА LEIGH	ГТКП, генерализирани тонични
ПАЦИЕНТ 21	СИНДРОМ НА LEIGH	ГТКП
ПАЦИЕНТ 22	ММА	ГТКП
ПАЦИЕНТ 25	МПЗ ТИП 2	ГТКП
ПАЦИЕНТ 26	МПЗ ТИП 2	ГТКП
ПАЦИЕНТ 33	ПДХД	Генерализирани пристъпи
ПАЦИЕНТ 91	ПДХД	Генерализирани тонични
ПАЦИЕНТ 34	ПДХД	Фокални пристъпи с еволюция в билатерални тонично-клонични
ПАЦИЕНТ 36	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	ГТКП
ПАЦИЕНТ 37	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	Фокални клонични
ПАЦИЕНТ 38	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	Фокални с нарушено съзнание, генерализирани атонични
ПАЦИЕНТ 39	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	Фокални с нарушено съзнание
ПАЦИЕНТ 40	СИНДРОМ НА ZELLWEGER	Генерализирани клонични, инфантни спазми
ПАЦИЕНТ 42	PDE	ГТКП, фокални клонични
ПАЦИЕНТ 43	PDE	ГТКП, фокални клонични
ПАЦИЕНТ 44	PDE	Фокални клонични пристъпи с еволюция в билатерални тонично-клонични
ПАЦИЕНТ 45	ХИПЕРГЛИЦИНЕМИЯ	ГТКП
ПАЦИЕНТ 46	GLUT 1 ДЕФИЦИТ	Генерализирани атонични и тонични
ПАЦИЕНТ 90	МИТОХОНДРИАЛНА БОЛЕСТ	Фокални пристъпи с еволюция в билатерални тонично-клонични

Таблица 5. Класификация на епилептичните пристъпи при пациенти с епилепсия и МЗ

5. Резултати от изследването на амоняк и лактат

При 18 от 33 пациенти, при които е изследвано ниво на лактат в кръвта, са установени повишени нива. Референтните стойности на клиничната лаборатория към СБАЛДБ, където са направени изследванията, са от 1.10 до 2.40 mmol/L.

При 9 от 18 пациенти (50%) са установени сигнификатно повишени стойности на лактат в кръвта. Това са 4 от 6 деца с митохондриална болест, двама пациенти с метилмалонова ацидурия, едно момиче с пропионова ацидурия. При всичките деца с ПДХД преди поставяне на диагнозата са установени високи нива на лактат в кръвта и след започване на специфично лечение се регистрират нормални до леко увеличени стойности на лактат. Техните резултати – най-високо и най-ниско измерени стойности, са представени на таблица 6.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	СТОЙНОСТИ НА ЛАКТАТ В КРЪВ
ПАЦИЕНТ 3	MELAS	11,04–6,05 mmol/L
ПАЦИЕНТ 18	МИТОХОНДРИАЛНА БОЛЕСТ	12,39–3,37 mmol/L
ПАЦИЕНТ 20	СИНДРОМ НА LEIGH	13,24–6,55 mmol/L
ПАЦИЕНТ 21	СИНДРОМ НА LEIGH	9,52–6,52 mmol/L
ПАЦИЕНТ 22	ММА	7,35–6,35 mmol/L
ПАЦИЕНТ 23	ММА	10,77–3,99 mmol/L
ПАЦИЕНТ 32	ПДХД	22,98–18,24–12,68-1,9 mmol/L
ПАЦИЕНТ 34	ПДХД	6,14–1,57 mmol/L
ПАЦИЕНТ 38	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	6,75–1,76 mmol/L

Таблица 6. Сигнификатно повишени нива на лактат при пациенти с метаболитни заболявания

При останалите 9 деца (50%) повишението е несигнификатно. Това са един пациенти с митохондриална болест, едно дете с пропионова ацидурия, момче с GLUT 1 дефицит, пациента с Cbl G дефицит, две деца с ДУЦ. Три от децата с ПДХД се проследяват след поставяне на диагнозата и след започване на лечение са с несигнификатно завишени стойности на лактат.

При 18 от 31 деца (58,06%), при които е изследвано ниво на амоняк, са установени повишени стойности. Значително изразена е хиперамониемията преди диагностицирането на заболяването при всичките седем деца с ДУЦ. Повишаване на стойностите на амоняк при тези пациенти се увеличава при интеркурентни инфекции или метаболитни кризи, въпреки провежданото лечение.

Хиперамониемия е установена и при пациента с Cbl G дефицит, при три деца с метилмалонова ацидурия, при двама пациенти с пропионова ацидурия, както и при едно от децата с левциноза. При две деца с ММА (пациент 22 и пациент 23) освен хиперамониемия са установени и повишени нива на лактат в кръвта. При пациент 38 с диагноза пропионова ацидурия

също са регистрирани както повишени стойности на амоняк в кръвта, така и на лактат.

При четирима пациенти са установени повишени стойности на амоняк в кръвта, които не са суспектни за метаболитно заболяване. Това са пациентът с интермитентна форма на левциноза, при момчето с GLUT 1 дефицит, момичето с карнитинов дефицит и пациента с хиперглицинемия.

Резултатите на 15 пациенти със значително повишени стойности на амоняк в кръвта са представени на табл. 7.

ПАЦИЕНТ	ДИАГНОЗА	СТОЙНОСТИ НА АМОНЯК В КРЪВ
ПАЦИЕНТ 10	ДУЦ	304–252–23 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 11	ДУЦ	110,6–21 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 12	ДУЦ	240–102,9–70,3 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 13	ДУЦ	181,6–49 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 14	ДУЦ	538–44,6 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 15	ДУЦ	238–66,9 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 16	ДУЦ	140 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 22	ММА	225–142 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 23	ММА	217–62 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 24	ММА	116,5–58 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 36	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	108–53,8 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 38	ПРОПИОНОВА АЦИДУРИЯ	120–23 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 1	СЫ G ДЕФИЦИТ	125,2–96,6–68,1 $\mu\text{mol/L}$
ПАЦИЕНТ 4	ЛЕВЦИНОЗА	214–59,3 $\mu\text{mol/L}$

Таблица 7. Пациенти със сигнификантно повишени стойности на амоняк в кръвта

IV. ОБСЪЖДАНЕ

1. Обсъждане на клиничко-електрофизиологичните характеристики при пациенти с митохондриални болести и епилепсия

Резултатите при нашия пациент (пациент 18) с несиндромно митохондриално заболяване са сходни с описаните в литературата. Пристъпите са с характер на фокални дигитални, а в ЕЕГ се регистрира епилептиформна фокална активност. Епилептичните пристъпи в този случай са около 2 г. след диагностициране на митохондриалната болест.

Сравнявайки резултатите на нашия пациент с MELAS (пациент 3) синдром с описаните в литературата, се установи, че наблюдавания тип епилептични пристъпи при него – фокални със зрителни симптоми, съвпада с описаните като едни от най-честите при пациенти с MELAS синдром. Регистрираната епилептиформна активност в ЕЕГ по време на пристъп при пациент 3 – непрекъсната фокална пароксизмална активност от високо амплитудни делта и остри вълни центротемпороокципитално в дясно, съответства на ЕЕГ промените описани при пациенти в хода на инсулто-подобни епизоди от Fujimoto S. et al. през 1999 г. Поради липса на съдействие от страна на пациента не се направи невроизобразяващо изследване при нашия случай, за да се потвърди ренгенологично нов инсулто-подобен епизод.

При двамата от нашите пациенти (пациент 20 и пациент 21) с генетично верифицирана диагноза LS не са наблюдавани инфантни спазми, въпреки ранната възраст на клинична изява на заболяването (средно 4,5 месеца), както и не е регистрирана хипсаритмия в ЕЕГ. При пациент 21 е установено носителство на патогенната мутация 8993T>G в мтхДНК в локус АТФ6, която е сред честите причини за LS с майчино унаследяване. При пациент 20 диагнозата е потвърдена генетично след настъпване на летален изход.

Епилептичните пристъпи и при двете деца са с характер на ГТК и генерализирани тонични. При пациент 20 не е регистрирана епилептиформна активност, но се установява силно забавена основна активност. В ЕЕГ при пациент 21 е установена огнищна епилептиформна активност, а промените в основната активност са както при пациент 20.

Пациент 19 е с диагностициран синдром на West в кърмаческа възраст, с последващо тежко изоставане и регрес в НП развитие, с оформяне на пирамидна и екстрапирамидна симптоматика и установени чрез МРТ на ЦНС хиперинтензни лезии в базални ганглий, малък мозък и мозъчен ствол. След проведена мускулна биопсия с анализ на митохондриалния метаболизъм е установен дефицит на АТФ синтазата (комплекс V). Предвид клиничната картина, резултатите от МРТ и мускулната биопсия при пациента се обсъжда като най-вероятна диагноза синдром на Leigh, като към момента тя не е потвърдена генетично. Много често заболяването прогресира бързо и летален изход настъпва в ранна детска възраст. Понастоящем нашият пациент е на 5 г. 11 мес. с клинични и електро-физиологични характеристики, както при синдром на Lennox-Gataut. В групата пациенти на Tsuji M et al. (2003) с LS и инфантилни спазми, пациентът с най-дълга преживяемост е на 13 г.в.

Пациент 90 е с клинична картина на изоставане в НП развитие, епилептични пристъпи, МРТ данни за обширни зони на нарушена миелинизация, а от електромиографията са установени данни за несилно изразен процес на сегментна демиелинизация. След изключване на Метакроматична левкоцистрофия и болест на Крабе при детето е проведено пълно екзомно секвениране и е установен познат патогенен хомозиготен вариант с.322C>T; р. (Arg108Trp) в EARS2 гена. Около една година след първата МРТ е проведена втора, която е с данни за „лека редукция на патологичните промени и леко намаление на обема на патологичните зони“. Епилептичните пристъпи при пациента са с характер на фокални с еволюция към билатерални тонично-клонични, а в ЕЕГ е регистрирана генерализирана пароксизмална активност от високо амплитудни бавни вълни и неправилни комплекси.

При 3 от общо 5 наши пациенти с диагноза ПДХ дефицит са наблюдавани епилептични пристъпи (пациент 33, пациент 34 и пациент 91). Само при едно дете (пациент 91) началото на епилепсията е след диагностициране на ПДХД. При всички пациенти е установена мутация р.R446* в PDHX гена.

В проучването на Иванов И. и съавтори през 2014 г. при 19 от 31 български пациенти от ромски произход и при 1 от 21 пациенти с неизвестен етнос от Унгария с вродена лактатна ацидурия е установена мутация р.R446* в PDHX гена. Епилептични пристъпи са наблюдавани при 13 от случаите (65%). Описани са фокални пристъпи с нарушено съзнание, при някои от пациентите и с еволюция към билатерални тонично-клонични, ГТК пристъпи, генерализирани тонични, инфантилни спазми. При двамата от пациен-

тите началото на епилепсията е в неонатална възраст. Регистрирани в ЕЕГ промени по отношение на основната активност са описани при 4 пациенти с епилепсия и тя е забавена и нискоамплитудна за възрастта. Епилептиформна активност е описана при 8 от случаите и тя е с характер на фокални и мултифокални остри вълни или SW комплекси, генерализирана пароксизмална активност от бавни SW комплексия, хипсаритмия и редуване на залпова и потисната активност.

Двама от описаните от тях пациенти без епилептични пристъпи са с регистрирани в ЕЕГ промени в основната активност, която е нискоамплитудна, а при единия се съобщава и за фокална епилептиформна активност.

По-малката бройка на пациенти с ПДХД в нашето проучване не позволява да се направи статистическо значимо заключение за честота на епилептичните пристъпи при тези пациенти. Все пак, както в проучването на Иванов И. и съавтори, така и при нашите пациенти, епилепсия е диагностицирана при повече от половината случаи с ПДХД. Освен това и при един от нашите участници, които са без епилептични пристъпи, е регистрирана генерализирана епилептиформна активност от SW комплекси.

Пристъпите при нашите пациенти съвпадат с описаните от Иванов И. и съавтори, и са с характер на ГТК, генерализирани тонични и фокални с нарушено съзнание и еволюция към билатерални тонично-клонични. Само при един от нашите случаи на ПДХД и епилептични пристъпи е регистрирана фокална епилептиформна активност от остри вълни, а забавена основна активност е регистрирана и при двете деца без изява на пристъпи.

2. Обсъждане на клинично-електрофизиологичните характеристики при пациенти с лизозомни болести и епилепсия

2.1. Епилепсия при пациенти с болестта на Niemann-Pick тип C

Резултатите при нашият пациент (пациент 7) с болест на Niemann-Pick тип C са сходни с описаните в литературата – начало на епилептичните пристъпи е предхождано от друга неврологична симптоматика, но се отчита значителен регрес в развитието на детето след тяхната изява и в комбинация с другите симптоми са повода за диагностициране на заболяването. В ЕЕГ са регистрирани отклонения както по отношение на основна

та активност, която е силно забавена от доминиращ тета ритъм, така и се установи огнищно-генерализирана епилептиформена активност от единични остри вълни и комплекси пика бавна вълна. Наблюдваните при нашия пациент епилептични пристъпи са с характер на ГТК, което също е в съответствие с описаното в литературата.

2.2. Епилесия при пациенти с ганглиозидози

При нашия пациент с диагноза GM1 ганглиозидоза освен характерните за заболяването неврологични прояви с начало в кърмаческа възраст (преди 7 м. в.), около месец след поставяне на диагнозата са наблюдавани и епилептични пристъпи с характер на ГТК и фокални дигителни. В ЕЕГ се регистрира генерализирана епилептиформена активност.

При пациент 9 е поставена диагноза болест на Tay-Sachs (TSD) или GM2 ганглиозидоза на около 12 мес. възраст, при което повод за първа хоспитализация и поставяне на диагнозата е продължителен епилептичен пристъп с характер на ГТКП. Установени са и данни за регрес в НПП и за прехождащи фокални дигителни пристъпи. При инфантилната форма на TSD обикновено пристъпите са с по-късна изява в края на първата година от живота и са с разнообразна характеристика, терапевтично резистентни. Описани са генерализирани тонично-клонични, атипични абсанси, миоклонични и фокални с нарушено съзнание. В ЕЕГ при нашия пациент се регистрира дифузно по-бавна и дисритмична основна активност и генерализирани епилептиформени разряди от ритмични синусоидни бавни вълни, което съответства на описаното в литературата.

2.3. Епилесия при пациенти с Мукополизахаридоза

В нашето проучване епилесия е диагностицирана при две от момчетата с Мукополизахаридоза II тип. И при двамата участници описаните пристъпи са с характер на ГТКП, а промените в ЕЕГ са регистрирана дифузна забавена основна активност и епилептиформена активност от комплексни полиспайк бавна вълна и генерализирана пароксизмална активност от бавни вълни. Тези резултати не са описани като характерни при пациенти с МПЗ тип 2 в литературата.

3. Обсъждане на клиничко-електрофизиологичните характеристики при пациенти с дефект в метаболизма на АК и епилепсия

3.1. Пациенти с орагнични ацидурии и епилепсия

3.1.1. Случаи на пропионова ацидурия (ПА) и епилепсия

Всички 4 пациенти (100%) с диагноза ПА от нашето проучване са с диагностицирана епилепсия. При две от децата епилептичните пристъпи са с начало преди поставяне на диагнозата на основното заболяване, а при другите две в различен период след това. Анализирайки и сравнявайки резултатите на нашите пациенти с ПА с описаните в други проучвания се установи, че наблюдаваните от нас пристъпи при участниците (ГТК, фокални с еволюция към билатерални тонично-клонични, атонични, генерализирани клонични) са в съответствие със съобщаваните в литературата.

При трима от нашите случаи са регистрирани промени в основната активност (дифузно дисритмична и забавена), както при пациентите в проучването на Haberlandt E. et al през 2009 г. За разлика от тях обаче, ние установихме само при един пациент фокална епилептиформна активност, при останалите трима не е регистрирана пароксизмална активност. От това може да се направи заключението, че липсата на характерна за заболяването (според някои автори) епилептиформна активност не изключва диагнозата епилепсия при пациенти с ПА. Не установихме и по-често описваната генерализирана епилептиформна активност, въпреки че броя на нашите участници е малък и не позволява да се правят статистически значими заключения.

3.1.2. Пациенти с метилмалонова ацидурия (ММА) и епилепсия

Само при 1 пациент от 3 в нашето проучване са описани епилептични пристъпи с начало в първия месец след раждането, като те са с характер на ГТК. При нито едно от децата с ММА не е регистрирана нито промяна в основната активност, нито епилептиформни разряди в ЕЕГ. Нашите резултати по отношение на ЕЕГ характеристика не съответсват на описаните в литературата. При пациент 24 е регистриран летален изход около 2 месеца след поставяне на диагнозата ММА, като най-вероятно е

обсъдена витамин В12 нереспондента форма, което е в потвърждение на мнението за по-тежко протичане и в по-голям процент от случаите на летален изход.

Резултатите от анализа на клиничната характеристика на пациента в нашето проучване с дефицит на Сbl G (метионин синтетаза) или изолирана хомоцистеинурия съвпадат с описаните в литературата. При тези пациенти се съобщава за епилептични пристъпи с начало през първата година от живота, с различна характеристика [Carrillo N. et al.,2013]. При нашия пациент първите пристъпи са наблюдавани в неонаталния период и са с характер на фоклни тонични и ГТК. В ЕЕГ се установи само дифузно забавена основна активност, без да сме установили епилептиформени разряди. В литературата не са описани специфични епилептиформени разряди в ЕЕГ при пациенти с изолирана хомоцистеинурия.

3.2. Пациенти с левциноза (MSUD) и епилепсия

При всичките трима пациенти в нашето проучване са наблюдавани епилептични пристъпи, които са с характер на фокални с нарушено съзнание и еволюция към билатерални тонично-клонични, ГТК. При нито едно от децата не се наблюдава специфичния в ЕЕГ „зребеновиден ритъм“. Само при един пациент се регистрира епилептиформена активност, която обаче не е специфична за заболяването и не може да насочи към диагнозата MSUD. Тук на епилептичните пристъпи описани при нашите пациенти съответства на описаните в литературата при пациенти с левциноза.

3.3. Пациенти с ДУЦ и епилепсия

При наблюдаваните от нас 7 пациенти с ДУЦ само при един (пациент 12) са наблюдавани епилептични пристъпи – ГТК и генерализирани тонични.

При 5 от 7 деца (2/3 от участниците) в ЕЕГ е регистрирана дифузно забавена основна активност, което е в потвърждение на описаното в литературата.

Единственият пациент, при който е диагностицирана епилепсия и тя е терапевтично резистентна, е с аргиназен дефицит и погрешно е поставена диагноза ДЦП в ранна детска възраст. Диагнозата ДУЦ – аргиназен дефицит (потвърдена и чрез ДНК анализ) се поставя около 10 години по-късно, когато при детето се установява тежък квадрипирамиден синдром, с тежко умствено изоставане и рефрактерна епилепсия. Известно е, че го

развитие на тези неврологични симптоми не се достига при навременно поставена диагноза и започнато лечение. В ЕЕГ се установи генерализирана епилептиформна активност, която трудно се повлиява въпреки АК терапията.

Известно е, че натрупването на L-аргинини при аргиназен дефицит води до активиране на алтернативни пътища за разграждането му. В резултат се нарушава метаболизма на гуанидиновите съединения и азотния оксиг. Гуанидиновите съединения са известни със своята епилептогенност и най-вероятно са отговорни за неврологичното засягане при аргиназен дефицит.

Изключително късно поставената диагноза при пациент 12 от нашето проучване е най-вероятната причина за тежкото неврологично засягане в резултат на продължителната, хронична аргининемия и хиперамониемия.

3.4. Епилепсия при Хиперглицинемия

При нашия пациент с Некетонна хиперглицинемия началото е в неонатална възраст, като клиничната картина, както при 85% от пациентите с начало в тази възраст, протича с характеристика на тежка форма на болестта – тежка мускулна хипотония, клиника на енцефалопатия с резистентни епилептични пристъпи, и на двумесечна възраст се регистрира летален изход. Не се наблюдава типичната за заболяването “burst-suppression” активност в ЕЕГ. При нашия пациент се установи фокална епилептиформна активност, по време на която са регистрирани фокални дивгителни пристъпи, но са описни и ГТК пристъпи. Липсата на характерни епилептиформни разряди в ЕЕГ и определен тип епилептични пристъпи, не изключва иначе характерната клинична изява на неонатална форма на Некетонна хиперглицинемия.

4. Обсъждане на клинично-електрофизиологичните характеристики при пациенти с Пиридоксин зависима епилепсия

И при тримата наши пациенти с PDE в ЕЕГ не се регистрира нито епилептиформна активност, нито промени в основната активност. Тези резултати не изключват диагнозата, както е и според литературните данни.

Не са регистрирани миоклонични пристъпи при нито един от участниците. Двама от тях са брат и сестра близанаци, епилепсията при тях е с

начало в неонатална възраст, а пристъпите са с характер на ГТК и фокални клонични.

Пациент 44 е най-вероятно с атипична форма на PDE, тъй като епилептичните пристъпи при него са с начало в неонатална възраст, но са купирани с приложение на Фенобарбитал. На около двумесечна възраст получава нови пристъпи, които временно са купирани със започнато лечение с Валпроат и на четиримесечна възраст е с изява на рефрактерни пристъпи, с характер на фокални с еволюция към билатерални тонични-клонични, някои с продължителност до епилептичен статус. Преглед клиничната картина при детето се обсъди PDE и след приложение на Пиридоксин първоначално мускулно и последваща поддържаща терапия, детето е без нови пристъпи.

5. Обсъждане на клинично-електрофизиологичните характеристики при пациенти със синдром на Zellweger и епилепсия

При едно от двете деца с ZSD в нашето проучване са наблюдавани епилептични пристъпи, които са с начало около 12-месечна възраст, но показват терапевтична резистентност с невъзможност за пълното им повлияване от конвенционална АК терапия. Пристъпите при нашия пациент са с характер на генерализирани клонични и атипични инфантилни спазми. В литературата по-често се описват фокални пристъпи при пациенти с ZSD, което е свързано най-вероятно с асоциираните корови малформации, описвани много често при тези пациенти.

При нашия пациент на проведената МРТ на ЦНС не се установиха вродени малформации на коровото развитие, което го някъде обяснява липсата на доминиращи фокални пристъпи.

В ЕЕГ се установи както промяна в основната активност (дифузно забавена), така и огнищно-генерализирани епилептиформни разряди от SW комплекси. Преди изявата на епилептичните пристъпи при пациента са провеждани неколкократно ЕЕГ, които са били в норма. Следователно липсата на епилептиформни разряди в ЕЕГ не може да отхвърли появата на епилептични пристъпи на следващ етап от заболяването.

При другия пациент с ZSD към този момент не са наблюдавани епилептични пристъпи, но в ЕЕГ се установи забавена основна активност, а в запис по време на сън еднократно се регистрира залпова високоамплитудна

делта активност, без клинична изява. Проследяването клинично и електрофизиологично при този пациент продължава.

6. Обсъждане на клиничко-електрофизиологичните характеристики при пациента с GLUT 1 дефицит и епилепсия

При наблюденията от нас пациентът епилептичните пристъпи са с характер на генерализирани – тонични и атонични. В съответствие и с описанията в литературата е регистрираната огнищно-генерализирана епилептиформна активност.

7. Обсъждане на клиничко-електрофизиологичните характеристики при пациента с ФКУ и епилепсия

В нашето проучване при 19 (44.19%) от 43 деца с ФКУ не са регистрирани промени в ЕЕГ – както по отношение на основната активност, така и регистриране на епилептиформна активност. При 13 от останалите 24 деца с ФКУ са установени промени в основната активност – най-чести са: изразено изоставане в съзряването на коровата електрогенеза, дифузно дизритмична и забавена за възрастта основна активност.

При 17 от децата с ФКУ е записана епилептиформна активност. Най-често регистрираните промени са огнищно – генерализирана пароксизмална активност от високо амплитудни бавни вълни. При 6 от децата описаната епилептиформна активност е провокирана при проведената ХВ. При 7 от пациентите е наблюдавана както промяна в основната активност, така и епилептиформна активност. Наблюданията от нас резултати са сходни с описанията в литературата.

8. Обсъждане на резултатите от изследване на КoP или IQ при пациенти с диагноза ФКУ и промени в ЕЕГ

При 3 от случаите с ФКУ в нашето проучване се установи изоставане в умственото развитие. При две от тях в умерена степен, а едно дете е

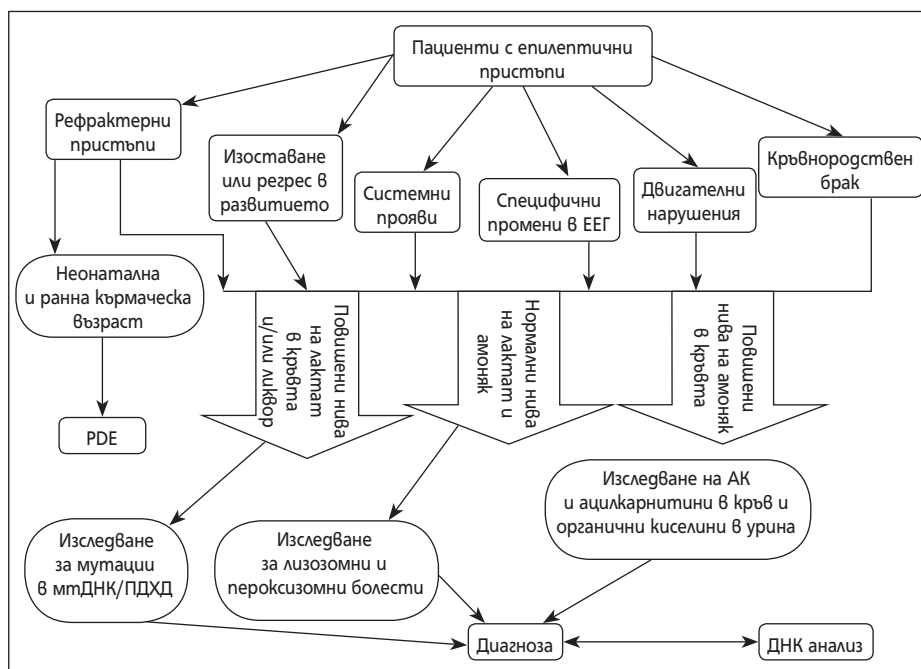
с тежка степен на умствено изоставане. Двама от пациентите (пациент 79 и пациент 89) са с лош контрол на нивата на ФА и при тях са регистрирани промени в основната активност на ЕЕГ и епилептиформени разряди. Пациент 79 е с умерена степен на изоставане в умственото развитие, а пациент 89 с тежка степен на умствено изоставане. При пациент 47 не са регистрирани промени в ЕЕГ, но се установява умерена степен на умствено изоставане. В този случай диагнозата е поставена на 1 г.в.

Според нашите резултати е налице връзка както между регистрирането на абнормна ЕЕГ, така и нивата на ФА, и степенната на умствено изоставане.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболитните заболявания са рядка причина за епилепсия в детска възраст. Но при комбинация на рефрактерни епилептични пристъпи с допълнителни симптоми като умствено изоставане, дисморфизъм, двигателни нарушения и системни прояви, в диференциално диагностичен план трябва да се обсъждат и метаболитни болести. Диагностицирането им е от съществено значение при пациенти с епилепсия, тъй като при някои вродените грешки в обмяната съществува специфично лечение, което да подобри клиничните прояви при пациентите.

Въз основа на резултатите и направените изводи е разработен алгоритъм за поведение при деца с епилепсия и вродени метаболитни заболявания, показан на фиг. 10.



Фигура 10. Алгоритъм за поведение при деца с епилепсия и вродени метаболитни заболявания

VI. ИЗВОДИ

1. Епилепсията е често първа изява на подлежащо метаболитно заболяване – половината от децата с вродени грешки на обмяната са имали изява на епилептични пристъпи преди диагностициране на основното заболяване. За час от тях търсенето на етиологията на пристъпите е довело до поставяне на диагнозата.

2. Изявата на епилептични пристъпи при метаболитни заболявания е по-честа в кърмаческа и ранна детска възраст.

3. Не се установи специфична епилептиформна активност в ЕЕГ, която да насочва към конкретно метаболитно заболяване.

4. Регистрирането на промени в основната ЕЕГ активност като забавена, дисритмична и/или високоамплитудна, в комбинация с други симптоми (рефрактерни пристъпи, умствено изоставане, дисморфизъм, двигателни нарушения и системни прояви) е честа находка при деца с метаболитни заболявания, но е неспецифична. Тя може да насочи към диагноза метаболитно заболяване, без да може да се определи конкретна нозологична единица.

5. Описани специфични и характерни промени в ЕЕГ при някои метаболитни заболявания не се установяват в 100% от доказаните случаи и не са повод за отхвърляне на конкретната диагноза.

6. Не се установи промяна в ЕЕГ при пациенти с метаболитни заболявания без епилепсия, която да насочи към възможното развитие на епилептични пристъпи.

7. От всички пациенти с метаболитни заболявания, прояви на епилепсия и промени в ЕЕГ се откриват най-често при тези с митохондриални болести.

VII. ПРИНОСИ

1. Приноси с оригинален характер

1.1. За първи път в България са обобщени пациентите с епилепсия и метаболитни заболявания – описани са както електрофизиологичните промени, така и са категоризирани епилептичните пристъпи според последната класификация на ILAE от 2017 г.

1.2. За първи път в литературата е описана нова хетерозиготна мутация при момиче със синдром на Zellweger с необичайно късна изява на рефрактерни епилептични пристъпи.

2. Приноси с потвърдителен характер

2.1. Не се откриват специфични промени в ЕЕГ с отличителен характер при различните метаболитни заболявания.

2.2. Не се установява специфична фенотипна изява на епилептичните пристъпи на пациенти с различните метаболитни заболявания.

2.3. Наблюдава се агравация на пристъпите и/или промени в ЕЕГ при влошен метаболитен контрол.

3. Приноси с практическа насоченост

3.1. Изработен е и се предлага алгоритъм на поведение при пациенти с епилепсия и вродени метаболитни заболявания.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации във връзка с дисертационния труд

1. Г. Тачева, Д. Стаматов, М. Божидарова, И. Литвиненко. Епилепсия при Митохондрилни заболявания – представяне на клинични случаи. *Педиатрия*. 2018;2:2–5.
2. Кагъм А., Д. Авджиева, И. Синигерска, М. Иванова, М. Божидарова, Г. Тачева, Д. Стаматов, И. Литвиненко, Р. Тинчева. Клиничен случай на инфантилна форма на болест на Tay – Sdchs (ганглиозидоза GM1). *Педиатрия*. 2016;2;30–31.
3. Savina Tincheva, Tihomir Todorov, Albena Todorova, Ralica Georgieva, Dimitar Stamatov, Iglia Yordanova, Tanya Kadiyska, Bilyana Georgieva, Maria Bojidarova, Genoveva Tacheva, Ivan Litvinenko, Vanyo Mitev. First cases of pyridoxine-dependent epilepsy in Bulgaria: novel mutation in the ALDH7A1 gene. *NEUROLOGICAL SCIENCES AUGUST 2015*; DOI: 10.1007/s10072-015-2338-3 Source: PubMed. Impact Factor: 1.45

Участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд

1. Трета национална педиатрична конференция. Профилактика, диагностика и терапия в детско-юношеска възраст. Здраво дете – комплексна грижа. 19–22 април 2018, Несебър.
2. Тачева Г. Симптоматична епилепсия при метаболитни заболявания, доклад.

IX. БЛАГОДАРНОСТИ

- На първо място Благодаря на Учителя и научен ръководител проф. Иван Литвиненко за подкрепата, дадената възможност и ценните съвети!
- Благодаря на колегите от Клиниката по детска неврология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, гр. София за съдействието и разбирането при реализирането на настоящия труд!
- Благодаря на всички останали колеги от СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, и особено на екипа на клинична генетика, за подкрепата, приятелството и безрезервната помощ!
- Благодаря на всички пациенти и техните родители!
- Не на последно място благодаря на моето семейство за разбирането и търпението!

