

СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ - ПЛОВДИВ



**Научни трудове
на**



**Съюза на учените
Пловдив**



**Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина
том. XXII**

**2018 г.
Пловдив**

ISSN 1311-9427 (Print)
ISSN 2534-9392 (On-line)

**Научни трудове
на Съюза на Учените в България Пловдив**



2018
Пловдив

**СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ –
ПЛОВДИВ**

Научни трудове на Съюза на учените
в България – Пловдив

Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина

Том XXII

2018

Дом на учените, Пловдив

**UNION OF SCIENTISTS IN BULGARIA –
PLOVDIV**

Scientific Works of the Union of Scientists
in Bulgaria - Plovdiv

Series G. Medicine, Pharmacy and Dental Medicine,

Vol. XXII

2018

House of Scientists, Plovdiv

“Научни трудове на СУБ – Пловдив” е периодично,индексирано, рецензирано и реферирано научно издание на Пловдивския клон на Съюза на учените в България, най-голямата и авторитетна неправителствена професионално-творческа организация на българските учени.

В изданието, в 4 серии, се публикуват доклади и научни съобщения, изнесени на научни форуми на СУБ- Пловдив. Приемат се за публикуване и статии на български и чуждестранни учени срещу заплащане по приета от Управителния съвет тарифа.

Тези 4 серии, в които са обхванати всички клонове на съвременната научна мисъл, са регистрирани печатна и он-лайн версия със самостоятелни ISSN - индекси и са съответно:
Серия А. Обществени науки , изкуство и култура, ISSN 1311-9400 (Print) ; ISSN 2534-9368 (On-line)
Серия Б. Естествени и хуманитарни науки ISSN 1311-9192 (Print) ; ISSN 2534-9376 (On-line)
Серия В. Техника и технологии ISSN 1311-9419 (Print) ; ISSN 2534-9384 (On-line)
Серия Г. Медицина,фармация и дентална медицина ISSN 1311-9427 (Print) ; ISSN 2534-9392 (On-line)

Всички публикувани материали се рецензират от утвърдени и водещи в съответната научна област специалисти.

Авторите носят напълно и изцяло отговорност за съдържанието на своите материали.

Подготвените за отпечатване материали трябва да са в обем до 4 страници. Допускат се и по-обемни статии и доклади, като всяка допълнителна страница се заплаща отделно.

Текстът трябва да бъде набран на компютър във формат Microsoft Word и записан на диск и хартиен носител. Материали могат да се изпращат и по e-mail на адрес: sub_plov@mail.bg, приложени като прикачен файл “attachment” към основното писмо.

Основните параметри на всяка страница са:

1.**Размер на страницата:** File, Page Setup, Paper Size – **A₄**.

2.**Размер на печатаемото поле - 14 см на 21 см:** File, Page Setup, Margins:

в сантиметри **Top, Bottom - 4,3 cm; Left, Right – 3,5 cm;**

в инчове **Top, Bottom – 1,69; Left, Right – 1,38.**

3.**Междуредово разстояние:** Format, Paragraf, **Line spacing single.**

4.**Шрифт – Times New Roman C /кирилик/**

Тема на доклада , автори, месторабота, – Size12, Bold

Abstract – Size 10, Bold

Текст на доклада и резюмето – Size10, Normal.

5.**Първа страница** да започва с 6 празни реда (3 см), за да се монтира “шапка” с темата и датата на научния форум, както и идентификаторите на съответния том.

6.**На първа страница**, след оставеното място за “шапка” се изписва в посочения ред, **КАТО СЕ ЦЕНТРИРА:**

тема на доклада (с главни букви) – на бълг. език;

автори (име и фамилия, без титли и съкращения) – на бълг. език;

месторабота – на бълг. език;

Празен ред

тема на доклада (с главни букви) – **на английски език;**

автори (име и фамилия, без титли и съкращения) – **на английски език;**

месторабота – на английски език.

7. На нов ред се изписва **р е з ю м е** **на английски език (Abstract)**, което не се центрира.

8. Следва текстът на резюмето **(на английски език)**

9. Ключови думи. **(на английски език)**

Празен ред

10. Следва текстът на доклада.

11. **Фигурите, снимките и диаграмите** към доклада трябва да бъдат черно-бели и монтирани в текста.

12. **Бележки и забележки** се пишат под линия на съответната страница **изписани на латиница.**

13.**Всички цитирания в текста** в скоби се изписва фамилията на автора (на латиница) и годината на публикуване.

Пример: (Ivanov, 2014)..

Отделно се прилага **списък с цитираните публикации**, подредени азбучно според фамилията на първия автор. Когато се цитират няколко публикации от един и същи автор, най-напред в списъка се дават самостоятелните му публикации, следвани от публикациите в съавторство. Желателно е *да се изброяват имената на всички автори*. Литературните източници не се номерират.

Всички литературни източници на кирилица се изписват, като **имената** на авторите и на източниците се транслитерират *на латиница*, а **заглавията** на статиите се превеждат *на английски език*. При транслитерирането буквите се заменят според **Закона за транслитерацията**. Оригиналният език на публикациите, преведени на английски език, се посочва след библиографското описание в скоби (български = Bg, руски = Ru, сръбски = Sr, македонски = Mk, гръцки = Gr, и т.н.).

Пример: Ibrishimov N, H. Lalov, 1984. Clinical laboratory investigations in veterinary medicine, 1984, Zemizdat, S. 363 p. (Bg)

14. При желание авторите могат да публикуват в края на статията информация за себе си и адрес за връзка и кореспонденция.

15. Материалът, включен в статията, трябва да съдържа оригинални експериментални данни, нови интерпретации на съществуващи резултати или оригинални теоретични изследвания, които не трябва да са публикувани другаде.

Материали, които не са оформени според гореизложените изисквания, няма да бъдат разглеждани. Хартиени отпечатъци и дискове не се връщат. Хонорари не се изплащат.

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ: проф. Симеон Василев (отговорен редактор); проф. Божидар Хаджиев; проф. Веселин Василев; проф. Димитър Димитраков; проф. Йордан Тодоров; проф. Лена Костадинова-Георгиева; проф. Николай Панайотов; проф. Цанка Андреева; доц. Атанас Арнаудов; доц. Владимир Андонов; доц. Елена Петкова; доц. Красимира Чакърова; доц. Тодорка Димитрова; София Василева (секретар).

EDITORIAL BOARD: Prof. Simeon Vassilev (editor-in-chief); Prof. Bojidar Hadjiev; Prof. Vesselin Vassilev; Prof. Dimitar Dimitrakov; Prof. Jordan Todorov; Prof. Lena Kostadinova-Gueorgieva; Prof. Nikolay Panayotov; Prof. Tzanka Andreeva; Assoc. Prof. Atanas Arnaudov; Assoc. Prof. Vladimir Andonov; Assoc. Prof. Elena Petkova; Assoc. Prof. Krassimira Chakarova; Assoc. Prof. Todorka Dimitrova; Sofia Vassileva (secretary).

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ: Проф. Иван Дечев; проф. Виктория Сарафян; проф. Димитър Димитраков; Проф. д-р Мария Панчовска-Мочева, д.м.; проф. Пепа Атанасова; проф. Симеон Василев; проф. Снежана Цанова; доц. Владимир Андонов; доц. Весела Стефанова; доц. Делян Делев.

EDITORIAL COUNCIL: Prof. Ivan Dechev; Prof. Victoria Sarafjan; Prof. Dimitar Dimitrakov; Prof. Maria Panchovska-Mocheva, MD, PhD; Prof. Pepa Atanasova; Prof. Snejana Tzanova Prof. Simeon Vassilev; Assoc. Prof. Vladimir Andonov; Assoc. Prof. Vesela Stefanova; Assoc. Prof. Delian Delev.

Коректор на титулните страници: Доц. Красимира Чакърова

Компютърен дизайн: Доц. Елена Петкова София Василева

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ОТ НЕУСПЕШНО КЪМ УСПЕШНО СЪДОВО СТАРЕЕНЕ (1 ЧАСТ)

Людмила Владимирова-Китова, Спас Китов
Кардиологична Клиника - МУ – Пловдив

FROM UNSUCCESSFUL TO SUCCESSFUL VASCULAR AGING (1 PART)

Lyudmila Vladimirova-Kitova, Spas Kitov
Clinic of Cardiology - Medical University - Plovdiv

Abstract: Atherosclerosis (AS) has existed as a nosological unit for less than a century. The most common location of the disease is the aorta, the coronary, cerebral, mesenteric, renal arteries and those of the lower limbs. The main pathological component of the AS is AS plaque begins to form in diffuse subendothelial space of vessels at an early age and has progressively development. The process starts with decompensated teenage (13-19 years) in the so-called «successful» vascular aging. The mechanisms by which AS lesion form and grow is a puzzle that scientists have been trying to unravel for more than 150 years. For many years AS was seen as a degenerative disease. Most current studies on the cellular and molecular mechanisms of the AS have demonstrated that it is dynamic, chronic inflammation, which can be influenced.

Key words: atherosclerosis, plaque, vascular aging, inflammation

Още през 16 век атеросклерозата (АС) е била приемана като неотменна част от израстването. Дълбокият смисъл на това се заключава от Thomas Sydenham „Всеки е на толкова години, на колкото са неговите артерии“. Атеросклерозата съществува като нозологична единица по-малко от век. Има дълга история (намерени промени в 18 династия на фараоните на Египет). Нашето разбиране за много от фундаменталните аспекти от произхода и прогресията на атеросклерозата все още са далеч от цялостната пред-става. Механизмите, чрез които АС лезия се формира и експанзира са един пъзел, който учените разгадават повече от 150 години. АС дълги години се раз-глеждаше като дегенеративно заболяване, засягащо предимно възрастни ин-дивиди и предизвикващо симптоми чрез механични ефекти на кръвотока. Най-съвременните изследвания върху клетъчните и молекулни механизми на атеросклерозата доказаха, че тя е динамичен, хроничен възпалителен процес, върху който може да се въздейства (Ross,86,93).

Рисковете фактори за оценка на атерогенния риск могат да се разделят в четири главни групи.

1.1. Основни- тютюнопушене, артериална хипертония, висок общ холестерол (ОХ) и/или Холестерол на Липопротеините с ниска плътност (LDL), нисък холестерол на липопротеините с висока плътност (HDL), висока кръвна захар. Тези фактори действуват независимо един от друг, срещат се често и имат мощно действие. За да бъде приеман един

фактор като основен се изиск-ва потвърждаването на връзките му с развитието на АС с поне следните четири подхода - епидемиологичен, генетичен, патологичен и клинично проучване. Добър пример в това отношение е повишеното ниво на серумния LDL:

1.1.1. Епидемиологични проучвания са показали, че колкото е по-високо нивото му, толкова по-висок е рискът за коронарни събития в практи-чески всички изследвани етнически групи.

1.1.2. Патоморфологични изследвания са показали наличието на холестерол в АС лезии и модифицирането на LDL за формиране на пенести клетки.

1.1.3. Генетични проучвания (клинични-семејства с Фамилна Хиперхолестеролемия или други моногенни дислипидемии) и експериментални (трансгенни животни с липсващ ген за LDL-рецептор или Аполипопротеин Е) са пот-върдили връзката на абнормния холестеролов метаболизъм и АС.

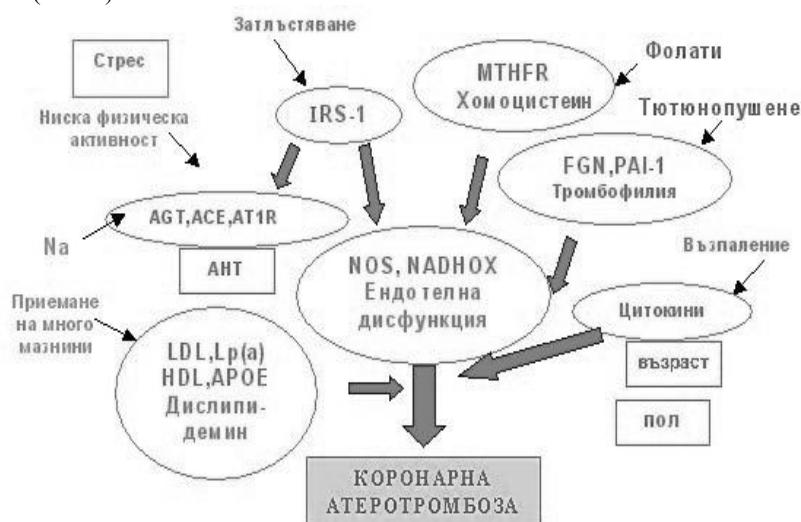
1.1.4. Клинични проучвания са показали, че намаляването на LDL- холестерола значително намалява риска за коронарни инциденти.

1.2. Условни - високи триглицериди, повишена концентрация на липопротеин (а), малки и плътни LDL-частици, хомоцистеин, коагула-ционни фактори (фибриноген, плазминоген-активаторен инхибитор-1). Имат по-слабо атерогенно действие от основните, но от друга страна тяхната по-ниска честота сред населението пречи да се установи техния самостоятелен ефект в проспективни проучвания.

1.3. Предразполагачи – заглъстяване, обездвиждане, фамилна анам-неза за мозъчно - съдова болест и/или ИБС, мъжки пол, както и социално-битови, поведенчески и етнически фактори. Когато един предразполагач рисков фактори има самостоятелно въздействие той се приема за основен. Особено внимание в момента представляват наследствената обремененост и инсулиновата резис-тентност. Те са в основата на няколко основни и условни РФ.

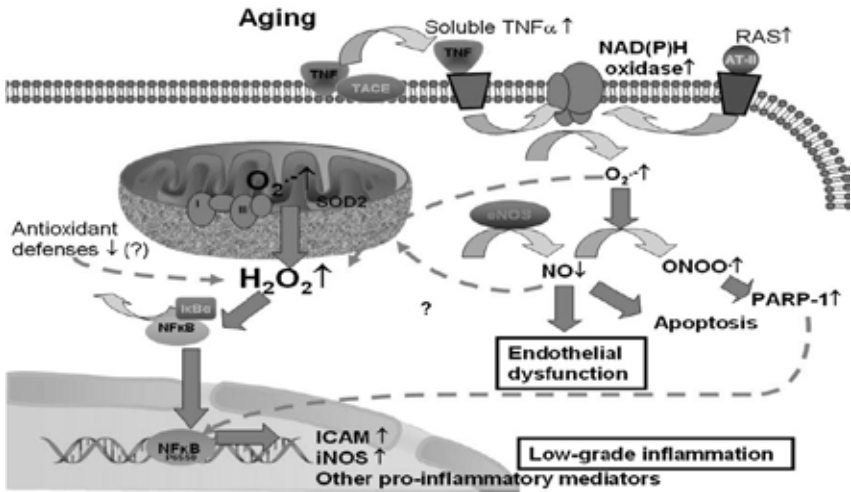
1.4. АС плака – в определен етап на развитието си тя става самос-тоятелен рисков фактори за клинично значими сърдечно-съдови инциденти. Тя може да руптурира, ерозира или да доведе до артериална тромбоза.

Само 50-60 % от преживелите миокарден инфаркт имат представяне на “класическите РФ”. Това стимулира търсенето на нови предиктори на сърдечно-съдов риск-т.нар.“заплашващи рисков фактори”. АС е с полигенна и многофакторна генеза, вкл. един многостъпален процес, осъществяващ взаимодействие на редица ключови пътища и механизми. (Фиг.1)



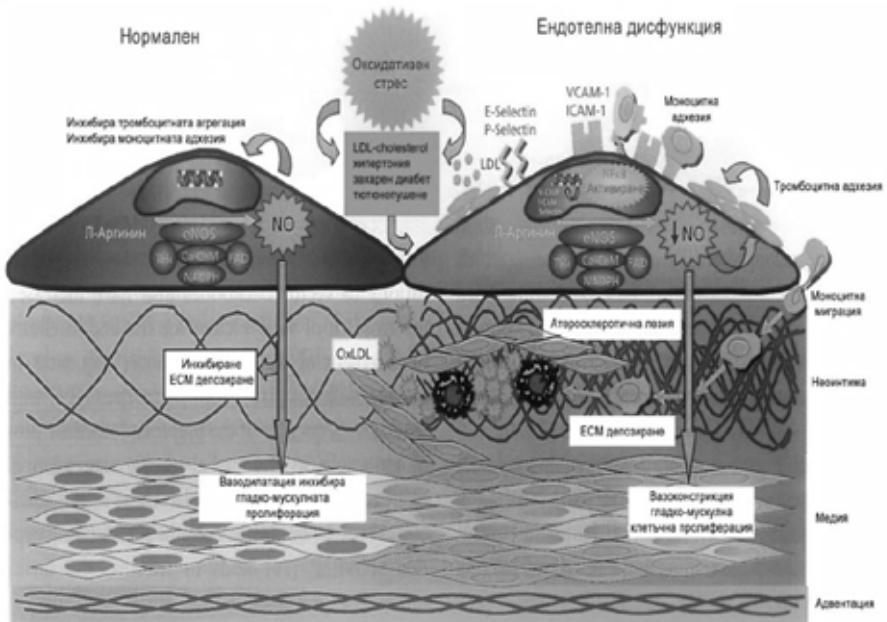
Фиг.1 Етиология на атеросклерозата: генетични и средови фактори

На този етап са установени механизмите на успешното съдово стареене, което е неотменна част от израстването на индивида. (Фиг.2)



Фиг.2 Механизми на успешно съдово стареене

Ендотелната дисфункция е най-ранната функционална абнормност на съдовата стена, която е единствения обратим етап в атерогенезата. Тя в основата си означава дисфункция на азотния окис. (Фиг.3)

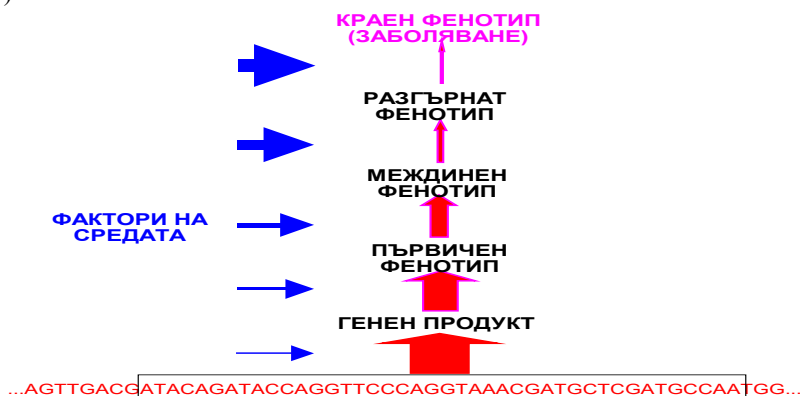


Фиг.2 Механизми на ендотелната дисфункция

Рискът за заболяване, който генотипът обуславя се модулира от наличи-ето на фактори на средата, които могат да бъдат както предразполагащи (хипертония, тютюнопушене, затлъстяване), така и предпазващи (физическа активност, фолати). При полигенните заболявания всяка от наличните мутации, взета отделно, променя риска слабо

или умерено, но при съчетаване с други мутации и определени фактори на средата, този ефект може да се увеличи или намали.

Фамилната обремененост за ранна АС е значим РФ за развитие на заболяването и неговия изход в редица проучвания (5,6). Тя остава такъв и след като се извирнат статистически основните независими рискови фактори, което означава, че има още неразкрити генетични фактори. Фамилната обремененост отразява наличието на комбинация от унаследяеми фактори, които предразполагат към по-ранно развитие и по-тежко протичане на заболяването. Тя, заедно с фактори на средата, може да формира различни предразполагащи към АС фенотипи, основните от които са: нарушения в обмяната на ЛП (дислипидемии), нарушения в кръвосъсирването (тромбофилии), ендотелна дисфункция, нарушения във възпалителния отговор и метаболитни нарушения. Всеки генен продукт под влияние на факторите на средата оформят междинни фенотипи, всеки от които е многофакторен и полигенен. Колкото е по-ниско нивото, толкова по-голям брой гени участват във формирането им и толкова по-силен е ефекта на генетичния вариант. (Фиг.4)



Фиг. 2. Етапи на формиране на краен фенотип от генен продукт под влияние на факторите на средата

Атеросклерозата обединява на този етап две основни хипотези – липидна и възпалителна. Трудният и дълъг път на липидната хипотеза е едно от най-големите открития на XX век.

- ✓ **1904 MARCHAND**-първи въвеждат термина **“АТЕРОСКЛЕРОЗА“** и предполага че тя е причина на обструктивните заболявания на съдовете.
- ✓ **1908 IGNATOWSKI** - разкрива връзката богата на холестерол храна и АС
- ✓ **1910 WINDAUS** - атеромата съдържа **6 пъти повече свободен холестерол и 20 пъти повече естерифициран холестерол от нормалния съд**

През 1913 г. руският учен Яничков в експериментален модел за първи път разкрива връзката между хиперхолестеролемията и АС. Тази демонстрация става основа в следващите 50 години за епидемиологични, генетични и експериментални проучвания, които потвърждават тази връзка. Яничков не само коментира структурните промени при атеросклеротичния процес, но внимателно като експериментатор, обсъжда функция и време, свързани с патогенезата на процеса. (McGill,68, Rosenfeld,2007).

- 1) Най-ранните увреждания са т.н. *мастни ивици - клетки, съдържащи голям брой липиди, включени във вакуоли (пенести клетки)*
- 2) Най-ранните лезии са се появили в основата на аортата и в аортната дъга и след това продължават каудално

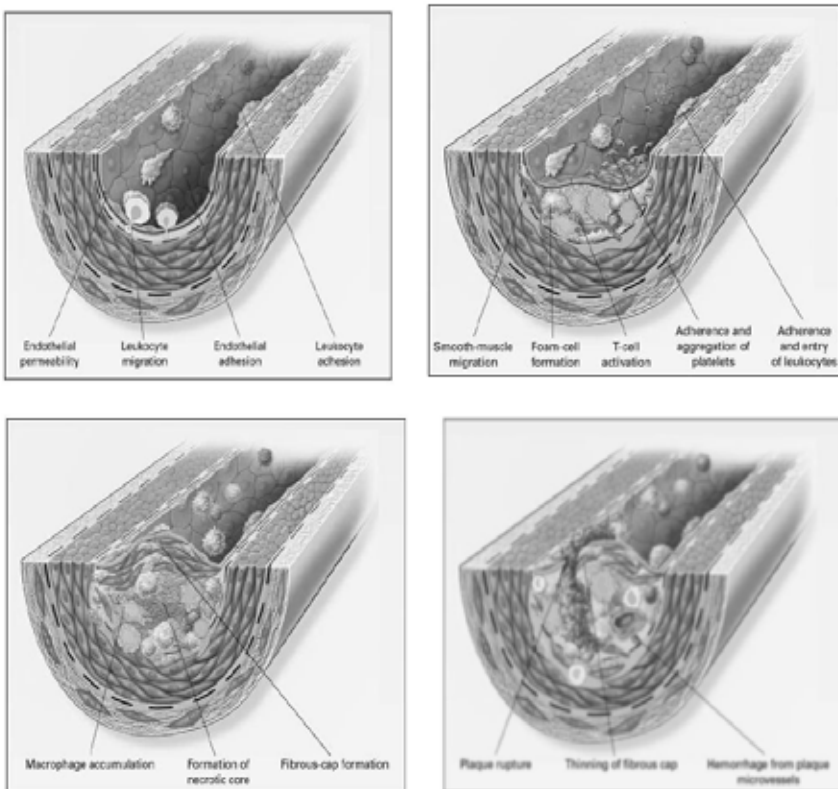
- 3) Това, че са характерни модели на разпределение на началото на лезии, които са били признати като вероятно определят от *хемодинамичните фактори*
- 4) Това е дълъг период от холестерола в храната и от там в крайна сметка отлагането на съединителната тъкан (превръщане на мастните ивици във влакна) и развитието на влакнеста обвивка
- 5) Тези начални увреждания са *обратими*, но само някои от липидите могат да бъдат мобилизирани от най-големите лезии, оставяйки след себе си влакнести капачка и някои кристали холестерол
- 6) че степента на *уврежданията е пропорционална на степента и продължителността на повишаване на холестерола в кръвта.*

АНИЧКОВ СПЕКУЛИРА И ТО ПРАВИЛНО:

- 7) Холестеринът (използвано в Европа за холестерола в момента) вероятно преминава от кръвта в артериалната стена;
- 8) Холестерол-натоварените клетки вероятно са белите кръвни клетки, които проникват в артериалната стена.

В средата на 1960г. се установява, че холестерола се пренася като атерогенни ЛП, най-вече чрез LDL-холестерола. През 1970-80 години се разкрива LDL-рецептора (LDL-R) и се описва неговата роля в регулиране на нивата на LDL в плазмата. (Libby,2005).

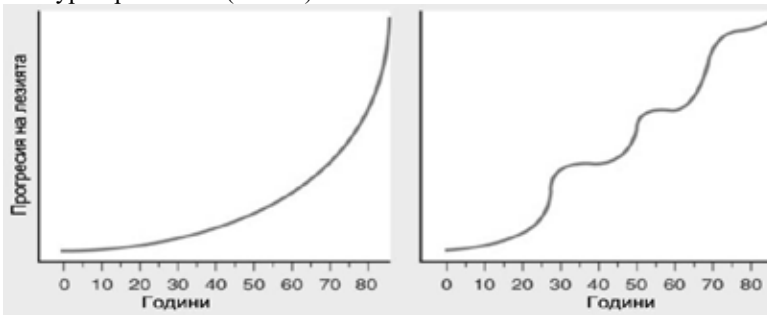
В края на 19 век се установява, че АС е не само в резултат на просто отлагане на липиди в съдовата стена, а в съображение трябва да се имат предвид и други патогенетични фактори. Russel Ross много аргументирано разглежда АС като хронично възпалително заболяване, което можем да управляваме. Той представя развитието ѝ в четири основни етапа. (Ross,86). (Фиг. 5)



Фиг. 5 Етапи в АС процес

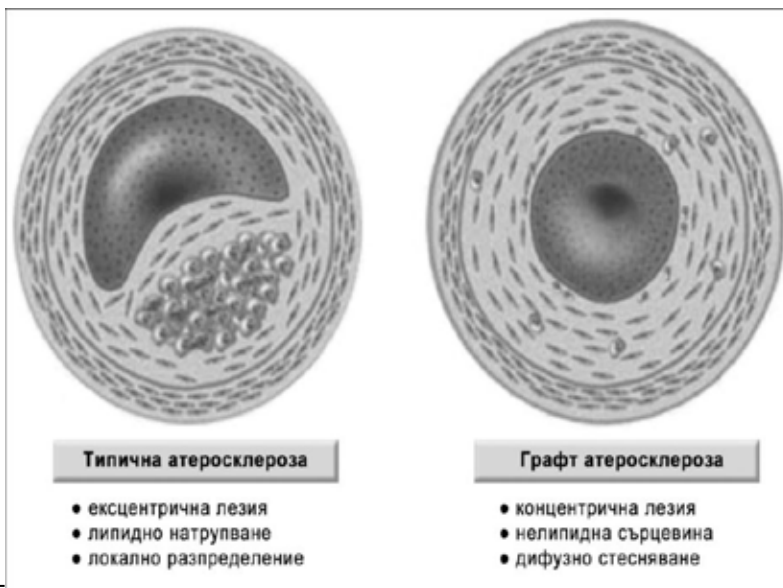
Ако терминът “възпаление” обхваща всеки процес, в който броя на циркуиращите левкоцити са участници в прогресия на болестния процес, то със сигурност атеросклерозата е възпалително заболяване. (Willerson,2004, Paoletti, 2004).

Прогресията на АС в годините няма линеен ход, а минава през периоди на по-спокойно и по-бурно развитие. (Фиг.6)



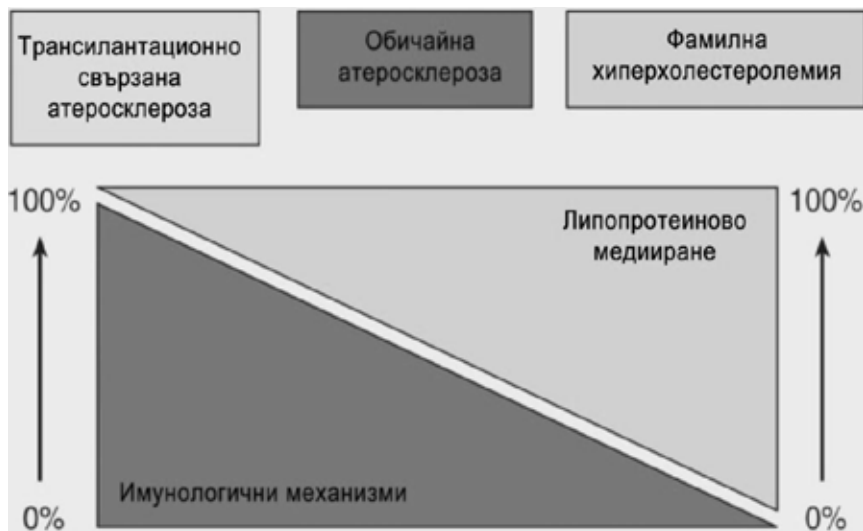
Фиг. 6 Прогресия на АС в годините

Различни са механизмите на развитие на АС в различни клинични ситуации. Докато обичайната АС се развива ексцентрично, то при байпасираните тя е концентрична. (Фиг.7)



Фиг. 7 Видове АС

Причината за това са различните механизми, които са в основата на АС процес. (Фиг.8)



Фиг. 8 Различни механизми на АС процес

В заключение артериалното стареене е комплекс от метаболитни, функционални и анатомични промени. На този етап на познанието всеки един от тези фактори може да бъде оценен със съвременни методики. (Hansson, 2001, Stary, 2004)

Литература

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - An update. *N Engl J ed.* 1986;314:488–500.
2. Ross R. Atherosclerosis: A defense mechanism gone awry. *Am Pathol.* 1993;143:987–1002
3. McGill, H.C. Jr. The geographic pathology of atherosclerosis. *Lab Invest.* 1968;18:465–653.
4. Rosenfeld, M.E., Schwartz, S.M. The Vulnerable Atherosclerotic Plaque: Strategies for Diagnosis and Management. in: R. Virmani, J. Narula, M.B. Leon, J.T. Willerson (Eds.) *Murine models of advanced atherosclerosis.* Blackwell Publishing, Malden, MA; 2007:105–127.
5. Libby, P., Theroux, P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111:3481–3488.
6. Willerson, J.T., Ridker, P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2004;109:II2–II10
7. Paoletti, R., Gotto, A.M. Jr, Hajjar, D.P. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation.* 2004;109:III20–III26.
8. Hansson, G.K. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1876–1890.
9. Stary, H.C. *Atlas of Atherosclerosis: Progression and Regression.* 2nd ed. Parthenon Publishing Group, New York; 2003.

Адрес за връзка с авторите: Lyudmila Vladimirova-Kitova
kitov@vip.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ЕДИН ЖИВОТ, ПОСВЕТЕН НА НАУКАТА И ХОРАТА –
Д-Р АНГЕЛ КИРИЛОВ ДРЯНОВСКИ, ПАРАЗИТОЛОГ-
МАЛАРИОЛОГ (1885-1968)**

**Димитър Вучев
Медицински университет - Пловдив,**

**A LIFE DEDICATED TO SCIENCE AND PEOPLE –
DR. ANGEL KIRILOV DRYANOVSKI, PARASITOLOGIST-
MALARIOLOGIST (1885-1968)**

**Dimitar Vuchev
Medigal University – Plovdiv**

Abstract: Dr A. Dryanovski (1885-1968) is one of the pioneers of Bulgarian parasitology. An outstanding scientist and practitioner, he is at the forefront of the anti-malarial campaign from the 1920s til 1950s. He studied veterinary and human medicine in Germany and specialized in parasitology and tropical medicine in Hamburg and London. He works as a parasitologist-malariologist in Burgas, runs the malaria stations in Petrich, Plovdiv, and in Sofia since 1937 he is the head of the parasitology department at the Institute of Public Health (now NCIPD). From 1940 to 1950 he was Director of the Malaria Institute in Bourgas, and after the establishment of SES (sanitary-epidemiological stations) he worked as a sanitary inspector in Panagyurishte and Varna until 1962. He wrote over 50 scientific papers published in Bulgarian, French, English and German. He also publishes seven scientifically popular monographic works on parasitic diseases. There are a number of unique scientific achievements in parasitology and has been awarded state awards. Dr. A. Dryanovski takes a prominent place among the leading participants in the fight against malaria on the Bulgarian lands - a reason for national pride and respect for his personality and deeds.

Key-words: medical parasitology, malaria, epidemiology, control, prominent parasitologist

За истинските дейци на науката - патриоти, посветили се всеотдайно на медицината - за здравето и доброто на хората са присъщи нестихващия стремеж към нови знания, интелигентност, трудолюбие, скромност, благородство, мъдрост и отговорност пред обществото.

В "Творци на българската зоология", акад. В. Големански (Golemanski, 2010) пише: "...Получих ... цветни табла с десетки рисунки на кръвни и чревни едноклетъчни паразити, подписани само с името Дреновски, изготвени през периода 1931-1935 г. - ... кой е този първи български изследовател и експериментатор с едноклетъчни паразити по дивите животни в нашата страна..."? Сред българските лекари, живели и работили през недалечното ни минало в епичната борба срещу вековната малария (известна като

"тракийска треска", "блатна треска") се откроява личността на д-р вет. и д-р мед. Ангел Кирилов Дряновски, незаслужено забравен.



От края на 20-те до 50-те години на XX век д-р Ангел Дряновски стои на предната линия на антималярийния фронт в държавната организация, наред с Главния държавен инспектор по маларията д-р К. Марков и неговия приемник д-р К. Дренски. Знанията му в областта на паразитологията, придобити в университети в Германия, където е дипломиран по ветеринарна и по хуманна медицина, както и следдипломното му обучение по тропическа медицина, паразитология и ентомология в Тропическите институти в Хамбург и Лондон, намират широко поле за научна и практическа изява в родината, на която преданно служи целия си живот. В България още през 1938 г. Върховният медицински съвет му присвоява специалност **паразитология и малариология** - той е от първите дипломирани специалисти паразитолози.

Ангел Кирилов Дряновски е роден на 17.11.1885 г. в Русе. Произхожда от почтено, многочленно семейство. По-малък брат е на известния наш природоизследовател Александър К. Дряновски (1879-1967) - завършил естествени науки в София, преподавател и изявен ентомолог, ботаник, палеонтолог.

А. Дряновски завършва средно образование с успех в София през 1905 г. Следва математика и химия до 1908 г. С конкурсен изпит кандидатства успешно за чужбина и получава стипендия от тогавашното Министерство на земеделието за специалността ветеринарна медицина. Университетското му обучение протича в Дрезден и Берлин. Защита на докторат и промоцията се провеждат в Мюнхен през 1914 г. Започва да работи и през 1915 г. вече е ветеринарен лекар в стопанство "Кабиюк". Мобилизиран е през същата година и взема участие в Първата световна война до 1918 г. като ветеринарен лекар в артилерийски полк. За самоотвержената му служба в армията е награден със "Златен орден за граждански заслуги". След завръщането му от фронта продължава да работи като ветеринарен лекар.

Стремежът на д-р вет. А. Дряновски към нови знания надделява и през 1920 г. заминава отново в Германия - Франкфурт на Майн, където постъпва като студент по **хуманна медицина**. Завършва следването с отличен успех през 1924 г. и успешна защита на докторат в Мюнхен. Трудовата реализация на д-р А. Дряновски в България като лекар-медик започва в началните години на организираната борба с маларията у нас - той е увлечен в стихията ѝ. Първоначално, от 1926 г. до 1928 г. е назначен за районен лекар по малария в гр. Бургас. В това време, през 1927 г. там с научна конференция е основан и започва да функционира Институт по малария и тропически болести, в работата на който д-р Дряновски се включва най-отговорно, съзнавайки отчайващата сериозност на маларийната епидемия в страната. На конференцията присъства и д-р Ралф Колинс, малариолог с богат професионален опит от Латинска Америка и Африка, представител на Рокфелеровата фондация у нас. През 1928 г. в гр. Петрич е открита Опитна противомаларийна станция, която се финансира от Рокфелеровата фондация. За началник

на станцията бива назначен д-р А. Дряновски, който до 1930 г., докато работи там, открива два нови вида за страната маларийни комари и публикува статии за комарната фауна в региона.

С неуморен труд проучва особеностите в местното разпространение и епидемиология на маларията, провежда химиотерапия по различни програми и планира мелиоративната работа за саниране на комарните биотопи. Тука провежда и серологични изследвания за резервоари на висцерална лайшманиоза сред кучешки популации и установява положителни към половината от изследваните животни.

За кратък период от 1931 г. е началник на Бургаската маларийна станция, където работи усилено по лечението на маларията и издава първата си научно-популярна книга: "Каква болест е маларията - как да се предпазим и борим срещу нея" (Dryanovski, 1931).

През 1932 г. е назначен за началник на Опитната противомаларийна станция в гр. Пловдив, основана и издържана също от Рокфелеровата фондация. Там д-р А. Дряновски остава до 1937 г. и натрупва особено богат опит върху химиотерапията, противорецидивното и профилактично лечение с новите синтетични препарати атебрин и плазмохин. Той организира и провежда също учебни курсове за лекари-терапевти по клиника и терапия на маларията. През 1936 г. е отпечатан в гр. Пловди монографичния му труд "Клиника и лечение на малария" от който проличава впечатляващата ерудиция на автора, запознат с научните проучвания на съвременниците му - видни малариолози от Западно-Европейски страни, също така от Русия и САЩ (Dryanovski, 1936).

През 30-те години, във връзка с настъпили финансови ограничения от страна на властта и редуциране на структурата и кадровия потенциал на противомаларийната мрежа, реално изследователска научно-практическа работа по борбата с маларията се е провеждала само в Пловдивската и Петричката опитни противомаларийни станции. Към филиала на Пловдивската станция в с. Войводино са правени теренни наблюдения за т.н. "интермитентно напояване" на оризищата с цел санирането им като комарни биотопи, но се оказва неприложимо за местните условия и д-р А. Дряновски влиза в остра научна полемика по въпроса с проф. Ст. Консулов от БАН. Същевременно редица мелиоративни работи са изпълнени в Пловдивско за отводняване на заблатени терени - биотопи на маларийни комари (край ЖП гара Пловдив, канала при с. Прослав и др.).

В продължително проучване (започнало в Бургас и продължило в Пловдив) на кръвните паразити в пойни птици д-р А. Дряновски описва протозойни (трипанозоми и др.) и хелминтни (микрофиларии) инвазии за първи път у нас. Наблюдаваните под микроскопа паразити възпроизвежда самостоятелно на цветни рисунки, изпълнени естетично и изискано - с педантична точност. Някои от тях, съхранени и досега, будят истинско възхищение. Авторът предвижда използването на опаразитени птици като експериментален модел за проучване на нови противомаларийни (противопаразитни) препарати за ефективност и токсичност. Тези проучвания като научна студия е отпечатана през 1936 г. в Бюлетин на (ГДНЗ).

През изминалия 10-годишен период д-р А. Дряновски е изпращан от ГДНЗ и от Рокфелеровата фондация на специализации в Италия, Германия, Англия, Франция. Така той е имал възможността да бъде обучаван от най-известни за времето си европейски учени - специалисти по тропически болести, медицинска паразитология и ентомология. Сред тях са проф. Фюлеборн и проф. Мартини от Тропическия институт в Хамбург, проф. Томпсон и проф. Христофърс от Института по тропическа медицина в Лондон и др.

През 1937 г. в София се открива построената с помощта на Рокфелеровата фондация нова модерна сграда за Институт по народно здраве (ИНЗ, настоящия Център по заразни и паразитни болести), в който е разкрит паразитологичен отдел. За негов първи началник е назначен д-р А. Дряновски, който работи там до 1940 г. През този период развива трескава дейност, вече на национално ниво. Въвежда се задължително съобщаване в ГДНЗ освен на маларията, също и на други открити паразитни болести в страната. В отдела на ИНЗ д-р А. Дряновски провежда едномесечни курсове за лекари по диагностика,

лечение и борба с маларията, обучава лаборанти за микроскопска диагностика на малария. Той организира през 1939 г. с помощта на малариолога в гр. Петрич д-р Д. Димчев (по-късно директор на РИММП - София и професор по хигиена във ВМИ - Пловдив) изследване за чревни хелминти на над 1100 ученика и открива внушително опаразитяване (50%). Това поражда идеята за масови изследвания в цялата страна и съставяне на нозогеографска карта за чревните хелминтози у нас. Подобно проучване е осъществено едва 15 години по-късно от РИММП (1952-1954), в което д-р А. Дряновски, по това време санитарен инспектор в - Панагюрище е участвал само технически.

Работата в София е съпроводена и с активна публицистична дейност. От печат излизат научно-популярните му книги "Заразните болести и човекът" (Dryanovski, 1938), "Насекоми, опасни за здравето на човека" (Dryanovski, 1939), "Глистите у човека" (Dryanovski, 1939), както и първото по рода си специализирано ръководство за лекари "Наръчник по тропически и субтропически болести" (Dryanovski, 1939). Същата година участва от българска страна в световен Конгрес по малария и тропически болести в Кайро, Египет. Предвид неговото образование, авторитет и ерудиция му е предлаган пост директор на ГДНЗ, но той дава категоричен отказ, предпочитайки научно-практическата работа по паразитология, без да е притежавал университетски научни звания.

В края на 30-те години се отчита застрашителен подем на маларията в страната. Във връзка с влошената епидемиологична обстановка през 1940 г. д-р А. Дряновски е назначен за началник на Института по малария и тропически болести в Бургас, на който пост остава до 1950 г. През това време е и хигиенен лекар в солниците на Бургас, а в 1941 г. е мобилизиран в Беломорието във връзка с борбата срещу върлуващата в тези земи маларична епидемия. При познатата му обстановка в Бургас и региона д-р А. Дряновски продължава активно научно-практическата си дейност по диагностиката, лечението и противо-епидемичните мероприятия срещу малария. Прави опити за заразяване на опитни животни с човешка малария, микроскопски наблюдава и описва развитието на гаметоцитите в периферната кръв на болен от тропическа малария (за първи път в Европа) (Dryanovski, 1941).

През лятото на 1944 г. диагностицира клинично (за първи път у нас) заболяване и епидемичен взрив от лептоспироза (Болест на Вайл), потвърдена микробиологично. На микроскопски препарати за малария (1947) открива и фото-документира токсоплазми в периферна кръв - единствена находка според световната литература. Публикувал е в авторитетни чуждестранни научни списания тези наблюдения. След 1950 г. настъпват нови структурни промени на здравната система, в страната се създават над 100 санитарно-епидемиологични станции, които приемат и функциите на противо-маларийните звена. Институтът по малария от Бургас през 1951 г. се изнася в София като РИММП, с нова структура и променен кадрови състав.

В 1951 г. д-р А. Дряновски изненадващо е назначен като обикновен санитарен инспектор в СЕС - Панагюрище. Тази наложена му алогична промяна в професионалната реализация не го разколебава, а той продължава неуморно противоепидемичната полева работа, въпреки възрастта си. С беседи посвещава лекарския колегиум в града по проблемите на токсоплазмозата и други паразитни инвазии.

От 1958 г. е преместен по негово настояване и до 1962 г. продължава да работи като санитарен инспектор в СЕС - гр. Варна. И тук, в залеза на трудовата му кариера, съвместно с колегата си паразитолог-малариолог д-р Т. Авлавидов провеждат изследвания сред кучешки популации за носителство на висцерална лайшманиоза.

Научните публикации на д-р А. Дряновски са повече от петдесет, издадени в наши и чуждестранни научни списания - на български, немски, френски и английски. Впечатляват знанията му на няколко чужди езици, които е ползвал, освен изброените: руски и италиански. Основните теми на публикациите му са свързани с научно-практически проблеми на маларията - клиника, диагностика, терапия, епидемиология, комарни вектори; освен това чревни хелминтози, токсоплазмоза, кръвни паразити при птиците и други

паразитни и заразни болести. Останали са в личния му архив непубликувани обзорни научни статии за папатадиева треска, денга, жълта треска, малария при спленектомирани и др.

Д-р А. Дряновски е членувал в Българския лекарски съюз, Германското научно дружество по тропическа медицина и паразитология и Френското астрономическо дружество.

За усърдната си работа и научно-практически постижения в борбата срещу маларията е награждаван със Сребърен и Златен орден за граждански заслуги, Почетен кортик от монарха на България, Похвална и парична награда от МНЗ за новооткрита лептоспироза в страната (1945), Орден "Червено знаме на труда" (1968) по случай 7 април (празник на медицинските работници) за заслугите му в ликвидацията на маларията. Скоро след това - на 24 април, 1968 г. неуморимият изследовател и труженик на общественото здравеопазване д-р А. Дряновски почива в гр. Варна.

Десетилетията на организирана борба срещу маларията в исторически план е истинска епопея, а ирадикацията на безпощадната болест от българските земи – основание за почит и уважение към българските лекари посветили живота, знанията и труда си на тази кауза. Сред тях д-р Ангел К. Дряновски заема достойно място и делата му са основание за заслужена национална гордост – в лекарското съсловие и цялата ни общественост!

Благодарност: *Издавам дълбока и искрена благодарност към внуците на д-р А. Дряновски Светлана и Ева Панайотови, които любезно предоставиха негови биографични данни, фотоснимки, лични документи и трудове в помощ на автора, а медицински инструментариум, микроскоп и паразитологични препарати предоставиха в МУ - Пловдив за попълнение към Музей на медицинските науки.*

Reference:

- Golemanski, V. Founder of Bulgarian Zoology. PenSoft - Sofia/Moskva. 2010, (168), 11-20. (Bg)
- Dryanovski, A. What disease is malaria. Antimalarial Institute - Burgas. 1931, 24. (Bg)
- Dryanovski, A. Clinic and treatment of malaria. H. Danov - Plovdiv. 1936, 60. (Bg)
- Dryanovski, A. Contagious diseases and men. DPH - Sofia. 1938, 32. (Bg)
- Dryanovski, A. Worms in man. DPH - Sofia. 1939, 36. (Bg)
- Dryanovski, A. Insects dangerous to human health. DPH - Sofia. 1939, 48. (Bg)
- Dryanovski, A. Manual of tropical and subtropical diseases. DNS - Sofia. 1939, 117 (Bg)
- Dryanovski, A. Popular lectures on morphology, biology and pathology of blood and malaria. Antimalarial Institute - Burgas. 1941, 128. (Bg)

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

МЕТОДИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА АНТИТЕЛА СРЕЩУ ФОСФОЛИПАЗА А2 РЕЦЕПТОР

Йовко Рончев¹, Дора Терзиева²

1.Клинична лаборатория, УМБАЛ “КАСПЕЛА“ Пловдив,
Медицински факултет,

2.Катедра Клинична лаборатория,
Фармацевтичен факултет, МУ-Пловдив

OPPORTUNITIES FOR METHODOLOGICAL EVALUATION OF PHOSPHOLIPASE A2-RECEPTOR ANTIBODIES

Yovko Ronchev¹, Dora Terzieva²

1.Clinical laboratory, UMBAL “Kaspela”, Plovdiv, Medical faculty,

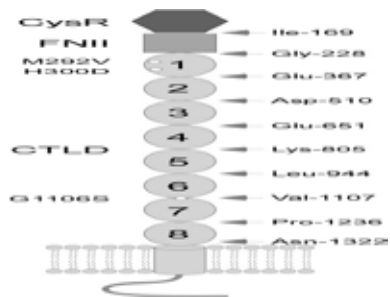
2.Department of clinical laboratory, Faculty of pharmacy,
Medical university-Plovdiv

Abstract: Phospholipase A2 receptor (PLA2R) is transmembrane glycoprotein expressed in human kidney glomeruli on the surface of podocytes. At present, two groups PLA2R are described - type M and type N. It is believed that antibodies against type M PLA2R (identified as a major target antigen), are thought to be responsible for development of primary membranous glomerulonephritis. In contemporary clinical laboratory practice are used two main groups of methods: qualitative and quantitative. ELISA method allows quantitative determination of autoantibodies against phospholipase A2 receptor and respond to the criteria of the high analytical reliability. No necessity for special instrumentation. This makes it suitable for use in routine clinical laboratory practice.

Keywords: phospholipase A2 receptor, antibody, methods for investigation

ВЪВЕДЕНИЕ:

Фосфолипаза А2 рецепторът (PLA2R) е трансмембранен гликопротеин с молекулна маса 180 kDa, експресиран в човешки бъбречни гломерули по повърхността на подоцитните клетки. До сега са описани две групи PLA2R - тип М и тип N. Тип М фосфолипаза А2 рецептор е един от четирите рецептори включени в маноза рецепторната фамилия (East et al, 2002). С помощта на структурен анализ е установен голям екстрацелуларен участък, един трансмембранен сегмент и къс цитоплазмен участък. Екстрацелуларния участък е изграден от богат на цистеин N-терминален домен (N-C8), фибронектин подобен тип II домен и осем повтарящи се С-тип лектин подобни домени (фиг.1), (Као et al, 2015; Beck et al, 2009; Augert et al, 2009). Освен по повърхността на човешки подоцитни клетки, ограничена експресия на тип М рецептора е установена и в други клетки, например алвеоларни епителни клетки, неутрофили и др. (Fresquet et al 2015).



Фигура 1. Структура на PLA2R
(химичен анализ)

Смята се, че антителата срещу тип М PLA2R (индентифициран като голям таргетен антиген), са отговорни за развитието на първична мезенгиална нефропатия. В научната литература са описани две основни групи методи за анализ на автоантитела срещу PLA2R: качествени и количествени.

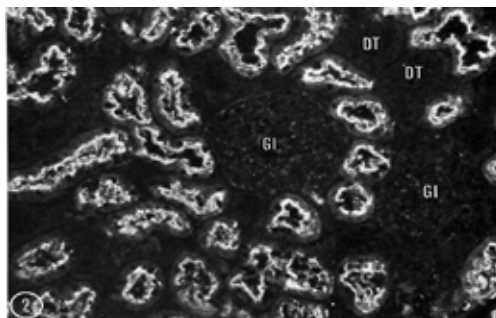
ЦЕЛ:

Да се представят съвременните методични възможности за анализ на автоантитела срещу PLA2R.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Направено е търсене на пълнотекстови публикации в системите MEDLINE и PUBMED по ключови думи „фосфолипаза А2 рецептор“, „антитела“, „методи за определяне“. Включени са данни от 218 литературни източника за периода 2009-2017 година.

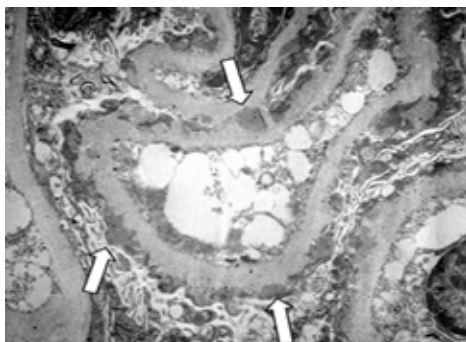
РЕЗУЛТАТИ:

Към качествените методи за анализ на антитела срещу PLA2R принадлежат микроскопски методи (поляризационна интерферометрия, флуоресцентна и електронна микроскопия), разделителни техники (ултрацентрифугиране) и имуноблот анализ (Western blot). Двойната поляризационна интерферометрия предоставя данни за дебелината, рефракционния индекс, плътността на имобилизираните PLA2R и за конформационни промени в реално време. При анализът на необработените данни за плътност, дебелина и маса за единица площ най-често се използва AnaLight Bio 200 софтуерен продукт (Lai et al, 2015). Индиректната флуоресцентна микроскопия е на базата на биочип технология (трансфектирана с DNA човешка клетъчна линия HEK 239, кодираща фосфолипаза А2 рецептор). Като контрола се използват трансфектирани с празен вектор клетки. Тази техника дава възможност за качествен и полуколичествен анализ (фиг. 2), (Hoxha et al, 2012; Keriaschki, 1983).



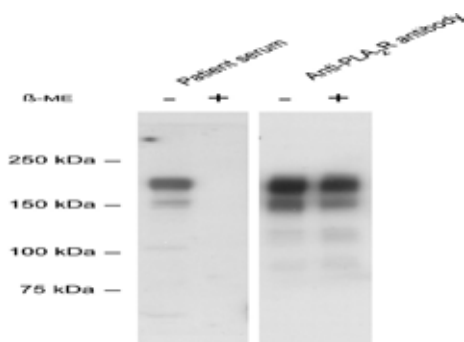
Фигура 2. Структура на PLA2R (индиректна флуоресцентна микроскопия)

Чрез електронно микроскопския анализ може да се изследва както PLA2R, така и анти-телата срещу него или комплекса PLA2R – антиятло (Lai et al, 2015). На фиг.3 е представен електронно микроскопски образ на мембранозна нефропатия с електронно плътни депозити в субепителното пространство.



Фигура 3. Електронно микроскопски образ на мембранозна нефропатия

При Western blot техниката гломерулния филтрат се разделя електрофоретично, а за детекция се използва маркирано с пероксидаза антиговче антиятло (фиг. 4), (Hoxha et al, 2012; Takahashi et al, 2015).



Фигура 4. Имуноблот анализ на PLA2R

Структурен анализ на PLA2R е извършван с помощта на ултрацентрифугиране при скорост на ротора 74.500 g и температура 20° C (Fresquet et al, 2015).

За количествено определяне на антигела срещу PLA2R се използва ELISA техника на базата на сандвичев принцип. Използваният в ензимния конюгат антиговешки IgG (засшки) е маркиран с пероксидаза. Концентрациите на анти-PLA2R се отчитат по пет точкова калибрационна крива. ELISA методът е с граница на откриване (Ld) 0.6 RU/ml, линейност – от 6 RU/ml до 1500 RU/ml, коефициент на вариация в серия < 5.7%, коефициент на вариация във време < 10.3%. Методът дава възможност и за полуколичествена оценка (Test instruction).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

ELISA методът за определяне на фосфолипаза A2-рецепторни антигела дава възможност за тяхното количествено определяне. Той е с много добри характеристики на аналитичната надеждност – линейност, граница на откриване и невъзпроизводимост. Методът не изисква скъпо струваща високоспециализирана апаратура. Това го прави подходящ за използване в рутинната лабораторна практика.

ЛИТЕРАТУРА:

1. East L., Isace CM. The mannose receptor family. *Biochim Biophys Acta*, 2002 Sep 19; 1572 (2-3):364-86.
2. Kao L., V. Lam, M. Waldman, R. Glasscock, and Q. Zhu. Identification of the Immunodominant Epitope Region in Phospholipase A2 Receptor-Mediating Autoantibody Binding in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 26: 291–301, 2015. doi: 10.1681/ASN.2013121315
3. Beck L., R. Bonegio, G. Lambeau, D. Beck, D. Powell, T. Cummins, J. Klein and D. Salant. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11-21
4. Augert A., Ch. Payrer, Y. Launoit, J. Gil, G. Lambeau and D. Bernard. The M-type receptor PLA2R regulates senescence through the p53 pathway. *EMBO reports* vol 10 (3) 2009: 271-277. doi: 10.1038/embor.2008.255
5. Fresquet M., Th. Jowitt, J. Gummadova, R. Collins, R. O’Cualain, E. McKenzie, R. Lennon and P. Brenchley. Identification of a major Epitope Recognized by PLA2R autoantibodies in primary Membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 26; 2015: 302–313. doi: 10.1681/ASN.2014050502
6. Lai W., T. Ye, P. Chen, Ch. Chan, W. Chiang, Y. Chen, K. Wu, T. Tsai. Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of the Formosan Medical Association* (2015) 114, 102-111
7. Fervenza F., S. Sethi, U. Specks. Idiopathic Membranous Nephropathy: Diagnosis and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 905-919, 2008. doi: 10.2215/CJN.04321007
8. Takahashi S., K. Watanabe, Y. Watanabe, D. Fujioka, T. Nakamura, K. Nakamura, J. Obata, K. Kugiyama. C-type lectin-like domain and fibronectin-like type II domain of phospholipase A2 receptor 1 modulate binding and migratory responses to collagen. *FEBS Letters* 589 (2015) 829-835
9. Hoxha E., U. Kneißler, G. Stege, G. Zahner, I. Thiele, U. Panzer, S. Harendza, U. Helmchen and R. Stah. Enhanced expression of the M-type phospholipase 2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney International* (2012) 82, 797-804
10. Kerjaschki D. and M. Farquhar. Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in glomerular epithelial cells of normal lewis rats. *J. Exp. Med.*, Volume 157, 1983: 667-686
11. Anti-PLA2R ELISA (IgG). Test instruction.

Адрес за кореспонденция: д-р Йовко Рончев, УМБАЛ “КАСПЕЛА“ ЕООД гр. Пловдив, Email: yovkoronchev@abv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ЕПИТЕЛНО-МЕЗЕНХИМЕН ПРЕХОД ПРИ ЕНДОМЕТРИАЛНИ
КАРЦИНОМИ,
КАРЦИНОСАРКОМИ НА МАТОЧНОТО ТЯЛО И ЕНДОМЕТРИОЗА**

**Деница Сертева, Елена Порязова
Медицински Университет-Пловдив, Катедра по обща и клинична
патология; УМБАЛ „Пълмед“, Пловдив**

**EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION IN ENDOMETRIAL
CARCINOMAS, CARCINOSARCOMAS OF THE UTERINE CORPUS
AND ENDOMETRIOSIS**

**Denitsa Serteva, Elena Poryazova
Medical University-Plovdiv, Department of general and clinical pathology;
UMHAT ‘Pulmed’, Plovdiv**

Abstract: Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a well-known process in embryogenesis and morphogenesis. The concomitant reverse process, called mesenchymal epithelial transition (MET). These two processes are involved in organ formation and in many malignant tumors with different localization (including endometrial cancer) are observed in connection with tumor invasion, metastasis and progression. EMT and MET in carcinogenesis cause major changes in cell phenotype resulting in decreased cell adhesion, epithelial cells become fusiform, accompanied by loss of cellular polarity, increased mobility and increased proliferative potential. These changes allow the tumor cells to carry out the invasion and metastasis processes. In metastasis, at the moment of reaching the new implantation site, the cancer cells undergo a mesenchymal-epithelial transition and their phenotypes turns from mesenchymal to epithelial.

Endometriosis is a non-cancerous disease that occurs in about 10% of pre-menopausal women. It is the second most common cause of surgical intervention in these women following the leiomyomas. In endometriosis, endometrial glands and stroma are found outside the uterine mucus. As a process, it is associated with both epithelial-mesenchymal transition and malignant transformation to endometrial carcinoma.

Endometrial carcinoma, with its different histological subtypes, is one of the most common cancers in women. Worldwide, its frequency is steadily rising. This group of tumors is divided into two types. The first is endometrioid adenocarcinomas and their variants, which are often called endometrial type I carcinomas. As a group, they account for about 90% of endometrial cancer and arise from chronic unopposed estrogen stimulation. The second and lesser group of endometrial carcinomas (type II) is more common in the seven and eighth decade. It does not arise in relation to hyper-estrogenism, obesity or diabetes and has a different pattern of morphological growth. In this group, tumors are generally poorly differentiated. These tumors have a worse prognosis than endometrioid and the factors predisposed to their development are less well defined.

Carcinosarcomas are a classic example of the presence of epithelial-mesenchymal transition in mixed tumors. The diagnosis requires a combination of epithelial and mesenchymal (sarcomatous) components. It should be stressed that the sarcomatous component arises from the epithelial components (or simultaneously from the same progenitor cell) through changes in

differentiation.

Endometrial carcinomas, carcinosarcomas and endometriosis are interrelated and the study of the epithelial and mesenchymal elements in them can give a new view at the differentiation and progression of endometrial tumors.

Keywords: Epithelial-mesenchymal transition, endometrial cancer, carcinosarcomas, endometriosis

Въведение:

Епително-мезенхимният преход е фундаментален процес в ембриогенезата и морфогенезата. В англоезичната литература, малко на брой изследователи засягат темата за епително-мезенхимния преход, ендометриозата и ендометриалния рак. Противоречиви са мненията за връзката на ендометриозата с карциносаркомите и останалите стромални тумори.

Цел

Да се изследват имунохистохимично биопсии с ендометриален аденокарцином, карциносаркоми на маточното тяло и ендометриоза с Е-кадхерин, Бета-катенин, p53 и Ki 67 за доказване на епително-мезенхимния преход

Материал и методи

Изследването включва ретроспективно проучване на тумори на маточното тяло в биопсичния масив на Отделението по клинична патология на УМБАЛ „Пълмед“ за период от 5 години (2012 г. – 2016 г.). Имунохистохимичното изследване включва следните антители: Е-кадхерин, Виментин, Бета-катенин, Естроген и Цитокератин.

Обзор на литературата

В процеса на канцерогенеза ЕМП и МЕР предизвикват намаляване на клетъчната адхезия, епителните клетки придобиват вретеновидна форма придружена от загуба на клетъчен поларитет, повишена подвижност и повишен пролиферативен потенциал. При метастазиране, в момента на достигане на новото място за имплантиране, раковите клетки претърпяват мезенхимно-епителен преход и фенотипът им се преобразува от мезенхимен в епителен.

Епителните клетки се характеризират с: междуклетъчна кохезия, формират клетъчни пластове, имат апикобазално разпределение на органелите и елементите на цитоскелета, не са подвижни и морфологично наподобяват „паваж“. Мезенхимните клетки се характеризират с: липса на междуклетъчни връзки, липса на апикален и латерален трансмембранен домейн, липса на апикално разпределение на органелите, наличие на клетъчна подвижност и морфологично имат вретеновидна форма (Hipp, 2009).

Молекулярните механизми, позволяващи на раковите клетки да се отделят от първичния тумор и да се имплантират на други места, не са добре изяснени. Епително-мезенхимният преход (ЕМП), който представлява промяна в клетъчния фенотип от епителна в мезенхимна морфология, е важна стъпка в процеса на инвазия и метастазирането (Thiery, 2002).

Ендометриалните карциноми, от Ivi тип, са склонни да бъдат добре диференцирани, имитиращи нормални ендометриални жлези (оттук и термина "ендометриоидни") в хистологичния си вид и са свързани с благоприятна прогноза. Тази подгрупа тумори засяга жените в средата им до края на петдесетте, но обхваща повечето аденокарциноми, наблюдавани при по-младите възрастови групи (Deligdisch, 1987; Clement, 2002).

Втората и по-рядка група от карциноми на ендометриума (тип II) е по-често срещана в седмото и осмото десетилетие. Тя има различен модел на морфологичен растеж. В тази група туморите обикновено са по-слабо диференцирани и включват както светлоклетъчен, така и папиларен серозен карцином (Hendrickson M, 1982). Тези тумори като цяло имат по-лоша прогноза от ендометриоидните тумори и факторите, предразполагащи към тяхното развитие, са по-слабо дефинирани (Sherman, 2000).

От хистологична гледна точка, интерес представлява връзката на базалния ендометриален слой и миометриума, която е неправилна. Гладката мускулатура на миометриума и базалния слой на ендометриума се преплитат и се смесват в тази точка. Във фертилна възраст, тази неравност може да даде фалшиво впечатление, че ендометриалната тъкан е патологично проникнала в миометриума. Това е от особена важност при оценката на присъствието или липсата на повърхностна миометриална инвазия при пациенти с ендометриален карцином. По-малко значение е обръкването, което създава при диагнозата аденомиоза (Mills, 2007).

В голям брой случаи установяването на наличието на миоинвазия не е ясно, тъй като нормалната ендометриално-миометриална връзка е неправилна и нормалният ендометриум често се вдава в миометриума. Ако не е идентифицирана възпалителна стромна реакция, в предизвикателни случаи, включващи повърхностния миометриум, не може да се коментира относно миоинвазията. Освен това, поведението на карциномите на ендометриума с повърхностна миоинвазия е по същество същото, както при немииоинвазивни карциноми от еднакъв вид и степен на диференциация. Подобно на това, ангажирането на аденомиозно огнище от карцином трябва да се разграничи от миоинвазията, защото първият случай не предполага по-лоша прогноза, отколкото карциномът, който е ограничен до ендометриума (Jacques, 1990).

Освен това, неопластичните жлези в рамките на дълбоки инвагинации на ендометриума или в рамките на аденомиозата обикновено имат затъпен, а не неравен, остър фронт. Аденомиозните огнища често са обградени от хиперпластичен миометриум, което не е характерно за миоинвазивните фокуси на карцинома. Използването на CD10 за подчертаване на ендометриални стромални клетки би било полезно за разграничаване на карцинома, включващ аденомиоза от миоинвазия (Nascimento, 2003).

Изследването на ЕМП в различни проучвания включва епителни и мезенхимни ИХХ-маркери. Е-кадхеринът се експресира в епителната компонента на ендометриалните карциноми и карциносаркомите и в ендометриалните жлези при ендометриоза. Виментинът се експресира в стромалната компонента при карциносаркоми и ендометриоза и показва огнищна експресия при ендометриалните карциноми.

Карциносаркомите, наричани по-рано "злокачествени смесени мюлерови тумори" (МММТ), представляват приблизително 10% от злокачествените заболявания на ендометриума. Диагнозата изисква комбинация от епителиална и мезенхимна (саркоматозна) компонента. Трябва да се подчертае, че последното се предполага, че се получава от епителните компоненти (или едновременно с тях от същата прогениторна клетка) чрез промени в диференциацията. Съответно, саркоматозната компонентта може да има положителна реакция както за епителни, така и за мезенхимни биомаркери. Туморът обаче се определя от хистологичния вид на мезенхимната компонента (Сrum, 2011).

Саркоматозният компонент може да включва ендометриална строма, гладка мускулатура, скелетена мускулатура, мезонефроидни елементи, тумор-подобни на Wilms и други видове диференциация. Точното субкласифициране на саркоматозния компонент е полезно, но не е от значение за лечението. Важно е както за прогностична, така и за лечебна цел да бъде поставена диагнозата карциносарком.

Карциносаркомите традиционно се разделят на хомоложни и хетероложни злокачествени смесени Мюлерови тумори, в зависимост от това дали мезенхимният компонент изразява диференциация, която е присъща на матката (стромална или лейомиосаркомна) или 'външна' (например рабдомиосарком, хондросарком), за матката. Това разделение се основава на доклади, предполагащи по-неблагоприятна прогноза за хетероложните тумори, и все още остава противоречива (Barwick, 1979).

Лечението на избор се състои от обща абдоминална хистеректомия, двустранна салпинго-оофоректомия и цялостно хирургическо стадиране. Най-значимите прогностични фактори са патологичната степен на заболяването, съдовата инвазия и тази в миометриума (Yamada, 2000).

Аденомиозата не е неопластично заболяване. Тя представлява състояние, при което има наличие на ендометриални жлези и строма в миометриума на матката (Robboy, 2008).

По време на ембриогенезата на урогениталната система, ендометриумът се получава от междинен мезодерм чрез мезенхимно - епителен преход (МЕП). Чрез запазване на някакъв отпечатък от техния мезенхимен произход, ендометриалните епителни клетки могат да бъдат особено склонни да се върнат в това състояние чрез ЕМТ (Nieto, 2011).

Ендометриозата е естроген-зависимо заболяване, което включва адхезия, инвазия и ангиогенеза на ендометриални жлези и строма извън маточната кухина (Xiong W et al., 2015). Патогенезата на ендометриозата е многофакторна, а ендогенните и екзогенните естрогени играят ключова роля в развитието и прогресията (Huhtinen et al., 2012). Проучванията показват по-голям синтез на 17 β -естрадиол (Е2) в ектопичния ендометриум, отколкото в еутопичния ендометриум, което е от решаващо значение за имплантацията на ендометриума. В допълнение, аномалното активиране на пътя на Wnt / β -катенин може да улесни растежа на ендометриозата чрез увеличен инвазивен фенотип и устойчивост към апоптоза на ендометриозните клетки.

Заклучение

Туморните клетки пролиферират и се диференцират в заобикалящата ги микросреда. Изследването на ЕМП в инвазивния фронт и доказването на епителни и мезенхимни маркери сред него може да помогне при откриване на фокални огнища с инвазия, на туморно-клетъчни емболи и да даде нов поглед за процесите на прогресия и инвазия при туморите на ендометриума. Ендометриозата е феномен, който предшества естроген-стимулираните ендометриални карциноми и е подходящ модел за експресия на епителни и мезенхимни маркери.

Библиография

- Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol.* 2002;9(3):145–184.
- Crum Chr., Nucci M., Lee K., ‘Diagnostic gynaecologic and obstetric pathology’, 2nd edition, 2011, ISBN 978-1-4377-0764-9
- Deligdisch L, Holinka C. Endometrial carcinoma: two diseases? *Cancer Detect Prev.* 1987;10:237–246.
- Hendrickson M, Ross J, Eifel P et al: Uterine papillary serous carcinoma: A highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 6: 93– 108, 1982
- Hipp S. Molecular profiling of signal transduction pathways regulating the E-cadherin repressor Snail in human gynaecological cancers. Munchen 2009
- Jacques S, Lawrence W. Endometrial adenocarcinoma with variable-level myometrial involvement limited to adenomyosis: a clinicopathologic study of 23 cases. *Gynecol Oncol* 1990;37:401–407.
- M.A. Nieto The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease, *Annu Rev Cell Dev Biol*, 27 (2011), pp. 347-376
- Mills E Stacy, Pine Johnathan W., Jacobs Anne, Jackson Alicia, Rivera Benjamin, Panetta Angela, ‘Histology for pathologists’, 3rd ed., 2007, ISBN 0781762413, 9780781762410
- Robboy St., Hubbard Chr., Madden J., Dash R., ‘Robboy’s pathology of the female genital tract’, 2008 , ISBN 9780702033551
- Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol.* 2000;13(3):295–308
- Thiery, J. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2002; 2: 442-54
- Xiong W, Zhang L, Yu L, et al. Estradiol promotes cells invasion by activating β -catenin signaling pathway in endometriosis. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2015;150(6):507-516. doi:10.1530/REP-15-0371.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ПРОУЧВАНЕ НА
ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНА АКТИВНОСТ НА 2-ЗАМЕСТЕНА-3-
ФЕНИЛПРОПИОНОВА КИСЕЛИНА**

**Христина Златанова¹, Станислава Владимирова², Илин Кандиларов¹,
Илия Костадинов¹, Иванка Костадинова¹, Атанас Бижев²**

**1Катедра Фармакология и клинична фармакология, Медицински
Факултет, МУ Пловдив**

**2Катедра Органичен синтез и горива, Факултет по Химични
технологии, ХТМУ София**

**EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY
ACTIVITY OF 2-SUBSTITUTED-3-PHENYLPROPIONIC ACID**

**Hristina Zlatanova¹, Stanislava Vladimirova², Ilin Kandilarov¹, Iliya
Kostadinov¹, Ivanka Kostadinova¹, Atanas Bijev²**

**1Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of
Medicine, MU Plovdiv**

**2Department of Organic Synthesis and Fuels, Faculty of Chemical Tech-
nologies, UCTM Sofia**

Abstract: Background. Epidemiological data from current studies suggest extensive and uncontrolled use of NSAIDs. NSAID therapy also raises the issue of their safety. The search for new NSAIDs with an improved safety profile is a necessary part of the design of experimental and clinical trials. The role of the pyrrole heterocycle for the suppression of inflammation has been demonstrated in the available literature. This ring is included in the chemical structure of medicinal products with good tolerance and safety and various basic pharmacological effects. Pyrrole structures are a promising starting point in the design of compounds with marked anti-inflammatory effects. In our study, 2-(3-Diethylcarbamoyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol-1-yl)-3-phenyl-propionic acid (compound 2f), an N-pyrrolylcarboxylic acid structurally similar to Celecoxib, is evaluated for anti-inflammatory activity after single and multiple (14 days) administration using carrageenan inflammation model. Materials and methods. 40 adult male Wistar rats are divided in 5 groups (n=8), treated with saline (control group), diclofenac 25 mg/kg b.w., compound 2f 10, 20 and 40 mg/kg b.w. intraperitoneally. The volume of the right hind paw of the animals of all groups is measured prior to treatment and at 2nd, 3rd, 4th and 24th hours after administration of carrageenan using a plethysmometer (Ugo Basile, Italy). The percentage of paw edema is calculated. Criterion for anti-inflammatory effect is decreased paw edema compared to the control group. Results. Compound 2f at doses 10, 20 and 40 mg/kg b.w. significantly inhibits paw edema at 2nd, 4th and 24th hour, compared to the animals treated with saline. After multiple administrations compound 2f at doses 10, 20 and 40 mg/kg b.w. significantly inhibits paw edema at 2nd, 3rd, 4th and 24th hour, compared to the control animals. Conclusions. Compound 2f has anti-inflammatory effect after single and multiple administrations. After 14-days long treatment the

compound shows dose dependence and paw edema values close to those of Diclofenac (with the exception of the 24th hour when it has significant but less pronounced anti-inflammatory effect).

Keywords: N-pyrrolylcarboxylic acid; NSAIDs; coxibs; inflammation; carrageenan-induced paw edema

Въведение. Епидемиологични данни от съвременни проучвания говорят за широка и неконтролирана употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (Fine, 2013). Терапията с НСПВС поставя въпроса за тяхната безопасност. На НСПВС употреба се дължат 25% от докладвани нежелани лекарствени реакции в Обединеното кралство и 21% в САЩ (Brun et al, 2001). Търсенето на нови НСПВС с подобрен профил на безопасност е необходима част от дизайна на експериментални и клинични проучвания. В достъпната ни литература е доказана ролята на пиरोловия хетероцикъл за потискане на възпалението (Indumathi et al, 2015). Този пръстен е включен в химичната структура на лекарствени продукти с добра поносимост и безопасност и различни основни фармакологични ефекти. Пироловите структури са перспективно изходно начало в дизайна на съединения с подчертан противовъзпалителен ефект (Miyachi, 2000). 2-(3-диетилкарбамоил-2-метил-5-фенилпиrol-1-ил)-3-фенилпропионова киселина (съединение 2f) е ново синтезирано производно на N-пиролилкарбоксилна киселина, структурно подобно на Celecoxib, селективен инхибитор на циклооксигеназа-2 (COX-2). Дизайнът, синтезът и охарактеризирането на съединението чрез спектроскопски анализ и тънкослойна хроматография са описани от Владимирова и колектив в “An access to new N-pyrrolylcarboxylic acids as potential COX-2 inhibitors via Paal-Knorr cyclization” (Vladimirova et al, 2014).

Целта на нашето проучване е изследване на съединение 2f за противовъзпалителна активност след еднократно и многократно (14 дни) приложение при използване на карагенинов модел на възпаление.

Материал и методи. Използвани са 40 мъжки плъхове порода *Wistar*, разпределени на случаен принцип в 5 групи (n=8). Групите са третирани със следните вещества - физиологичен разтвор, диклофенак 25 мг/кг т.м., съединение 2f в дози 10, 20 и 40 мг/кг т.м. Всички субстанции се прилагат интраперитонеално. Използва се апарат плетизмометър (Ugo Basile, Italy). В задната дясна лапа на всички животни се инжектира 0.1 мл 1% разтвор на карагенин в 0.9% натриев хлорид за предизвикване на карагенинов оток. Непосредствено след инжектирането на карагенин на животните от експерименталните групи се прилагат съответните субстанции. Обемът на задната дясна лапа на животните от всички групи се измерва преди третирането с карагенин и на 2-ри, 3-ти, 4-ти и 24-ти час след това. Процентът оток на лапата се изчислява по следната формула:

$$\text{Оток на лапата (\%)} = \frac{V_t - V_0}{V_0} * 100$$

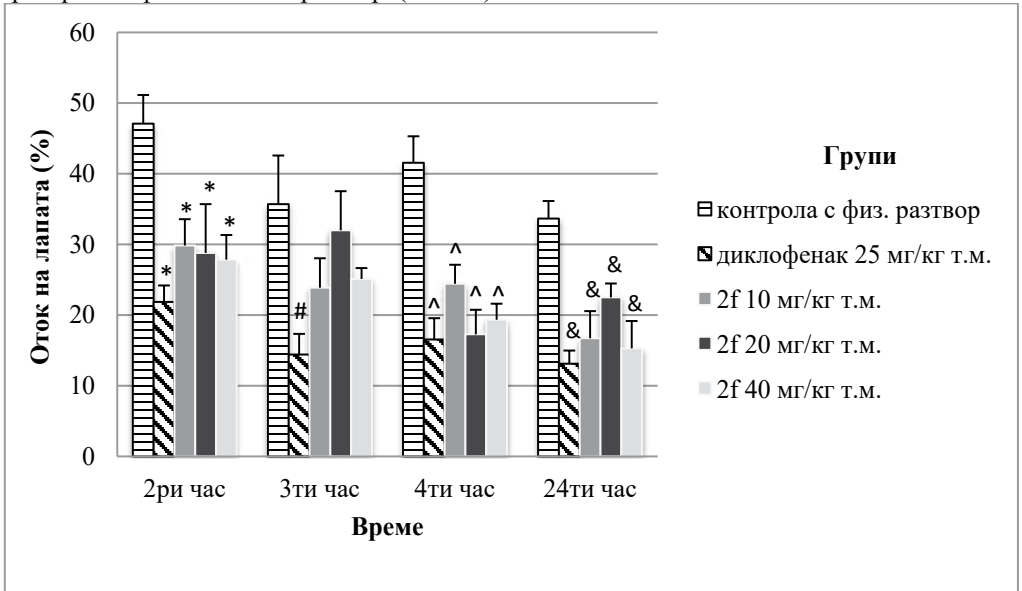
V_0 – среден обем на лапата преди третиране, V_t – среден обем на лапата на съответен час

Критерий за противовъзпалителна активност е намален оток на лапата спрямо контролната група.

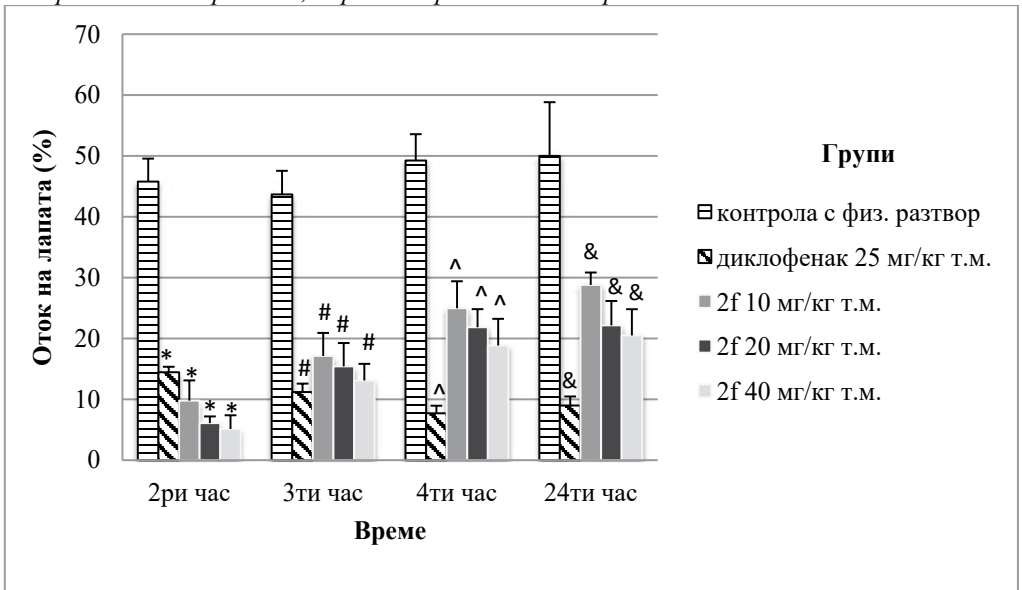
Статистическата обработка на данните се осъществи със софтуерен продукт IBM SPSS 20.0. За всеки показател са определени средна аритметична стойност (mean) и стандартна грешка на средната аритметична (\pm SEM). Резултатите между групите са сравнени с Independent Sample T test. За статистически значими се приемат резултати при $p < 0.05$.

Резултати. При карагениновия модел на възпаление диклофенак, използван като референтно вещество с антиинфламаторно действие, сигнификантно редуцира предизвикания оток на лапата на четирите изследвани часа, сравнено с контролната група след еднократно и многократно приложение. След еднократно приложение съединение 2f в дози 10, 20 и 40 мг/кг т.м. достоверно инхибира отока на лапата на 2-ри, 4-ти и 24-ти час, съпоставено с животните, третирани с физиологичен разтвор. (Фиг. 1.) След многократно приложение (14-дневно) съединение 2f в дози 10, 20 и 40 мг/кг т.м. статистически значимо

редуцира карагенин-индуцирания едем на четирите изследвани часа, спрямо животните, третиран с физиологичен разтвор. (Фиг. 2.)



Фиг. 1. Доза-ефект зависимост на противовъзпалителния ефект на съединение 2f в дози 10, 20 и 40 мг/кг т.м. при тест плетизмометър и еднократно приложение. * $p < 0.05$ сравнено с контрола на втори час; # $p < 0.05$ сравнено с контрола на трети час; ^ $p < 0.05$ сравнено с контрола на четвърти час; & $p < 0.05$ сравнено с контрола на 24-ти час.



Фиг. 2. Доза-ефект зависимост на противовъзпалителния ефект на съединение 2f в дози 10, 20 и 40 мг/кг т.м. при тест плетизмометър и многократно приложение. * $p < 0.05$ сравнено с контрола на втори час; # $p < 0.05$ сравнено с контрола на трети час; ^ $p < 0.05$ сравнено с контрола на четвърти час; & $p < 0.05$ сравнено с контрола на 24-ти час.

Обсъждане. Предизвиканото от карагенин възпаление притежава две отделни фази - съдова и клетъчна (Kostadinov et al, 2014). Брадикинин, серотонин, хистамин и някои провъзпалителни цитокини са отговорни за вазодилатацията и първоначалната

екстравазация. Простаноиди и кинини играят основна роля в клетъчната фаза, която настъпва приблизително 4 часа след интраплаттарното въвеждане на карагенин (Meshram et al, 2016). Потискането на втората фаза е типично за НСПВС (Morris, 2004). Това прави модела особено подходящ за регистриране на противовъзпалителен ефект на нови вещества с потенциален механизъм на действие инхибиране на COX.

Mohamed et al изследват пиролови производни за противовъзпалителна активност и регистрират антиинфламаторен ефект подобен на този, показан от ибупрофен, използван като позитивна контрола (Mohamed et al, 2010). Lessigiarska et al и Bijev et al в подобни проучвания на нови пиролови съединения установяват, че те значително инхибират отока на лапата, показвайки противовъзпалително действие дори по-голямо от индометацин, който е използван като референтно лекарство (Lessigiarska et al, 2005) (Bijev et al, 2006).

При съединение 2f противовъзпалителен ефект се наблюдава след еднократно и многократно приложение като потискането на отока се регистрира и на 24-тия час. Обяснение за добрият противовъзпалителен ефект е конкретната структура на съединението. Съединение 2f съдържа фенилаланинов остатък и по първоначални данни от предварителната преценка за пространствената съвместимост между синтезираните молекули и ензима COX-2 и условията за реципрочно взаимодействие с активния център на мишената се намества лесно в хидрофобния джоб на COX-2. Инхибирането на отока на лапата се наблюдава по време на всички тествани часове, което говори, че съединението повлиява васкуларната и клетъчната фази на експерименталното възпаление.

Заклучение. Съединение 2f притежава значителен и дълготраен противовъзпалителен ефект в експериментални условия след еднократно и 14-дневно приложение. Съединението показва перспектива за бъдещи по-задълбочени и насочени изследвания на биологична активност и хронична токсичност.

Благодарности. Изследването е финансирано от МУ Пловдив по Вътреуниверситетски проект НО-7/2015.

Литература

- Bijev A, Yaneva D, Bocheva A, Stoev G. Ligand-based design, synthesis and primary in vivo screening of pyrrole derivatives as potential tricyclic anti-inflammatory agents. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res* 2006; 56(11): 753–9
- Brun J, Jones R. Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem. *Am J Med* 2001; 110: 12S–3S
- Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse effects. *Am J Manag Care* 2013; 19 (14 suppl): S267-72
- Indumathi S, Karthikeyan R, Nasser AJA, Idhayadhulla A, Kumar RS. Anticonvulsant, analgesic and anti-inflammatory activities of some novel pyrrole and 1,4-dihydropyridine derivatives. *J Chem Pharm Res* 2015; 7(2): 434-40
- Kostadinov I, Delev D, Petrova A, Stanimirova I, Draganova K, Murdjeva M. Study on anti-inflammatory and immunomodulatory effects of clomipramine in carrageenan- and lipopolysaccharide-induced rat models of inflammation. *Biotechnol Biotechnol Equip* 2014; 28(3): 552-8
- Lessigiarska I, Nankov A, Bocheva A, Pajeva I, Bijev A. 3D-QSAR and preliminary evaluation of anti-inflammatory activity of series of N-pyrrolylcarboxylic acids. *Farmaco* 2005; 60(3): 209–18
- Meshram GG, Kumar A, Rizvi W, Tripathi CD, Khan RA. Evaluation of the anti-inflammatory activity of the aqueous and ethanolic extracts of the leaves of *Albizzia lebbek* in rats. *J Tradit Complement Med* 2016; 6: 172-5
- Miyachi Y. Synthetic glucocorticoid therapy - recent progress. *Nippon Rinsho* 2000; 58(11): 2353-63
- Mohamed MS, Kamel R, Fatahala SS. Synthesis and biological evaluation of some thio containing pyrrolo [2,3-d] pyrimidine derivatives for their anti-inflammatory and anti-microbial activities. *Eur J Med Chem* 2010; 45: 2994-3004
- Morris CJ. Carrageenan-Induced Paw Edema in the rat and mouse. *Methods Mol Biol* 2004; 225: 115-21
- Vladimirova S, Bijev A. An access to new N-pyrrolylcarboxylic acids as potential COX-2 inhibitors via Paal-Knorr cyclization. *Heterocycl Commun* 2014; 20(2): 111–5

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

РЕГУЛАЦИЯ НА ТРАДИЦИОННИ КИТАЙСКИ ЛЕКАРСТВА

Лилия Караманчева¹, Валентина Петкова², Калина Андреевска³,
Даниела Грекова³
1Queisser Pharma, България, мениджър, 2Медицински Университет-
София, Фармацевтичен факултет, 3Медицински Университет-
Пловдив, Фармацевтичен факултет

REGULATION OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINES

Lilia Karamancheva¹, Valentina Petkova², Kalina Andreevska³,
Daniela Grekova³
1 Queisser Pharma - Bulgaria, Country manager, 2Medical University of
Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy
3Medical University of Plovdiv, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Sciences

Abstract

Chinese remedies are prescribed after detailed examination of the patient's symptoms and diagnosis of the cause of the disease in accordance with the theory and principles of traditional Chinese medicine. Since the adoption of the 1982 China Constitution, the People's Republic of China has regulated traditional Chinese medicines and has made every effort to create an international market for its products. Documentary analysis has been used. The State Food and Drug Administration (SFDA) of China has the responsibility to formulate provisions on traditional Chinese medicines and to control their implementation, develop quality standards, and formulate good agricultural practices for the provision of raw materials used in the production. China also has a State Administration of Traditional Chinese Medicine (SATMC), whose only and main task is to regulate traditional Chinese medicines. Traditional Chinese medicines are subject to "strict pharmaceutical control," similar to that of medicines. China is trying to gain recognition in the international community so it can export its traditional Chinese medicines that have proven effective for centuries.

Key words: Legislation, Traditional Chinese medicines

Introduction

In recent years, there has been an increasing interest in food products with health benefits, as the largest share in the supply and sales of foods with health claims have nutritional supplements. According to the International Alliance of Dietary Foods and Food Additives (IADSA), the global food supplement market exceeds \$ 80 billion. A number of factors contribute to market growth:

there is a significant increase in consumers who want to improve their health and seek effective and affordable ways to achieve it; research results have accumulated in recent years proving the benefits of food supplements; the production and marketing of nutrients with positive health effects are increasing. During the last years consumers' access to food supplements has increased, grocery channels have grown - shops, pharmacies, direct sales, a range of specialized retail outlets, internet commerce, home delivery, or mail. Significant demand and use of food supplements, respectively, have a bearing on their production and supply, which has grown considerably in recent years. (Duleva V., 2015) A large part of the products on the market are combined products that require health claims. Numerous achievements and results from the development of science and biotechnology are increasingly the basis for developing new formulas, formulations, broadening the diversity of food supplements in the market for the effect of which scientific evidence exists. At the same time, for increasing the safety and free movement of goods, there is a higher demand for the regulation of food supplements as well both in Europe and globally. The specific characteristics of these products and their long history of use make it necessary to pay particular attention to food law. According to the World Health Organization, the Food Safety Authority and the European Food Safety Authority (EFSA), a significant number of dietary supplements, even those that have been known for a long time and produced by large companies ("recognized leaders") worldwide do not meet certain criteria of European legislation. (Duleva V., 2015)

The aim of our study is to evaluate the specificities of the food additive legislation in China.

Methods

Documentary analysis has been used

Results

Since the transition of the 1982 Chinese Constitution, the People's Republic of China (China) has regulated traditional Chinese medicines (TCMs) and is taking every effort to create an international market for its products. In the past, TCMs have not been regulated by China, mostly because of their status as a cultural institution. Although TCMs have a history of long use by the Chinese, there is "little evidence of uniformity in the preparation, ingredients, and dosage of traditional Chinese medical treatments." (See LeCong) The State Food and Drug Administration (SFDA) of China has the responsibility to take charge of formulating regulations for Traditional Chinese Medicines (TCMs) and ethno-medicines, and further supervise their implementation, draw up quality standards of TCMs and ethno-medicines, formulating Good Agricultural Practices for Chinese crude drugs and Processing Standards for prepared slices of Chinese crude drugs and supervising their implementation, and carry out protection system for certain TCMs. In addition to the SFDA, China also has the State Administration of Traditional Chinese Medicine (SATCM) dedicated solely to regulating TCMs. (GAO Report) National regulation of TCMs ramped up in 1992 with the transition of the Regulations of Protection of Traditional Chinese Medicines, which seeks "to raise the quality of all varieties of traditional Chinese medicines, promote the development of TCM medicines, and perhaps most important - to protect the legal rights and interests of enterprises engaged in the production of TCM." To receive a "Certificate of Variety of Traditional Chinese Medicine under Protection," the TCMs must have clinical and scientific research to support their efficacy and safety. (Schroeder T., 2002) Under the new regulations system, TCMs "are held to the same standards as other Chinese drug manufacturers. Under these new laws, all manufacturers, producers, and wholesalers must be licensed by local and national agencies, all drug institutions are subject to investigation, and violation of the laws results in considerable fines and loss of license." TCMs are subjected to "rigorous pharmaceutical testing," similar to drugs. TCMs are generally categorized as a Category I pharmaceutical, and they should meet special requirements, being TCMs. These requirements include providing information regarding "sourcing, cultivation, ecological environment, collection,

handling, processing and preparation in the pre-trial testing phase. Only after final completion, reporting, and examination may the medicines be approved for production.” (About SFDA, 2010)

China is now strongly interested in how TCMs are developed because China wants a piece of the dietary supplement pie. Since the 1960s, TCMs, especially acupuncture and herbal remedies, have developed an international following. The market for Chinese herbal medicines doubled in ten years, with Europe and the United States being the major importers. China is responsible for 65% of raw exports to produce TCMs in other countries, but it is only responsible for 2% of the finished TCM products internationally. (Qiu J., 2007) For finished TCM products, international consumers turn to neighboring countries, such as Japan or Korea, most likely because of the lack of standardization and quality control in China. China’s new regulations hope to globalize TCMs by 2020. Similar to the differences between the EU system of regulation and the U.S. system of regulation, China’s regulations are much more strict than the regulations in the United States. “China’s recently updated pharmaceutical laws, which include regulation of Chinese herbal medicines, are better equipped than U.S. domestic laws to ensure the quality of herbal remedies.”¹⁶³ China now requires that TCMs go through a pre-market approval process that the DSHEA eliminated from the U.S. regulation system. China enacted these regulations to be competitive in the international dietary supplement market by raising its standards for TCMs, which begs the question of why Americans are hesitant to purchase Chinese medicines, but hurry to the stores to buy American dietary supplements, which are not regulated. (Schroeder, 694)

Conclusion

China recognizes that a pre-market approval of Chinese dietary supplements is needed to assure them the recognition of being safe and effective. The pre-market approval will give the consumers proper information about the dietary supplements’ ingredients and will guarantee that the supplements have the health benefits which they claim to, and that the government has the power to recall dangerous products from the market.

References

- About SFDA: Main Responsibilities, STATE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, P.R.CHINA, <http://eng.sfda.gov.cn/eng> (last visited Aug. 29, 2010).
- Duleva V., Aspects of food additives regulation in EU, 2015, National center for health assessment and analysis
- GAO Report, *supra* note 3, at 6-7; Nowak, *supra* note 129, at 1068.
- Jane Qiu, China Plans to Modernize Traditional Medicine, 446 NATURE 590, 590 (2007).
- Schroeder T., Comment, Chinese Regulation of Traditional Chinese Medicine in the Modern World: Can the Chinese Effectively Profit from One of Their Most Valuable Cultural Resources?, 11 PAC. RIM. L.&POL’Y J. 687, 688 (2002).
- Schroeder, *supra* note 148, at 697.
- Schroeder, *supra* note 148, at 694.
- See LeCong, *supra* note 90, at 108-09 (noting that manufacturers attempting to get substances added to the “positives list” face costly tests and a lengthy application process).

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

МАРКЕТИНГОВ АНАЛИЗА НА РОЗУВАСТАТИН ЗА ПЕРИОДА 2015-2016 Г.

Даниела Грекова¹, Калина Андреевска¹, Валентина Петкова²,
Анна Тодорова³

¹Медицински Университет-Пловдив, Фармацевтичен факултет

²Медицински Университет-София, Фармацевтичен факултет

³Медицински Университет-Варна, Фармацевтичен факултет

MARKETING ANALYSIS OF ROSUVASTATIN FOR PERIOD 2015-2016

Daniela Grekova¹, Kalina Andreevska¹, Valentina Petkova²,
Anna Todorova³

¹Medical University-Plovdiv, Faculty of Pharmacy

²Medical University-Sofia, Faculty of Pharmacy

³Medical University-Varna, Faculty of Pharmacy

Abstract.

An estimated 17.7 million people died from cardiovascular diseases (CVDs) in 2015, representing 31% of all global deaths. Of these deaths, an estimated 7.4 million were due to coronary heart disease and 6.7 million were due to stroke. The global market expanded from \$18.8 billion in 2002 to \$23.6 billion by 2007. The aim of this study is to analyze the market of rosuvastatin for the period 2015-2016. The methods used in this analysis are IMS 2015-2016, documentary analysis. Results. For the year 2015, the total number of rosuvastatin packages in southern Bulgaria is 485,653 and in 2016-557,523, indicating that the market is growing. Conclusion: Leader of the market for the period considered for southern Bulgaria is the medicinal product of Gedeon Richter Plc-Zaranta film tabs, followed by KRKA-Slovenia. Roswera film tabs and Zentiva-Rosucard film tabs. The original product of the pharmaceutical company AstraZeneca has a significantly lower market share. This is probably due to the very high cost of the original medicinal product, the significantly lower price of competing products, and the large number of generic alternatives.

Key words: marketing analysis, statins market, rosuvastatin

Въведение

Според Световната здравна организация (СЗО) през 2015 година, приблизително 17,7 милиона от населението на планетата умират от сърдечно съдови заболявания (ССЗ). Те са и водеща причина за смъртност в световен мащаб, като много повече хора умират от ССЗ, отколкото от други заболявания. (WHO, 2015)

Европейското дружество по кардиология/Европейското дружество по атеросклероза (ESC/EAS) препоръчват като първи избор при лечение на дислипидимия и за редуциране нивата на холестерола да се използват лекарствени продукти от групата на статините. Те инхибират 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата, която е ключов ензим в стероидната синтеза на холестерола. През последните години статините доминират на пазара на лекарствени продукти използвани при дислипидимия. (Alter, 2015) През 2003, статините имат най-голяма стойност на продажбите сред останалите лекарствени продукти, като в световен мащаб са генерирани продажби за над 22.7 млрд. долара, или с 14% ръст спрямо предните 12 месеца. (LaMattina, 2017)

През 2005 година, продажбите на статини в САЩ са за 18.7 милиарда долара. Най-продаваният статин е аторвастатин, който през 2003 г. става най-продаваният лекарствен продукт в историята. През 2008 г. фармацевтичният гигант Pfizer отчитат продажби в САЩ за 12.4 милиарда долара. Поради изтичане на патента, няколко статини стъпват на фармацевтичния пазар, като по-евтини генерични алтернативи. (Taylor, FC, 2013)

През 2007 те генерират 23.6 млрд долара, през 2009-35.3 млрд долара. Пазарът на статини през 2011 г. се оценява на 20,5 милиарда долара, като се наблюдава отрицателен годишен ръст от 7,2% през следващите няколко години, и се очаква да достигне до 12,2 милиарда долара през 2018 година. (Simons, 2003)

Широката употреба на статините в последните години революционизира контрола на нивото на циркулиращите в кръвта липиди- главен модифицируем рисков фактор за атеросклерозата. Техният ефект върху общата смъртност се сравнява с този на антибиотиците. (Раев Д., 2002)

Розувастатин е третият най-използван статин в САЩ. Наричан още статин от трето поколение.

Целта

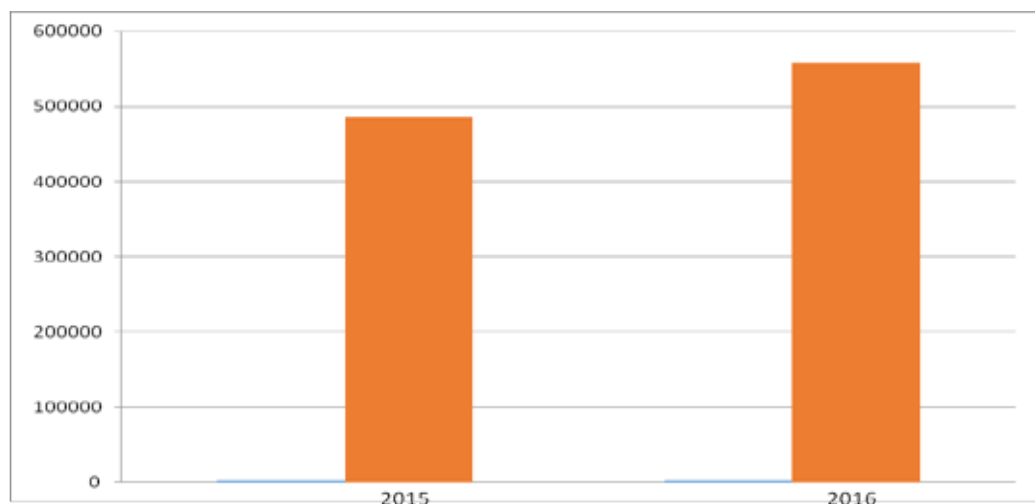
на настоящият анализ е да се оцени пазара на розувастатин за периода 2015-2016 в южна България

Материали и методи:

Използвани са документален анализ и IMS данни за 2015 и 2016 г., графичен и табличен метод, статистическа обработка на данните.

Резултати.

За 2015 общият брой опаковки розувастатин за южна България е 485 653, а за 2016 г. - 557 523, което показва, че пазарът бележи ръст. (фиг.1.)

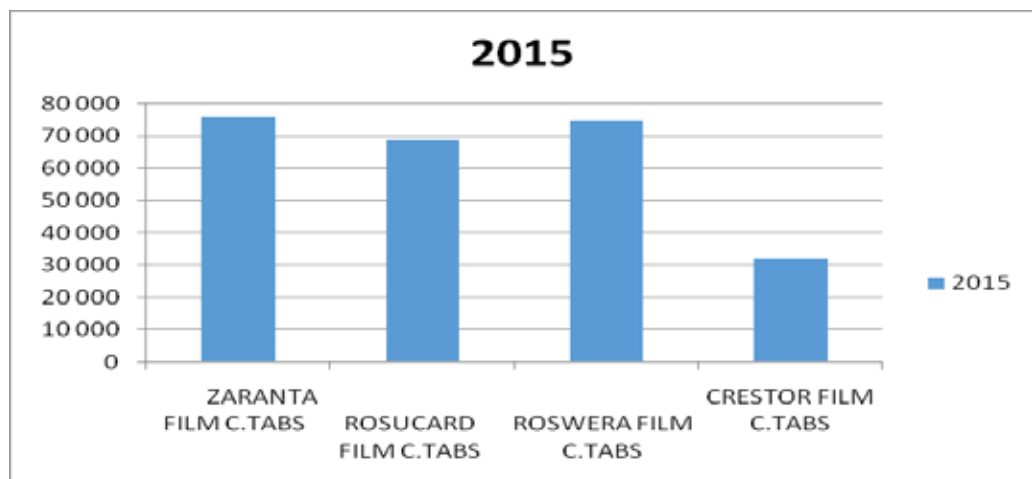


фиг.1 Общ брой опаковки розувастатин за периода 2015-2016 година

Лидер на пазара за разглеждания период е лекарствения продукт на фирмата Gedeon Richter Plc.-Zaranta film tabs. с общ брой продадени опаковки за 2015 г.-76 011. На второ място е лекарствения продукт на KRKA-Словения.-Roswera film tabs с общ брой опаковки за 2015 г.-74 682. На трето място се нарежда лекарствения продукт на Zentiva-Rosucard film tabs с общ брой опаковки за 2015 г.- 68 800 бр.

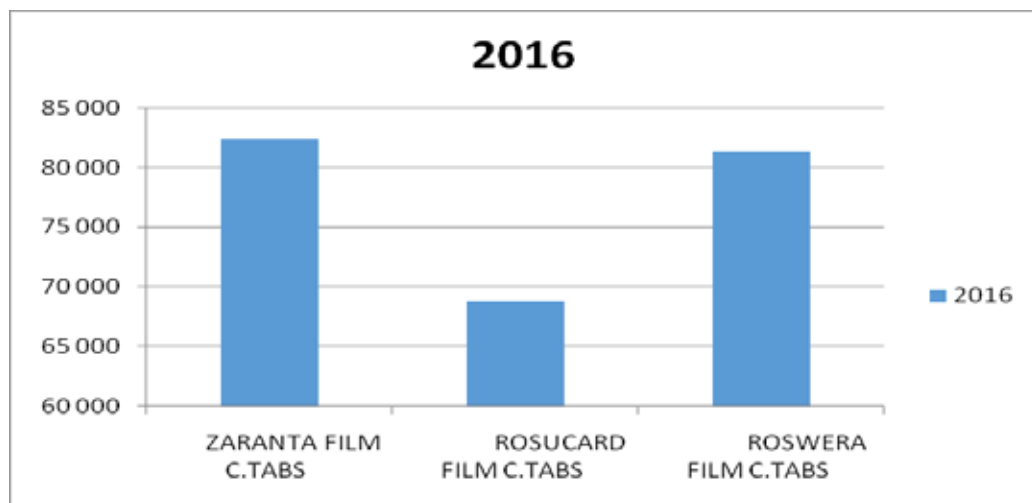
На пазара в България има над 10 лекарствени продукта с международно непатентно наименование (INN) росувастин (rosuvastatin), като само първите три най-продавани лекарствени продукти формират над 50% от пазарният дял.

Оригиналният лекарствен продукт на Astra Zeneca-Crestor film tabs, генерира общ брой опаковки за 2015 година 31 934, която е значително по-малко от водещите лекарствени продукт. Това се дължи най-вероятно на все още твърде високата цена на този лекарствен продукт и значително по-ниската цена на генеричните алтернативи. (фиг.2)



фиг.2. Общ брой опаковки на някои най-често изписвани лекарствени продукти

Аналогично е и съотношението за 2016 година, лидер на пазара за разглеждания период е лекарствения продукт на фирмата Gedeon Richter Plc.-Zaranta film tabs, с общ брой продадени опаковки 82 438. Следван от лекарствения продукт на KRKA-Словения-Roswera film tabs- 81 415, на трето място е лекарствения продукт на Zentiva-Rosucard film tabs с общ брой 68 795 опаковки. (фиг.3)



фиг.3. Общ брой опаковки на някои най-често изписвани лекарствени продукти съдържащи розувастин за 2016 година.

Заклучение.

Статините са ефективни за намаляване на смъртността и за превенция при високорискови пациенти със сърдечносъдови заболявания, препоръчват се при болни с анамнеза за остър инфаркт на миокарда или преживян остър коронарен синдром (ОКС). Статините са ефективни за намаляване на общата смъртност, коронарната смърт и честотата на значими сърдечносъдови събития.

Розувастатин се отличава с висока ефективност в борбата с дислипидемиите. Липидо понижаващите лекарствени продукти, в частност розувастатин, са едни от най-широко предписваните, генериращи продажби от няколко десетки милиарда долара на година.

Оригиналният продукт е на фармацевтичната фирма AstraZeneca (Crestor).

В много Европейски държави, включително и в България, са регистрирани редица генерични лекарствени продукти с INN розувастатин, което е добра новина и за пациентите и за заплащащите фондове, защото цената се понижава.

Лидер на пазара за разглеждания период за южна България е лекарствения продукт на фармацевтичната фирма Gedeon Richter Plc.-Zaranta film tabs, следван от лекарствения продукт на KRKA-Словения-Roswera film tabs и този на Zentiva-Rosucard film tabs. Оригиналният продукт е на фармацевтичната фирма AstraZeneca е със значително по-малък пазарен дял.

Това се дължи най-вероятно на твърде високата цена на оригиналния лекарствен продукт, значително по-ниската цена на конкурентните продукти, както и на голямото количество генерични алтернативи.

Литература:

Раев Димитър, Клиника по кардиология и интензивно лечение, Медицински институт – МВР, Наука кардиология, Бр. 6, 2002, стр. 281-282

Diane Alter, Drug Stocks to Buy: New Statin Guidelines Are a Shot in the Arm, Money Morning, 2015, <https://www.streetwisereports.com/pub/na/drug-stocks-to-buy-new-statin-guidelines-are-a-shot-in-the-arm>

Statins Market to 2018 - Weak Product Pipeline and Shift of Focus towards Combination Therapies will Lead to Erosion of Brand Share, 2013, <http://www.gbiresearch.com/report-store/market-reports/therapy-analysis/statins-market-to-2018-weak-product-pipeline-and-shift-of-focus-towards-combination-therapies-will-lead-to-erosion-of-brand-s>

Taylor, FC; Huffman, M; Ebrahim, S (11 December 2013). "Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease". JAMA. 310 (22): 24512. doi: 10.1001/jama. 2013. 281348. PMID 24276813.

Simons, John (2003-01-20). "The \$10 Billion Pill". Fortune.Simons J. "The \$10 Billion Pill". Fortune. 147: 58–62, 66, 68. PMID 12602122.

Pfizer 2008 Annual Review, April 23, 2009, p. 15.

LaMattina, John. "Patent Expirations Of Crestor And Zetia And The Impact On Other Cholesterol Drugs". Forbes. Retrieved 1 May 2017.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ ПРИ ПЛЪХОВЕ С ДИЕТИЧНО ИНДУЦИРАНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

**Илиян Димитров¹; Петър. Хрисчев²; Пенка Ангелова^{2*};
Теодора Станкова¹; Катерина Георгиева²;
Николай Бояджиев² , Васил Каменов¹**

- 1. Катедра Химия и биохимия, Фармацевтичен факултет,
Медицински Университет-Пловдив**
- 2. Катедра Физиология, Медицински факултет,
Медицински Университет-Пловдив**

ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN RATS WITH DIET-INDUCED OBESITY

**Ilian Dimitrov¹; Petar Hrishev²; Penka Angelova^{2*}; Teodara Stankova¹;
Katerina Georgieva²; Nikolay Boyadjiev² , Vasil Kamenov¹**

- 1. Department of Chemistry and Biochemistry,
Medical University-Plovdiv, Bulgaria**
- 2. Department of Physiology, Medical University-Plovdiv, Bulgaria**

Abstract

AIM: The aim of the study was to investigate changes in some hemodynamic indices in rats with diet induced obesity.

MATERIAL AND METHODS: Wistar rats (n=16) were randomly divided into two groups – control group (C, n=8, fed with standard rat chew) and an obese group (DIO, n=8, fed with high-fat diet for inducing obesity). At 10th week of the study systolic, diastolic and mean arterial pressure were measured system BIOPAC, USA). All procedures were approved and carried out according the guidelines for protection of laboratory animals.

RESULTS: At 10th week of the study the levels of systolic blood pressure (C, 117.93±12.40 mmHg vs. DIO 142.67±7.40 mmHg, P>0.05), diastolic blood pressure (C, 83.77±6.79 mmHg vs. DIO 101.00±13.90 mmHg, P>0.05), and mean arterial pressure (C, 94.37±17.37 mmHg vs. DIO 118.49±9.83 mmHg, P>0.05) were higher in the dietary-induced obese group as compared with the control.

CONCLUSION: The application of high-fat diet for ten weeks results in increase of the arterial blood pressure in rats.

Key words: obesity, hypertension, inflammation, rats

УВОД

Затлъстяването е сред водещите медицински проблеми на нашето съвремие. Много учени, лекари и организации подчертават неговата социално-икономическа значимост (Grundy, 2008). Социалната значимост на състоянието се определя от високата честота и наличието на сериозни асоциирани заболявания (Raeven, 2004). Причини за затлъстяването могат да бъдат вродени метаболитни дефекти и медикаментозна терапия

на други заболявания, но основни етиологични фактори са нерационалният хранителен режим и силно намалената физическа активност (Raeven, 2004). Състоянието се определя като нискостепенно хронично възпаление (Galic, 2010). Част от другите асоциирани заболявания са инсулинова резистентност, захарен диабет тип II, метаболитен синдром, артериална хипертония и др. (Raeven, 2004). Артериалната хипертония се свързва и с други прояви на сърдечно-съдова патология, която се характеризира с висока смъртност (Malik, 2004).

Преимущество при използването на опитни животни в научни изследвания е прилагането на методи, неприложими при хора, възможността за вземане на материал от различни тъкани за изследвания и добрата сравнимост на резултатите. Плъховете са сред най-широко използваните лабораторни животни. При тях има разработени редица модели на затлъстяване – генетични, фармакологични, диетични и др. (Gajda, 2007). Диетичните модели на затлъстяване са подходящи при научни изследвания, тъй като имитират хранителните навици на повечето от засегнатите хора (Gajda, 2007).

ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да изследваме промяната в някои хемодинамични показатели при плъхове с диетично индуцирано затлъстяване.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В експеримента бяха използвани мъжки плъхове, линия Wistar (n=16), с начална телесна маса 130 – 180 g, които бяха доставени от вивариума на Медицински Университет – Пловдив. Плъховете бяха отглеждани в стандартни лабораторни условия (минимална площ на отглеждане – 350 cm², температура - 22±2°C, контролирана влажност - 55±10% и 12/12 h светло-тъмен фото-период) и имаха достъп до храна и вода *ad libitum*. Всички експериментални процедури получиха одобрение от Българската агенция по безопасност на храните (№ 21/19. 03. 2012 и № 55/23. 06. 2016) и от Комисията по научна етика на Медицински Университет – Пловдив (№ P-3757/28. 06. 2013 г. и № P-1041/25. 04. 2017). По време на проучването бяха спазвани всички законови наредби и изискванията на Декларацията от Хелзинки за етичност в науката.

За индуциране на затлъстяване разделихме животните в две експериментални групи: контролна (С, n=8, приемаща стандартна храна) и група с диетично индуцирано затлъстяване (DIO, n=8, приемаща високолипидна диета). Използвахме високоспециализирани експериментални храни (Research Diets, Inc.), (Таблица 1).

Таблица 1. Характеристика на използваните храни.

Research diets, Inc.	Белтъци	Въглехидрати	Мазнини	Енергийна стойност
Стандартна храна D12450	19.2 g%	67.3 g%	4.3 g%	3.85 kcal/g
Високо-липидна храна D12451	24 g%	41 g%	24 g%	4.73 kcal/g

Прилагахме описаните диетични режими десет седмици.

В началото и в края на експеримента определихме стойностите на систоличното, диастоличното и средното артериално налягане. Приложихме неинвазивен метод за измерване на артериалното налягане със специализирана система за функционални

изследвания (BIOPAC, USA). Преди измерването плъховете бяха поставени в термостат (37 °C), след което чрез маншет около опашката направихме по пет измервания на систоличното, диастоличното и средното артериално налягане. За статистическа обработка бяха използвани средно-аритметичните стойности на отчетените показатели.

Резултатите са представени като $X \pm SD$, приложихме Independent samples test (*t*-test), използвахме статистическа програма SPSS v. 13, за сигнификантна приехме разлика при $P < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В началото на експеримента нямаше разлики в стойностите на систоличното (C, 44.43 ± 15.46 mmHg vs. DIO 37.9 ± 11.76 mmHg, $P > 0.05$), диастоличното (C, 26.27 ± 6.65 mmHg vs. DIO 22.31 ± 6.93 mmHg, $P > 0.05$), и средното артериално налягане (C, 35.12 ± 11.96 mmHg vs. DIO 30.04 ± 7.91 mmHg, $P > 0.05$).

Десет седмици след началото на проучването телесната маса на контролната група беше сигнификантно по-ниска в сравнение с DIO, както и стойностите на систоличното, диастоличното и средното артериално налягане (Таблица 2).

Таблица 2. Стойности на телесната маса и артериалното налягане на 10^{та} седмица от експеримента, $X \pm SD$.

	Телесна маса (g)	Систолично артериално налягане (mmHg)	Диастолично артериално налягане (mmHg)	Средно артериално налягане (mmHg)
Група C (n=8)	273±24.49	117.93±12.40	83.77±6.79	94.37±17.37
Група DIO (n=8)	334.29±29.92	142.67±7.40	101.00±13.90	118.49±9.83
P	=0.001	<0.001	<0.01	<0.01

Връзката между затлъстяването и проявата на сърдечно-съдови заболявания е безспорна (Raeven, 2004; Lutsey, 2008). Много изследователи работят за уточняване на патогенетичните механизми на асоциираните със затлъстяването заболявания (Rahumouni, 2005; Xiong, 2013). Настоящото изследване потвърждава, че при диетично-индуцирано затлъстяване повишаването на артериалното налягане е ранна изява на сърдечно-съдова патология. За уточняването на връзките между затлъстяване, хронично субакутно възпаление, инсулинова резистентност и други отклонения са необходими допълнителни проучвания, но вероятно резултатите от тях биха могли да се използват при изготвянето на нови терапевтични стратегии.

Настоящото изследване и част от програмата за уточняването на приноса на черния дроб, мастната тъкан и скелетните мускули към развитието на нискостепенно, хронично възпаление при експериментално предизвикано затлъстяване (Dimitrov, 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прилагането на високо-липидна храна за десет седмици доведе до повишаване на артериалното налягане на плъховете с диетично индуцирано затлъстяване.

БЛАГОДАРНОСТИ

Проучването е финансирано от Медицински Университет - Пловдив, проект НО 5 / 2015.

ЛИТЕРАТУРА:

Dimitrov I, Kamenov V, Argirova M, Bivolarska A and Angelova P. Changed C-reactive protein and serum amyloid-A levels in blood serum, adipose tissue and liver of obesity induced rats. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 2015, 2 (3): 01-11.

Gajda, A, Pellizzon M, Ricci M. and Ulman E. Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rodent Models, 2007, *Animal Lab News*.

Galic S, Oakhill JS, Staienberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2010, 316:129-139.

Grundy S. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008, 28: 629-636.

Lutsey P., Steffen L. and Stevens J. Dietary Intake and the Development of the Metabolic Syndrome The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 2008, 117: 754-761.

Malik S, Wong N, Franklin S, Kamath T, L'Italein G, Pio J and Williams R. Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. *Circulation*, 2004, 110: 1245-1250.

Rahumouni K, Morgan D, Morgan G, Mark A and Haynes W. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes*, 2005, 54: 2012-2018.

Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res*, 2004, 59:207-223.

Xiong XG, Chen W and Zhu G. Adipose afferent reflex: sympathetic activation and obesity hypertension. *Acta Physiologica*, 2013.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ: Пенка Ангелова, e-mail: angelovapepa@abv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ПРОУЧВАНЕ НА ИЗМЕНЕНИЕТО В
НИВАТА НА ГЛЮКОЗА И ХЕМАТОЛОГИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ПРИ ПРИЛАГАНЕТО НА ДВЕ КОМБИНАЦИИ ОТ РАСТИТЕЛНИ
ЕКСТРАКТИ – АНТИСТРЕС I И АНТИСТРЕС II**

**Илин Кандиларов¹, Марияна Кацарова²,
Таня Денева³, Делян Делев¹, Мария Георгиева-Котетарова¹,
Иванка Костадинова¹, Стела Димитрова²,
Людмил Луканов², Ферит Садъков⁴**

- 1. Катедра Фармакология и клинична фармакология,
Медицински факултет, Медицински университет Пловдив**
- 2. Катедра Химия и биохимия, Фармацевтичен факултет,
Медицински университет Пловдив**
- 3. Катедра Клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет,
Медицински университет Пловдив**
- 4. Авицена херб ООД**

**EXPERIMENTAL STUDY OF BLOOD GLUCOSE LEVELS AND
HEMATOLOGICAL INDICATORS VARIATIONS AFTER THE
ADMINISTRATION OF TWO PLANT EXTRACTS COMBINATIONS –
ANTISTRESS I AND ANTISTRESS II**

**Ilin Kandilarov, Mariana Katsarova, Tanya Deneva, Delian Delev,
Maria Georgieva-Kotetarova, Ivanka Kostadinova, Stela Dimitrova,
Ludmil Lukanov, Ferit Sadakov**

- 1. Department of Pharmacology and clinical pharmacology,
Faculty of Medicine, Medical university Plovdiv**
- 2. Department of Chemistry and biochemistry,
Faculty of Pharmacy, Medical university Plovdiv**
- 3. Department of Clinical laboratory, Faculty of Pharmacy,
Medical university Plovdiv**
- 4. Avicena Herb-Ltd**

Abstract

Introduction. The increasing popularity of phytotherapy in the 21th century requires a reassessment of the available information about the well-known medical plants in order to clarify their use, pharmacological effects and toxicity. It is often preferred to administer plant extracts combinations due to their better therapeutic effect and less adverse drug reactions. The aim of the current experimental study is to determine the effects of two combinations of plant extracts Antistress I and Antistress II as well as the individual extracts which they contain on

the hematological indicators and blood glucose levels in rats.

Materials and methods. 64 male Wistar rats are included in this study. They are divided in 8 groups and are treated orally with two combination of dry plant extracts - Antistress I and Antistress II and the five individual dry extracts for 12 weeks. After this period blood and serum are collected from the animals and are examined for hematological indicators and glucose concentration.

Results. Antistress II reduces the total count of red blood cells without altering the hemoglobin concentration and the total count of white blood cells and platelets. Antistress I has no effect on hematological parameters. The blood glucose concentration is reduced in both animal groups treated with the combinations - Antistress I and Antistress II.

Conclusion. Considering the results it may be concluded that both combinations could be used as a supplementary treatment in the therapy of diabetes mellitus type 2. Antistress I doesn't alter the hematological indicators therefore it has improved safety compared to Antistress II.

Keywords: glucose levels, hematological indicators, phytotherapy, dry extracts, herbal combinations.

Въведение

По данни на Световната здравна организация от 70 до 95% от населението в най индустриализираните държави използва традиционни методи за лечение, включително фитотерапия, която към 2008ма година съставлява пазар за над 65 милиарда евро (Robinson & Zhang 2011). Ефикасността на фитотерапевтиците се оценява предклинични и клинични изпитвания. Измерват се параметри като продължителност на живот, намалена болка или дискомфорт, подобрен апетит, промени в нивото на кръвната захар, подобряване на качеството и продължителността на съня и др. (Rasheed et al. 2012). Оценката на токсичността на растителните продукти се извършва с подробни фармакологични проучвания, които включват изследвания за остра токсичност, патологични промени във вътрешните органи, хематологични и клинично-лабораторните показатели (WHO 2005). Често във фитотерапията се предпочитат прилагането на комбинации от два или повече растителни продукта, което в някои случаи може да доведе до потенциране и синергизъм на фармакологичните им ефекти. При комбинациите всяка съставка се прилага в по- малки дози в сравнение с дозите при самостоятелно приложение. Възможно е се наблюдават нови ефекти, които не са описани при самостоятелното приложение на екстрактите (Williamson 2001).

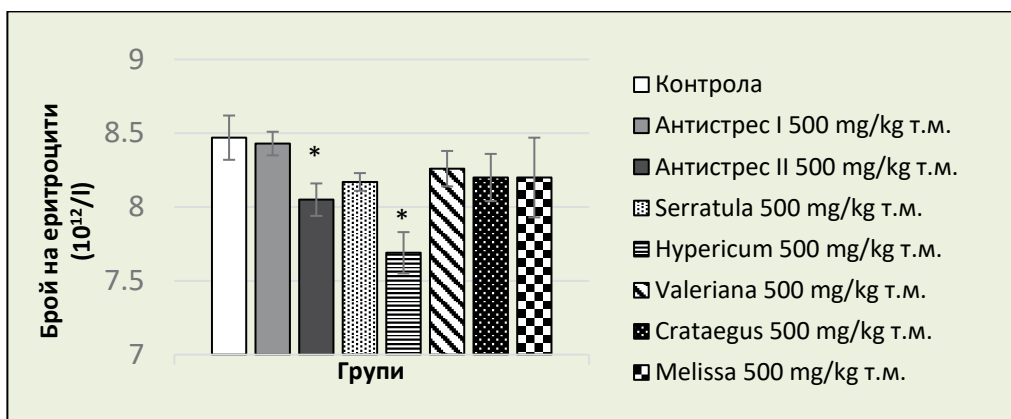
Материал и методи

В настоящето проучване са използвани две комбинации от растителни екстракти – Антистрес I и Антистрес II. Антистрес I съдържа *Valeriana officinalis*, *Melissa officinalis*, *Crataegus monogyna* и *Serratula coronata* в съотношение 4:3:3:1, а Антистрес II – *Valeriana officinalis*, *Hypericum perforatum* и *Serratula coronata* в съотношение 4.5:4.5:1. Екстрактите са предоставени от фирма „АВИЦЕНА ХЕРБЪ“ ООД, а съставът им е определен с утвърдени HPLC методи в катедра Химия и биохимия към Фармацевтичен факулте на МУ-Пловдив. В експерименталното проучване са използвани 64 мъжки плъха порода Wistar, разделени на 8 групи по 8 животни, които са третирани в продължение на 12 седмици, както следва: група 1 – контрола с дестилирана вода; група 2 – Антистрес I 500 mg/kg т.м.; група 3 - Антистрес II 500 mg/kg т.м.; група 4 – *S. coronata* 500 mg/kg т.м.; група 5 - *H. perforatum* 500 mg/kg т.м.; група 6 – *V. officinalis* 500 mg/kg т.м.; група 7 – *C. monogyna* 500 mg/kg т.м.; група 8 – *M. officinalis* 500 mg/kg т.м.. След изтичане на 12 седмичния период, се взима кръв и серум от животните, които се изследват за хематологични показатели (еритроцити, левкоцити, тромбоцити и хемоглобин) и ниво на кръвна глюкоза в катедра Клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет към МУ Пловдив. Статистическата обработка на данните се осъществява със софтуерен продукт IBM SPSS 20.0. За определяне на разпределението се използва тест

на Shapiro-Wilk. За всеки показател се определя средна аритметична стойност (mean) и стандартна грешка на средната аритметична (\pm SEM). Сравняване на резултатите между групите се извършва с Independent Sample T test. За статистически значими се приемат резултати при уровень на значимост $p < 0,05$. Експериментите са одобрени от Комисията по етика към животните на Българската агенция по безопасност на храните с разрешително № 127 от 19. 03. 2012 г. и решение на Етичната комисия при МУ – Пловдив с протокол № 3 от 21.04.2016 г. Проучването е част от интердисциплинарен вътреуниверситетски проект НО - 10/2015.

Резултати и обсъждане

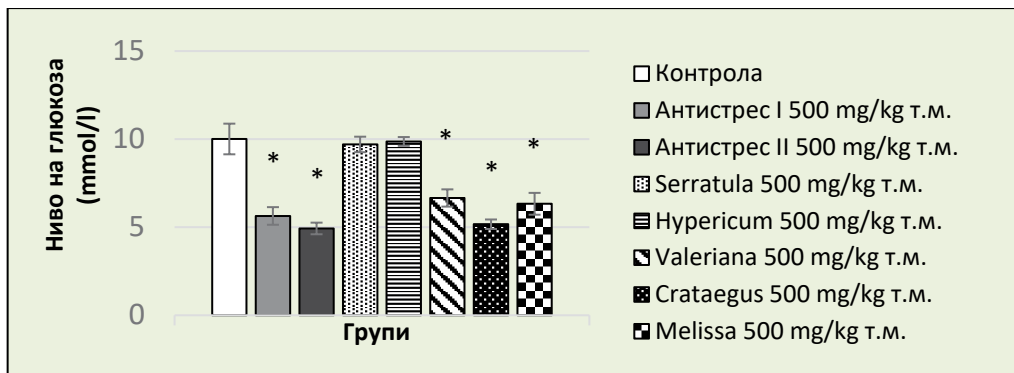
Резултатите от проведеното изследване не показват статистически достоверна промяна ($p > 0,05$) в броя на левкоцитите и тромбоцитите след приложение на изследваните комбинации и самостоятелни екстракти спрямо контролната група. Концентрацията на хемоглобин не се повлиява при приложението на изследваните екстракти и комбинации, с изключение на самостоятелния екстракт от *Hypericum perforatum*, който я понижава спрямо контролата. На фиг.1 е показано изменението на броя на еритроцитите след приложение на изследваните комбинации и самостоятелни екстракти.



Фигура 1

Брой на еритроцитите ($\times 10^{12}/l$) в кръвта на плъхове Wistar след 12 седмично третиране с 2 комбинации и 5 самостоятелни растителни екстракта. Резултатите са представени като средна стойност \pm SEM; $n=8$. * $p < 0,05$ при сравнение с контролата.

Комбинацията Антистрес II понижава статистически значимо броя на еритроцитите спрямо контролната група след 12 седмично приложение. Това вероятно се дължи на екстракта от *Hypericum perforatum*, който влиза в състава ѝ и приложен самостоятелно също статистически значимо ($p < 0,05$) понижава броя на еритроцитите. Той съдържа хиперицин, който притежава антипролиферативни ефекти. Веществото уврежда фибробластите и така намалява продукцията на еритропоетин (Yu et al. 1996). Предизвиква апоптоза като се фиксира в мембраните на ендоплазматичния ретикулум, митохондриите и лизозомите и стимулира отделяне на каспази 3 и 8 и апоптозо-индуциращ фактор. Хиперицинът стимулира продукцията на свободни радикали, намалява нивата на глутатион (Karioti & Bilia 2010)(Roseetti et al. 2004) и предизвиква конформационни промени в молекулата на хемоглобина (Vardapetyan 2006) (Zhao et al. 2008). На фиг.2 е показано понижението в нивата на глюкоза след приложение на изследваните комбинации и самостоятелни екстракти.



Фигура 2

Ниво на глюкоза (mmol/l) в серума на плъхове Wistar след 12 седмично третиране с 2 комбинации и 5 самостоятелни растителни екстракта. Резултатите са представени като средна стойност \pm SEM; n=8. *p < 0,05 при сравнение с контролата.

Нивото на глюкоза в серума на плъхове се понижава статистически достоверно ($p < 0,05$) при групите третирани с двете комбинации спрямо контролата. По отношение на самостоятелните екстракти понижението се наблюдава при *Valeriana officinalis*, *Crataegus monogyna* и *Melissa officinalis*. Действието на описаните екстракти се дължи на съдържащите се в тях полифенолни съединения. Те инхибират α -глюкозидаза и Na^+ зависимите глюкозни транспортери в тънките черва и така намаляват резорбцията на глюкоза (Waltner-Law et al. 2002). Проявяват антиоксидантно действие и намаляват оксидативния стрес, който води до инсулинова резистентност. Подобряват функцията на β -клетките на панкреаса и ги предпазват от свободни радикали (Bahadoran et al. 2013)(Ceriello & Testa 2009).

Извод

И двете комбинации биха били подходящи като допълнение на терапията на захарен диабет тип 2. Антистрес I не променя нито един от хематологичните показатели и се характеризира с по-голяма безопасност в сравнение с Антистрес II

Библиография

- Bahadoran, Z.**, Mirmiran, P. & Azizi, F., 2013. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 12(1), p.43.
- Ceriello, A.** & Testa, R., 2009. Antioxidant anti-inflammatory treatment in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32 Suppl 2.
- Karioti, A.** & Bilia, A.R., 2010. Hypericins as potential leads for new therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(2), pp.562–594.
- Rasheed, A.**, Sravya B, R. & C. R., 2012. A review on standardisation of herbal formulation. *Inter. J. of Phytotherapy*, 2(2), pp.74–88.
- Robinson, M.M.** & Zhang, X., 2011. *The world medicines situation 2011 Traditional medicines: Global situation, issues and challenges 3rd ed.*, Geneva: World Health Organisation.
- Roseetti, G.** et al., 2004. Cytotoxic Activity of *Hypericum perforatum* L. on K562 Erythroleukemic Cells: Differential Effects between Methanolic Extract and Hypericin. *Phytotherapy Research*, 18(1), pp.66–72.
- Vardapetyan, H.R.**, 2006. Study of photodynamic activity of hypericin and synthetic photosensitizers on haemolysis of erythrocytes in vitro. *Proceedings of SPIE*, 6087(2006), pp.608706-608706–8.
- Waltner-Law, M.E.** et al., 2002. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *Journal of Biological Chemistry*, 277(38), pp.34933–34940.
- WHO**, 2005. Operational guidance : Information needed to support clinical trials, World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.
- Williamson, E.M.**, 2001. Synergy and other interactions in phytomedicines. , 8(5), pp.401–409.
- Yu, H.** et al., 1996. Hypericin-induced phototoxicity in cultured fibroblasts and swine erythrocytes. *Photochemistry and photobiology*, 64(1), pp.168–73.
- Zhao, J.** et al., 2008. Photodynamic effect of hypericin on the conformation and catalytic activity of hemoglobin. *International Journal of Molecular Sciences*, 9(2), pp.145–153.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

СМЪРТ В РЕЗУЛТАТ НА АДТИВНОТО СТРАНИЧНО ДЕЙСТВИЕ НА НЕВРОЛЕПТИЦИ В ТЕРАПЕВТИЧНИ ДОЗИ- КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ ОТ СЪДЕБНОМЕДИЦИНСКАТА ПРАКТИКА

Иван Црънчев, Николай Попов, Мая Колева
Медицински университет- гр. Пловдив, Катедра по съдебна медицина
и деонтология,
УМБАЛ „Св. Георги” ЕАД, гр. Пловдив, Отделение по съдебна
медицина,
Отделение за активно лечение на мъже, Държавна психиатрична
болница – Пазарджик, България

A DEATH CASE IN RESULT OF THE ADDITIVE SIDE EFFECT OF NEUROLEPTIC DRUGS IN TERAPEUTIC DOSES- A CASE REPORT FROM FORENSIC MEDICINE PRACTICE

Ivan Tsranchev, Nikolay Popov, Maya Koleva
Medical University Plovdiv, Department of Forensic Medicine and
Deontology,
St. George University Multi-Profile Hospital for Active Treatment,
Department of Forensic Medicine
Department for active treatment of men, State psychiatric hospital,
Pazardzhik, Republic of Bulgaria

Abstract: We are going to present a special case of our practice referring to a man who was suffering from schizophrenia and was found dead by sudden cardiac death after hospital treatment. Based on his psychological and physical condition the patient was hospitalized and has been treated with two neuroleptic medicaments in therapeutic doses until his temporary stabilization. The autopsy results, toxicological analysis, investigation and medical data analysis, give us a wide basis that death has occurred due to additive side effect of combined neuroleptic drug use in therapeutic doses. This side effect of these drugs is reported by many other authors into the literature.

Keywords: sudden cardiac death, additive side effect, neuroleptic drugs, therapeutic doses, forensic practice

Въведение: Лекарствените препарати са химически вещества, които повлияват значително важни биологични процеси в организма. В определени случаи, макар и рядко, от тяхното действие могат да се развият нежелани лекарствени реакции. Всяко лекарство, поотделно или в комбинация, може да предизвика НЛР. Нежеланите реакции могат да се проявят веднага след приложение на лекарството, в хода на една продължителна терапия и дори след прекратяване на лечението. Тези нежелани реакции понякога довеждат до фатален край с настъпване на смърт, което води до съмнение за неправилно лечение и пропуски в лекарската практика. Такива случаи са обекти на съдебната медицина и токсикология.

Клиничен случай: През юни месец на 2015 г., привечер, в близост до пътя в храстите до с. Костиево, обл. Пловдив, е намерен труп на мъж с неустановена самоличност, която при проведените следствено- процесуалните действия бива установена. При проведения оглед трупът е намерен с розова пяна по устата и откаран за съдебно- медицинска аутопсия. При извършената съдебно- медицинска аутопсия на трупа, се установяват лекостепенна хипертрофия на сърцето (440 гр.), мозъчен оток и белези на бързо настъпила смърт изразяващи се в точковидни кръвоизливи по белите дробове и сърцето, както и тъмна, течна кръв. Наблюдаван е още оток на белите дробове, под формата на розова пяна, препълнен пикочен мехур и единични повърхностни охлузвания по тялото, които нямат връзка с причината за смъртта.

Освен аутопсията на трупа, са извършени химическо и хистологично изследване на тъкани и органи от трупа. От изготвените микроскопски стъклъца, в препаратите с миокардна тъкан, не се установяват позитивни находки и морфологични изменения, които да говорят за наличие на исхемична болест на сърцето или друга сърдечна патология, имаща морфологичен субстрат. Извършеното изследване на кръвта, взета от трупа показва негативен резултат за наличие на алкохол.



Фигура 1



Фигура 2

Фиг. 1 и Фиг. 2 Вид на трупа на местонамирането му.

В процеса на издирвателните мероприятия се установява, че се касае за мъж на около 38 г. с дългогодишно протичаща параноидна шизофрения, който е постъпил по спешност в местно психиатрично лечебно заведение по повод на остър психотичен епизод, след прекратяване на амбулаторното му лечение. Предоставена е медицинската документация във връзка с пролежаването му, като при приемането е било назначено лечение с конвенционален рещец антипсихотик (Халоперидол 15мг/дн и.м.), заглушаващ типичен антипсихотик (Хлорпромазин 100 мг/дн и.м.), бензодиазепин (Диазепам 10 мг/ дн) и антихолинергичен коректор (Бипериден 6мг/дн). Видно от документацията за срок от около 10 дни остро психотично състояние е овладяно, пациентът се е представил с по-подредено поведение, по-

спокоен, което е дало основание да се премине на перорален прием на антипсихотик (Халоперидол 18 мг/дн), на фона на антихолинергични коригиращи медикаменти (Бипериден 6мг/дн и антиалерзин 100 мг/дн). В хода на лечението на 10-тия ден, е назначен и конвенционален депо препарат (Флуфеназин деканоат 25мг и.м.).

Вероятно поради персистиращите параноидни налудности и липсата на критичност, на 15-я ден от престоя си пациентът напуска самоволно болницата, като след около 8 часа тялото му е открито в банката встрани на пътя по посока с. Костиево (на разстояние от около 7-10 км от болницата). По трупа не са открити белези от насилие или пътнo- транспортен травматизъм.

Изготвената СМЕ сочи като причина за смъртта- остра сърдечно-съдова и дихателна недостатъчност. СХЕ дава положителен резултат за наличието в кръвта, урината и органните части от трупа на бензодиазепино производно, с най-голямо отнасяне към препарата - Диазепам (при чувствителност на теста 195нг/мл). По време на пролекуването освен описаните медикаменти по-горе е била назначена и терапия с Антиалерзин дражета от 25 мг с режим 1-1-2. В документацията е приложено и ЕКГ- изследване, където е видно, че QRS комплексът на болния е разширен 4-кратно спрямо референтната дължина на нормален QRS комплекс при съответната скорост на печатане.

Обсъждане: Предвид гореописаното, за лечението на починалия са използвани антипсихотични средства, коректори и бензодиазепини в терапевтични схеми, отговарящи на медицинския стандарт "Психиатрия" и правилата на добрата медицинска практика [1]. В психиатричната практика, с цел занижаване риска от екстрапирамидна симптоматика, комбинациите между невролептик и антихолинергичен препарат са чести. Често използвани за седация са бензодиазепини с дълго действие, като диазепам, а по-рядко използвани са антихистаминовите препарати като Антиалерзин, като комбинацията им с невролептици може да увеличи наличните хистаминергични ефекти (седация, замаяност, сънливост, обърканост, забавяне на реакциите) на конвенционалните антипсихотици. Предвид липсата на клинични и параклинични доказателства за соматична патология както при приемането, така и по време на престоя в лечебното заведение, и редовния прием на храна в болничното заведение, не може да се приеме, че в дните преди настъпване на смъртта, пострадалият е бил в състояние на "обща слабост на организма". След самоволното напускане на психиатричното лечебно заведение болният е изминал разстояние не по - голямо от 10 км и това не би причинило на среднo-статистически физически здрав мъж такова физическо натоварване, което да увреди значително общото му състояние. В допълнение приемът на средни дози от описаните психофармакологични медикаменти и евентуално общо увредено състояние би протичало субхронично, в продължение на дни и следва да е било отбелязано от персонала на лечебното заведение. Смъртта е настъпила внезапно, в рамките на минути и не е била предизвестена от значим соматичен симптом.

Основен страничен ефект на конвенционалните невролептици е удължаване на QTc интервала на ЕКГ [2,3,4,5,6,7,8,9]. Този ефект може се наблюдава дори и при прием в терапевтични дози [8]. Причиненото от приема на конвенционален невролептик увеличаване на QTc интервала е бессимптомно, обикновено пациентите нямат оплаквания и не може да бъде отбелязано без провеждането на ЕКГ, което е препоръчително [9]. Редно е да се отбележи, че комбинацията от два конвенционални невролептика (Халоперидол и флуфеназин) биха увеличили рисковете от подобен страничен ефект. Удължаването на QT интервала на ЕКГ до критично ниво би довело до изявена клинично аритмия и съответно сърдечен арест, причинявайки синдром на "внезапна сърдечна смърт" [2,5,6,7,8,9,11]. Под "внезапна сърдечна смърт" се разбира сърдечна смърт - внезапна загуба на съзнание (при отсъствие на явна несърдечна причина за смърт), която се развива в рамките на 1 час след началото на симптомите при пациенти без установено сърдечно заболяване, при което смъртта е неочаквана. Внезапна сърдечна смърт е неразривно свързана с понятието

сърдечен арест, представляващ спиране на механичната дейност на сърцето, потвърдено от липсата на доловим пулс, липсата на съзание и дишане или евентуално агонални дишателни движения [12].

От направената аутопсия на трупа са налице белези на бързо настъпила смърт - точковидни кръвоизливи по белите дробове и сърцето, както и тъмна, течна кръв. В полза на сърдечна генеза на смъртта говори и кардиогенния оток на белите дробове. Конвенционалните антипсихотици занижават значително гърчовия праг и нерядко причиняват генерализирани клонично-тонични пристъпи при предразположени индивиди [10]. Приемът на бензодиазепини "предпазва" от проявата на гърчова симптоматика, а предхождащия прием на антипсихотик за дълго време преди хоспитализацията и липсата на подобна симптоматика, прави ГТКП причина за смъртта малко вероятна.

Заклучение: Представен е интересен случай от съдебномедицинската практика, представляващ нерядка странична проява на психоактивни медикаменти, които макар и в терапевтични дози, в комбинация, довеждат до настъпване на смърт от остра сърдечно-съдова недостатъчност. Случаят е интересен от съдебномедицинска, психиатрична и токсикологична гледна точка.

Литература:

1. Наредба № 24 от 7 юли 2004 г. за утвърждаване на медицински стандарт "Психиатрия". Държавен вестник, брой 37.
2. Pacher P., Kecskemeti V. Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns? *Curr Pharm Des.* 2004; 10(20): 2463–2475.
3. Leung JY, Barr AM, Procyshyn RM, Honer WG, Pang CC. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther.* 2012 Aug;135(2):113-22. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.04.003. Epub 2012 Apr 27.
4. Scigliano G, Ronchetti G. Antipsychotic-Induced Metabolic and Cardiovascular Side Effects in Schizophrenia: A Novel Mechanistic Hypothesis. *CNS Drugs.* 2013 Apr; 27(4): 249–257.
5. Buckley N., Sanders P. Cardiovascular Adverse Effects of Antipsychotic Drugs. *Drug Safety*, September 2000, Volume 23, Issue 3, pp 215–228.
6. Chang SC, Lu ML. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with treatment with antipsychotic drugs. *Journal of Experimental and Clinical Medicine(Taiwan).* 2012 Apr;4(2):103-107.
7. Khasawneh F., Shankar G. Minimizing Cardiovascular Adverse Effects of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Schizophrenia. *Cardiology Research and Practice*, Volume 2014 (2014), Article ID 273060, 8 pages.
8. Polcwiartek C., Kragholm K., Schjerning O., Graff C. Nielsen C. Cardiovascular safety of antipsychotics: a clinical overview. *Journal Expert Opinion on Drug Safety*, Volume 15, 2016 - Issue 5.
9. Sicouri S., Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2008 Mar; 7(2): 181–194. doi: 10.1517/14740338.7.2.181.
10. Lertxundi U., Hernandez R., Medrano J., Domingo- Echaburu S., García M., Aguirre C. Antipsychotics and seizures: Higher risk with atypicals? *Journal Seizure*, Volume 22, Issue 2, March 2013, Pages 141-143.
11. Anderson M. QT interval prolongation and arrhythmia: an unbreakable connection? *Journal of Internal Medicine*, Volume 259, Issue 1, January 2006, Pages 81–90.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ РИСКОВИ ФАКТОРИ НА
ПРОФЕСИОНАЛНАТА И СОЦИАЛНАТА СРЕДА ПРИ ОПЛ В
БЪЛГАРИЯ**

Христо Димитров¹, Емил Мушанов²
1,2МУ Пловдив, МФ, Катедра „Урология и обща медицина“
2 СУ „Св. Климент Охридски“

**CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN THE PROFESSIONAL
AND SOCIAL ENVIRONMENT OF GENERAL PRACTITIONERS IN
BULGARIA**

Hristo Dimitrov¹, Emil Mushanov²
**1,2MU Plovdiv, Medical Faculty, Department of Urology and Family
Medicine,**
2Sofia University, Medical Faculty

Abstract: Risk factors pertaining to Cardiovascular Diseases (CVDs) are non-modifiable (mostly biological), such as sex, age, genetic determinants (dyslipidaemias), as well as modifiable (mostly social and individual), such as smoking, alcohol consumption, dietary habits, physical activity and professional stressogenic factors. General Practitioners (GPs) as a professional group are subject to a specific constellation of cardiovascular risk factors.

Purpose of the study: To determine the prevalence of risk factors pertaining to CVDs.

Methods used: A randomized anonymous survey performed on 50 GPs from across the country.

Results: According to the Body Mass Index (BMI), 54% of participants are overweight and 20% suffer from obesity, men being prevalent. 38% are habitual smokers, but amongst men the percentage is 56%. Over 50% use alcohol on an infrequent basis. Over 50% exhibit below-average physical activity and 30% exhibit good physical activity. 64% eat generally healthily, 22% - generally unhealthily, and 10% - completely unhealthily. Over 2/3 of participants are subject to varying extents of professional stressogenic factors.

Conclusions: GPs in Bulgaria are subject to various Risk Factors, which warrants the development of strategies to limit the impact and eliminating the ill effects of the various Risk Factors, paying special attention to the Risk Factors endemic to this specific professional group.

Key words: general practitioner, cardiovascular risk factors, primary care

Рисковите фактори (РФ) за възникване на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) са немодифицируеми (основно биологични) – пол, възраст, генетични детерминанти (дислипидемии), и модифицируеми (предимно социални и индивидуални) – тютюнопушене, злоупотреба с алкохол, хранене, двигателен режим, Артериална хипертония, Захарен диабет, професионални стресогенни фактори. Общопрактикуващите лекари (ОПЛ) като професионална група са подложени на действието на специфична констелация от сърдечно-съдови рискови фактори значителна част от които модифицируеми, но в същото време не подлежащи на повлияване от самите лекари

(фактори на професионалната среда, основно с характер на стресори)(3, 4).

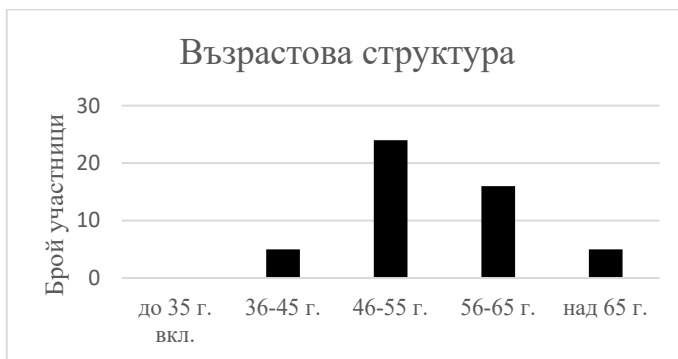
Цел на проучването:

Да установи разпространението на сърдечно-съдовите рискови фактори сред ОПЛ в България.

Методика: Анонимна анкета на случаен извадков принцип с 50 анкетирани ОПЛ от цялата страна. Анкетната карта включва въпроси за индекс на телесна маса, тютюнопушене, употреба на алкохол, хранителен и двигателен режим

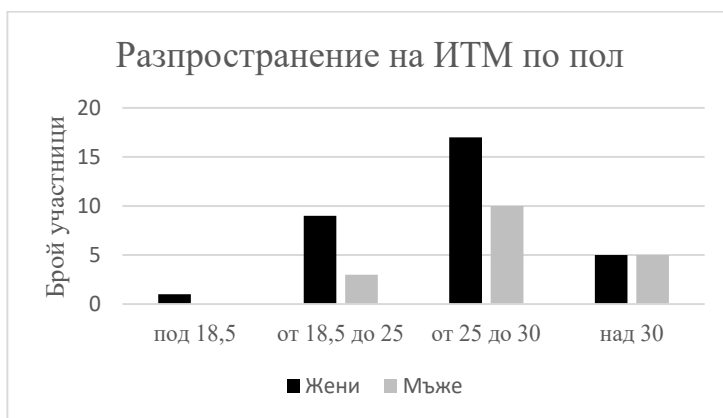
Резултати:

От включените 50 ОПЛ 32 участници са жени (64%) и 18 са мъже (36%), като 40 от тях са на възраст 46-65 г. Прави впечатление отсъствието на млади (до 35 г.) лекари. (Фиг.1)



Фиг. 1. Възрастова структура на ОПЛ.

Според данните за индекса на телесната маса (ИТМ) 54% от участниците са с наднормено тегло, а 20% със затлъстяване, преобладават жените. Във възрастовоторазпределение прави впечатление, че групата с наднормено тегло (ИТМ 25-30) е сравнително постоянна - между 50% и 60%, но групата със затлъстяване (ИТМ над 30) нараства с възрастта за сметка на групата с нормално тегло.(Фиг. 2)



Фиг. 2. Разпространение на ИТМ по пол.

Данните за тютюнопушенето показват, че 38% са пушачи, като при мъжете разпространението е 56%.(Фиг. 3)



Фиг.3

Не употребяващите алкохол участници са 12%, всички жени. 62,5% от жените употребяват алкохол понякога, 50% от мъжете ежедневно.

Около 50% са с физическа активност под средната, около 30% са с добра физическа активност, без значими разлики по пол. Умерено здравословно се хранят 64%, умерено нездравословно – 22%, а напълно нездравословно – 10%.

5 участници (10%) са ползвали повече от 5 дни отпуск по болест. В същото време 16 участници (32%) съобщават, че са боледували продължително през последната година. 41 респонденти (82%) са работили в състояние на заболяване, за което обичайно издават болничен лист на пациентите си, като 15 от тях повече от пет пъти.

Осигуряването на заместник при отсъствие с цел почивка е проблем за 12 от участвалите в анкетата (24%). Между 5 и 14 дни остъпват 19 ОПЛ, а 15 и повече дни – 16 ОПЛ. Самооценката на индивидуалното здраве показва, че при 19 участници (38%) няма промяна през последната година, 24 души (48%) го определят като влошено, и 1 участник смята, че е подобро. Във възрастовата група 46-55 години преобладава самооценка «по-скоро здрав», докато при групата 56-65 г. самооценката е «по-скоро болен».

Изводи: ОПЛ в България са подложени на действието на разнообразни РФ са сред и това налага разработване на стратегии за редуциране на силата и елиминиране на ефектите на отделните РФ, със специално внимание към характерните за тази специфична професионална група рискови фактори.

References

1. Reiner Z, Catapano Al., Guidelines for the management of dyslipidaemias'2011, European Heart Journal (2011) 32:1769-1818.
2. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
3. Kirov L., Epidemiologia I sadarjanie na sindroma na izpepeljavane pri OPL v Bulgaria, 2011, MU Plovdiv.
4. Ivanov G., Dimitrova D., Vavedenie v obshtata medicina I obshtata medicinska praktika, 2012, ISBN 978-954-92577-6-2

Д-р Христо Димитров е завършил медицина в МУ Плевен през 1993г. и е придобил специалност Обща медицина в МУ Пловдив през 2006 г. Редовен докторант по Обща медицина към МУ Пловдив. E-mail: dokhristodimitrov@gmail.com

Д-р Емил Мушанов е завършил медицина в УМФ “Карол Давила” Букурещ през 2009 г и е придобил специалност Обща медицина в МФ на Тракийски университет - Стара Загора през 2015г. Редовен докторант по Обща медицина към МУ Пловдив. E-mail: dr_mushanov@abv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ОПЛ В БЪЛГАРИЯ

Христо Димитров¹, Емил Мушанов²

1,2МУ Пловдив, МФ, Катедра „Урология и обща медицина“

2 СУ „Св. Климент Охридски“

INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES AMONG GENERAL PRACTITIONERS IN BULGARIA

Hristo Dimitrov¹, Emil Mushanov²

1,2MU Plovdiv, Medical Faculty,

Department of Urology and Family Medicine

2Sofia University, Medical Faculty

Abstract: Cardiovascular diseases (CVDs) are the most common chronic non-communicable diseases in developed countries and a leading cause of death. General Practitioners (GPs) as a professional group are subject to a specific constellation of cardiovascular risk factors.

Purpose of the study: To determine the incidence of CVDs among GPs in Bulgaria.

Methods used: A randomized anonymous survey performed on 50 GPs from across the country, including 32 women (64%) and 18 men (36%), with 40 in total aged 46-65.

Results: 29 participants (58%) suffer from CVDs, of whom 16 women (55%) and 13 men (45%). The incidence is most prominent in the age groups 46-55 (41%) and 56-65 (34%).

Conclusions: CVDs are widely spread amongst GPs in Bulgaria, which warrants the development of prevention and treatment strategies adapted for this particular professional group.

Key words: general practitioner, cardiovascular disease, incidence, cardiovascular risk factors

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са най-разпространените хронични незаразни заболявания в развитите страни. Дължат се на атеросклероза на артериалната стена и на тромбоза и са първостепенна причина за преждевременна смъртност в Европа, а така също са и нарастващи по честотата си заболявания в развиващите се страни. Основните клинични нозологични единици са: исхемична болест на сърцето (ИБС), исхемичен инсулт и периферна съдова болест (Reiner, 2011; Allender, 2008). За възникването на ССЗ са отговорни множество рискови фактори – модифицируеми, предимно социални и индивидуални (тютюнопушене, липса на двигателна активност, начин на хранене, злоупотреба с алкохол, професионални стресори, Артериална хипертония, Захарен диабет) и немодифицируеми, предимно биологични (пол, възраст, генетични детерминанти - дислипидемии).

Общопрактикуващите лекари (ОПЛ) като професионална група са подложени на действието на специфична констелация от сърдечно-съдови рискови фактори, значителна част от които модифицируеми, но в същото време не подлежащи на повлияване от самите лекари (фактори на професионалната среда, основно с характер на стресори) (Kirov, 2011; Ivanov, Dimitrova, 2012).

Цел на проучването:

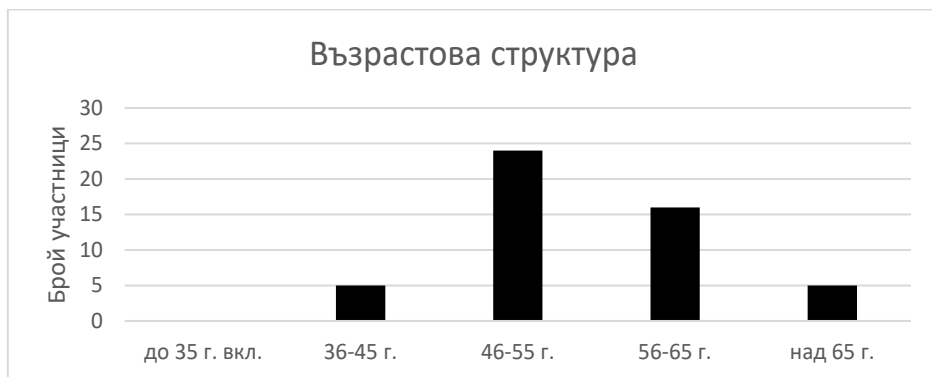
Да установи разпространението на ССЗ (болестност) сред ОПЛ в България.

Методика:

Анонимна анкета на случаен извадков принцип с 50 анкетирани ОПЛ от цялата страна. Анкетната карта включва въпроси за вида заболяване (код по МКБ-10), давност, самооценка на контрола на заболяването.

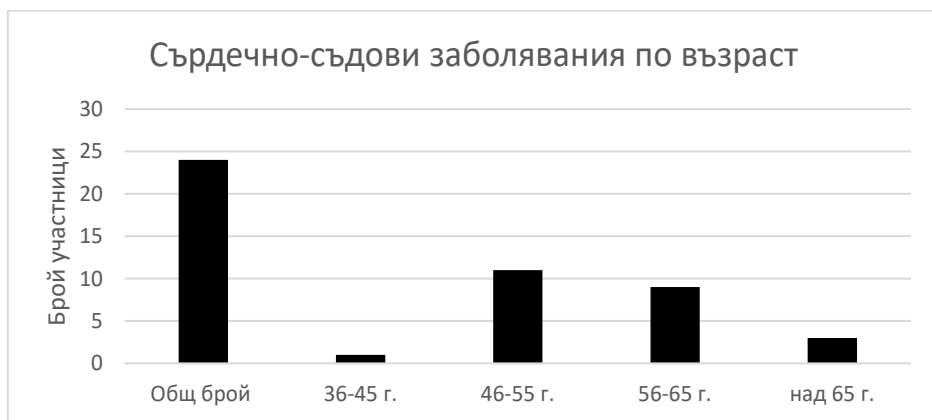
Резултати:

От включените 50 ОПЛ 32 участника са жени (64%) и 18 са мъже (36%), като 40 от тях са на възраст 46-65 г. Прави впечатление отсъствието на млади (до 35 г.) лекари. (Фиг.1)



Фиг. 1. Възрастова структура на ОПЛ.

От всички 50 анкетирани 30 участници (60%) съобщават за от хронично заболяване, от тях 24 (48%) сърдечно-съдово. Структурата на разпространение на ССЗ по пол представя преобладаване при мъжете – 66,7% от участниците, срещу 37,5% при жените. Болестността е изявена във възрастовите интервали 46-55 г. (46%) и 56-65г. (37.5%). (Фиг. 2)



Фиг. 2 Разпространение на ССЗ по възраст.

С една диагноза от рубриката ССЗ са 18 участници, с две диагнози – трима, с три диагнози – двама, и с четири диагнози – един участник.

Захарен диабет е установен при шест от анкетираните лица, т.е. 12%, с преобладаване при жените. При пет от тях има съпътстващо ССЗ, в четири случая с повече от една диагноза от рубриката ССЗ.

Изводи:

Професионалната група на ОПЛ в България е подложена на комбинираното въздействие както на широко разпространените в обществото рискови фактори, така и на въздействието на такива, специфични за професионалната среда. Средната възраст на ОПЛ в България, достигаща в момента 59 години, е самостоятелен немодифицируем рисков фактор. Тенденцията болестността сред ОПЛ да нараства в следващите години налага разработване на стратегии за профилактика и лечение, адаптирани към тази специфична професионална група.

References

1. Reiner Z, Catapano AL., Guidelines for the management of dyslipidaemias'2011, European Heart Journal (2011) 32:1769-1818.
2. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
3. Kirov L., Epidemiologia I sadarjanie na sindroma na izpepeljavane pri OPL v Bulgaria, 2011, MU Plovdiv.
4. Ivanov G., Dimitrova D., Vavedenie v obshtata medicina I obshtata medicinska praktika, 2012, ISBN 978-954-92577-6-2

Д-р Христо Димитров е завършил медицина в МУ Плевен през 1993г.и придобил специалност Обща медицина в МУ Пловдив през 2006 г. Редовен докторант по Обща медицина към МУ Пловдив. E-mail: dokhristodimitrov@gmail.com

Д-р Емил Мушанов е завършил медицина в УМФ “Карол Давила” Букурещ през 2009 г и придобил специалност Обща медицина в МФ на Тракийски университет - Стара Загора през 2015г. Редовен докторант по Обща медицина към МУ Пловдив. E-mail: dr_mushanov@abv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ДОКЛАДВАНЕ НА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ОТ ПАЦИЕНТИТЕ В ПЛОВДИВСКИЯ РЕГИОН

**Емил Христов¹, Сава Огнянов¹, Цветомир Делийски¹,
Калина Андреевска², Христо Бургазлиев³, Златка Димитрова¹**

**1СУ „Св.Кл. Охридски”, Факултет по химия и фармация
2МУ-Пловдив, Фармацевтичен Факултет**

3 Университет „Проф. д-р Асен Златаров”- Бургас, Медицински колеж

ADVERSE DRUG REACTION REPORTING BY PATIENTS IN REGION OF PLOVDIV

**Emil Hristov¹, Sava Ognianov¹, Tzvetomir Deliiski¹, Kalina Andreevska²,
Xristo Burgazliev³, Zlatka Dimitrova¹**

1Sofia University "St. Kl. Ohridski ", Faculty of Chemistry and Pharmacy

2Medical University of Plovdiv, Faculty of Pharmacy

3University "Prof. Asen Zlatarov", College of Pharmacy

Abstract

Introduction: This review discusses the involvement of patients in the reporting of adverse drug reactions (ADRs). Patients benefit from drugs but also experience their adverse effects. Since concerns about the safety of drugs are also patients' concerns, the patient could also play a part in decreasing the risks of drug therapy. The acceptance of patient reporting of adverse drug reactions (ADRs) to spontaneous reporting systems and their contribution to pharmacovigilance is still a subject of discussion. Although in several countries patients have the possibility of reporting ADRs, few publications exist about the contribution that patients' reports have in daily. **Aim:** The aim of the study is to assess the adverse drug reaction reporting by patients in Bulgaria. **Methodology:** Documentary and statistical analysis of the completed questionnaires has been used. The study was conducted in Plovdiv region. **Results:** Under the latest amendments to the Law on Drugs in Human Medicine, patients may report adverse drug reactions at any time to healthcare professionals or the National Drug Agency(NDA). Simultaneously with the previously recommended method of reporting by a medical specialist (physician, pharmacist, midwife, nurse), there is an opportunity to make a direct alert for a suspected ADR to NDA. However, we have found that a larger percentage of patients would report the ADR mainly to physicians and other healthcare professionals and are not aware of the existence of the yellow card. **Conclusion:** The results of the survey reveal the need for closer links with patient organizations. When conducting

direct contact with the patients themselves in the pharmacies, it is advisable to train them about ADRs and their reporting. Patient education and awareness can also involve media.

Key words: Adverse drug reactions, report, patients

Introduction

Monitoring adverse drug reactions (ADRs) through pharmacovigilance are vital to patient safety. Spontaneous ADR reporting is one method of pharmacovigilance.

Adverse drug reactions (ADRs) are a worldwide problem that affects all drugs and their users. They cause significant disability and mortality, and are expected to be associated with an economic drain on the healthcare system (Bates et al. 1995; Oshikoya and Awobusuyi 2009). ADRs are monitored in many countries and by the World Health Organization (WHO) since the 1960s using spontaneous reporting systems, also called ‘early warning’ systems (Stricker 2004). Pharmacovigilance is the science and activities relating to monitoring, detection, assessment, understanding, and prevention of ADRs (Aagaard et al. 2009). Monitoring product safety has been traditionally done by passive surveillance (voluntary reports) or the collection of spontaneously reported adverse events from healthcare providers and consumers following the administration of a medicinal product. (Sharrar and Dieck 2013), (Dweik et al. 2016.)

In the beginning of ADR monitoring, only doctors and dentists were allowed to submit ADR reports to these databases (Aagaard et al. 2009). But, because the health agencies started focusing more on patients’ safety, in 1995 all drug manufacturers, world widely, were mandated to report ADRs (WHO 2002). Later, other healthcare professionals (HCPs), pharmacists, and patients were allowed to report ADRs in hope that this would increase the volume and quality of ADR reports (Aagaard et al. 2009).

Spontaneous direct patient reporting may prove to be essential for continuous improvement and successful pharmacovigilance. However, the literature is deficient regarding the role of direct patient reporting, and its effects, on pharmacovigilance activities (Herxheimer et al. 2010). Much controversy remains among experts concerning the utility and efficacy of incorporating patient ADR reports into pharmacovigilance guidelines and protocols (Mitchell et al. 1988; Hazell et al. 2013a, b). Some researchers believe that patient ADR reporting is detrimental to pharmacovigilance activities while others fully support it and agreed that direct patient reporting is necessary to add that extra layer for good pharmacovigilance since patients as users of medications have first-hand knowledge of their experiences with ADRs (Aagaard et al. 2009; van Grootheest and de, Graaf L, de, 2003; Blenkinsopp et al. 2007). (Dweik et al. 2016).

In Denmark from June 2003 a new law allowed patients or relatives to report ADRs. Denmark was the first EU Member State to introduce direct patient reporting. ADRs can be reported to the Danish Medicines Agency [DMA] by telephone, post or through their website. Patients’ reports are handled together with reports from professionals, by the same staff; patients’ stories take longer to analyse. The DMA tries to get medical confirmation of patients’ reports; the website asks for permission to contact the reporter when necessary. The DMA receives several hundred reports a year from patients. (Herxheimer, et al. 2010)

In Netherlands patients began to report possible ADRs to Lareb in April 2003. Lareb is unusual in that it is a foundation [‘Stichting’] separate from the Dutch national drug regulatory authority [College voor Beoordeling van Geneesmiddelen, MEB]; it collects and analyses all reports of suspected ADRs for the MEB, and regularly forwards them to the MEB. Within two weeks the MEB copies the reports to the marketing authorisation holders. Lareb does not routinely publish the results of its analyses. Since April 2004 Lareb accepts reports from patients/consumers and from health professionals as having equal value, but reports from patients are marked in its database as ‘not medically confirmed’. When necessary, Lareb asks a patient or consumer for permission to contact the person’s doctor. Unlike health professionals, patients can submit reports only electronically via the Lareb website; reports on paper or by telephone are not accepted. This

ensures that all reports include the details required for an adequate analysis. The website has separate sections for patients and health professionals. The aim of this work is to review the current patient Adverse Drug Reaction (ADR) reporting system in Bulgaria.

Methodology

A combined methodology is applied including documentary analysis for reviewing the normative basis for patient ADR report, sociological and mathematic-statistic methods. The study is accomplished with 50 patients from town Plovdiv, the second big town in Bulgaria for the period July 2017 - September 2017. The patients filled in questionnaires including 7 questions.

Results and discussion

According to the latest amendments of the Law on Medicinal Products for Human Medicine patients in Bulgaria may report adverse drug reactions at any time to medical professionals or the National Drug Agency (NDA). According to the requirements of the new European legislation, the NDA provides a form for online filling (yellow card) and free Internet messages for suspected ADRs. In our study participate 50 patients as 68 are women and 32 men. The mean age is 56.

At the first question: "Do you know what channels exist in our country for patients to report suspected adverse drug reactions?", all patients responded unanimously that they only knew the first 3 channels – doctors, via pharmacists and through dental practitioners. They do not think they can report through other medical specialists (nurses, midwives, medical technicians and assistant pharmacists), through patient organizations and through the NDA web site

At Question 2: "Is there a standard form for reporting ADRs?", all patients responded that they did not and did not know. Bulgaria is a member of the international center in UPSALA-Sweden for the reporting of ADRs from 1973. Since becoming a regular EU member in 2007, NDA has forwarded the information about ADR to EMA. Bulgarian citizens are not informed by their pharmacists about these two possibilities nor about the importance and necessity of collecting ADR information in order to determine the absolute and relative risks. From the absolute risk are interested in the prescribing physicians, and from the relative - the health authorities. In cases where ADRs are common, but mild or infrequent but life-threatening, Ministry of Health (MH) may need to decide and limit the prescription of these drugs by doctors, or introduce a restricted regimen for their use (only under hospital conditions under the supervision of the physician /

At Question 3: "Do you know how to get and fill out the yellow card?", patients responded logically negatively.

At question 4: "Have you been informed whether and how patient organizations are involved in the process of implementing EU rules according the safety of medicines?", they have responded with no. This response indirectly indicates that patients' organizations who are interested in the good therapeutic outcomes of treating patients with the disease also have underestimated the problem of informing their members about the risks of ADR and drug-related illness that leads to increased drug costs.

At Question 5: "How many times have you shared with your doctor or pharmacist information about ADRs, or have you reported these ADRs to the NDA or you have informed the manufacturers during the last 5 years?", 17 patients responded that they did while 31 never have reported ADRs. This response clearly shows that patients experience ADRs, and a third of them have shared with healthcare professionals the presence of a similar problem.

At Question 6: "What do you think are the main factors that prevent you from actively participation in a program for drug safety?", 42 of the patients responded that they do not know how and to whom should report the suspected ADRs while according 4 of them, the reason is lack of sufficient information on the problem. The majority of respondents with the answer to this question once again support our thesis that they are unaware of whom and how they should report

the suspected ADRs. All this requires the active inclusion of pharmacists in pharmacy care practice, as ADRs are one of the eight drug-related problems for whose solution pharmacists are responsible. The negative answer of this question can also be referred to the Union of Pharmacists in Bulgaria who, although has adopted rules for the introduction of pharmaceutical care in Bulgaria, approved by the Minister of Health, pharmacists in most pharmacies because of different reasons (lack of knowledge, lack of necessary staff, etc.) have not implemented this new pharmacy practice.

Conclusion

In fact, the patient is the source of information about the true benefit and the relative harm of the medication. The physician delivers the patient's original message together with the objective measures taken. There is a widespread view that direct patient involvement in communicating drug-related problems will increase the effectiveness of pharmacovigilance systems and compensate for inadequate activity of medical professionals. The results of the survey reveal the need for closer links with patient organizations. When conducting direct contact with the patients themselves in the pharmacies, it is advisable to train them about ADRs and their reporting. Patient education and awareness can also involve media.

References

- Aagaard L, Hansen EH. Consumers' reports of suspected adverse drug reactions volunteered to a consumer magazine. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69 (3):317–318. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03584.x. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Aagaard L, Nielsen LH, Hansen EH. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf*. 2009;32 (11):1067–1074
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274 (1):29–34. doi: 10.1001/jama.1995.03530010043033. [PubMed] [Cross Ref]
- Dweik Rania AI, Sanni Yaya, Dawn Stacey, and Dafna Kohen Spontaneous adverse drug reaction reporting by patients in Canada: a multi-method study—study protocol, Springerplus. 2016; 5: 213.,PMCID: PMC4771660, Published online 2016 Feb 29. doi: 10.1186/s40064-016-1838-9
- Hazell L, Cornelius V, Hannaford P, Shakir S, Avery A. How do patients contribute to signal detection? *Drug Saf*. 2013;36(3):199–206. doi: 10.1007/s40264-013-0021-2. [PubMed] [Cross Ref]
- Herxheimer A, Crombag R, Alves TL. Direct patient reporting of adverse drug reactions: a 12-country survey. Briefing Paper. Europe: Health Action International; 2010
- Popova M, Hristov E, Drug safetyq **JCM**. 01-2008, p. 7-17
- Sharrar RG, Dieck GS. Monitoring product safety in the postmarketing environment. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2013;4(5):211–21doi: 10.1177/2042098613490780. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Stricker Psaty. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ Br Med J*. 2004;329(7456):44. doi: 10.1136/bmj.329.7456.44. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ПРОМЕНИ В СПЕРМАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ СУБ/
ИНФЕРТИЛНИ МЪЖЕ СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ С ХРАНИТЕЛНА
ДОБАВКА PAPA®**

**Стоил Томов^{1*}, Радослава Стоянова², Иван Дечев¹, Пепа Атанасова¹,
Здравко Минев³, Весела Янчева², Стела Стоянова²**

**1Медицински Университет, Пловдивр 2Пловдивски Университет
3Университетска специализирана болница по акушерство и
гинекология "Селена", Пловдив, България**

**CHANGES IN SPERM PARAMETERS IN SUB/INFERTILE MEN
AFTER TREATMENT WITH PAPA DIETARY SUPPLEMENT**

**Stoil Tomov^{1*}, Radoslava Stoyanova², Ivan Dechev¹, Pepa Atanassova¹,
Zdravko Minev³, Vesela Yancheva², Stela Stoyanova²**

**1Medical University, Plovdiv, 2 University of Plovdiv
3University Specialized Hospital of Obstetrics and Gynecology "Selena"
Plovdiv, Bulgaria,**

Abstract. Approximately one out of every eight couples, who plan conception, are confronted with issues of infertility. Reproductive problems may be in one partner or both. Male and female infertility have the same influence of unsuccessful rate of conception. In this prior study, a group of men with reproductive problems and proved sub/infertility have taken, for a period of three months, nutrition supplement PAPA® to improve sperm quality and reproductive efficiency. The results were obtained by computer assisted software for sperm analyses. The sperm parameters that were observed were: sperm concentration, progressive motility of spermatozoa, quantity of normokinetic spermatozoa in whole volume of ejaculate and Kruger strict criteria for morphology. Positive correlation after treatment was observed in all of the studied sperm parameters, as follow to be concluded that the chosen nutrition supplement has a good overall influence on male sub/infertility.

Key words: male infertility, sperm parameters, positive correlation, PAPA, influence

Въведение: Мъжкят суб/инфертилитет е глобален проблем с все по-нарастваща значимост в последните години. Установено е, че мъжкят суб/инфертилитет се явява между 40-50% като причина при двойки с репродуктивни проблеми и подложени на лечение за безплодие (Oehninger, 2000; Brugh and Lipshultz, 2004). При лечение на мъжки суб/инфертилитет прилагането на хранителни добавки е най-малко инвазивен метод, целящ подобряване на сперматогенезата и морфологичното и физиологично състояние на сперматозоидите. В последните години все по-често се прилагат хранителни добавки с различен състав и количество, като се търси оптималния вариант, който да повлиява най-ефективно върху сперматогенезата и сперматозоидите без да имат странични ефекти. Една от новите съставки, която се предлага на българския пазар от скоро е хранителна добавка

РАРА. Все още не е ясен въпроса за въздействието на тази хранителната добавка върху функционалността на сперматозоидите, още повече, че системни изследвания в тази връзка не да установени.

В настоящото проучване изследваме влиянието на хранителна добавка РАРА® върху спермални показатели при суб/инфертилни мъже.

Материал и методи: В изследването, през последната година, са включени 20 пациенти на възраст от 24 до 50 години с изразен суб/инфертилитет и с неуспехи в опитите за забременяване и лоши спермални анализи, пациенти на УМБАЛ „Свети Георги“, клиника по Урология и Обща медицина, както и на андрологичната лаборатория към Ин-витро център, УСБАЛАГ ”Селена”, Пловдив. Като контроли са включени 10 пациента с нормозооспермия и нормален репродуктивен потенциал, които не са подложени на терапия. Към групата за лечение са изключвани мъже с варикоцеле, урогенитални инфекции, азооспермия и аспермия.

Включените в изследването пациенти са попълнили анкетна карта и са дали писмено съгласие, според изискванията на настоящото законодателство и реда на Наредба № 11 от 17 ноември 2011 за предоставяне на яйцеклетки, сперматозоиди и оплоденияйцеклетки, които не са използвани за създаване на потомство, на научни, учебни и лечебни заведения в страната и в чужбина за медицински, научни и лечебни цели.

Хранителна добавка: Приложена е хранителна добавка РАРА®, любезно предоставена от Vital concept Ltd, София, България. Хранителната добавка притежава лиценз за качество и сертификат от ВНИ –Biohealth International GmbH, Германия. Мъжете включени в изследването са преминали тримесечен курс на лечение с хранителна добавка РАРА®, по време на който, пациентите не са приемали други хранителни добавки и медикаменти.

Дневна доза: Дневната доза включва приемане 2 пъти на ден по 1 капсула от хранителната добавка РАРА®. Две капсули съдържат: L-карнитин (469mg), L-аргинин (280 mg), Таурин (20 mg), Витамин Е (112,8mg), Глутатионредуктаза (80mg), Селен (26,4mg), Коензим Q10 (16mg), фруктоза (50 mg) и фолиева киселина (800mg).

Спермален анализ: Проведен е спермален анализ чрез използването на компютърно-асистиран софтуер за анализ на данните, CASA(Computer assisted sperm analyser, Microoptic) в андрологична лаборатория към Ин-витро център, УСБАЛАГ ”Селена”, Пловдив. Проследени са следните спермални показатели: спермална концентрация, прогресивна подвижност, брой на нормокинетични сперматозоиди в целия обем еякулат, праволинейна скорост, криволинейна скорост и морфология по Крюгер. Проведени са и допълнителни тестове за определяне на виталност, зрялост на сперматозоидите и хроматиден интегритет.

Всички проби са събрани след мастурбация, преди полово въздържание в рамките на 3-5 дни (СЗО V, 2010). Пробите са съхранявани при 20-30 °C за около 30 минути до пълно втечняване; 7 µl от получените проби са отпипетираны в центъра на тестовата камера на Маклер за изчисляване на проследените спермални показатели. За получаване на точна оценка първоначалния анализ се повтори трикратно. За морфология по Крюгер са анализирани и оценени 200 сперматозоида, като препаратите са оцветени с кит Sperm Stain, Microoptic.

Тест за виталност (витално оцветяване с еозин)

Подготвят се нетрайни микроскопски препарати, като се смесват на 5µl еозин и 5 µl втечнена спермална проба. Този тест е важна оценка за пациенти с по-малко от 40% прогресивно подвижни сперматозоиди, като се определя жизнеспособните с интактни клетъчни мембрани сперматозоиди, независимо от тяхната подвижност. Наличието на голям брой неподвижни и нежизнеспособни клетки индикира за патология на епидидимиса, докато високия процент живи, но неподвижни сперматозоиди говори за структурни дефекти в опашките им (референтни стойности при нормална подвижност = 58 %).

Тест с анилиново синьо (тест за зрялост на сперматозоидите):

Оцветяването с анилиново синьо е проведено по протокол (Kim et al., 2013; Tsarevet al., 2009). Тестът показва различия между незрелите сперматозоидни ядра с богати на лизин хистони (оцветени в тъмно синьо и контрастно оцветяване с еозин) и зрелите сперматозоиди с аргинин/цистеин богати протамини и с ниско ниво на лизин (оцветяват в бледо синьо, бледо виолетово). Под светлинен микроскоп се анализират 300 сперматозоида в различни области на всеки препарат с помощта на обектив x100. Процентът на клетките с аномалната хроматинова кондензация се изчислява като съотношението на броя на тъмносини сперматозоиди върху общия брой клетки (референтни стойности > 70%).

Тест с толуидин блу (хроматиден интегритет):

Оцветяването с толуидин блу е проведено по протокол по Kim et al., (2013). Тестът показва структурни изменения в ДНК структурата и нарушения в пакетирването на ядрения материал. Багрилото има висока способност за инкорпориране в увредена хроматинова структура. Под светлинен микроскоп се оценяват 300 сперматозоиди в различни области на всеки препарат с помощта на обектив x100. Незрели сперматозоиди са оцветени тъмно синьо с контрастно оцветяване на еозин. Процентът на клетките с аномалната хроматинова структура се изчислява като съотношението на броя на тъмносини сперматозоиди върху общия брой клетки (референтни стойности > 70%).

Анализиране на резултатите: Резултатите от проследените спермални показатели са представени като средно аритметична стойност от тези за всички пациенти преди и след лечението с хранителната добавка, както и за контролната група, които не са провеждали лечение. За установяване промяната в проценти от получените резултати преди и след проведеното лечение е използвана следната формула:

Процентната разлика % = { (SP II / SP I) × 100 } – 100

където SP I = резултата преди проведено лечение; SP II = резултата след проведеното лечение;

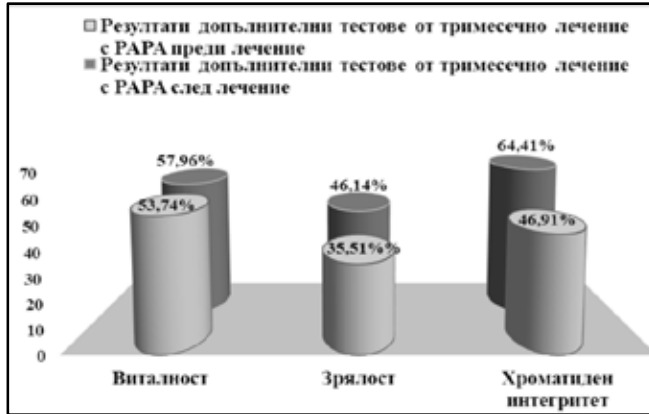
Резултати: В настоящото пилотно изследване са представени първоначални данни от анализирани резултати при 20 мъже с доказан суб/инфертилитет преди и след проведено лечение с хранителна добавка PAPA®. Пациентите на възраст между 25-30 години съставлявали 20%, между 31-35 години - 30 %, между 36-40 години - 20%, от 41--50 години също 20% и под 25 годишна възраст - 10%. Контролната група мъже са в рамките между 25-35 годишна възраст.

При осредняване на стойностите от проследените спермални показатели за всички пациенти преди и след лечението и установяване промяната в проценти резултатите показаха общо подобрение. Най-висок положителен ефект е установен за морфологията по Крюгер (46.38%), след това са стойностите за прогресивната подвижност (25.12%), следвана от броя на нормокинетични сперматозоиди в еякулата (18.09%), спермалната концентрация (7.66%), праволинейна скорост (5.59%) и криволинейна скорост (4.08%). Резултатите са представени на фиг 1.

Фиг. 1. Промяна при проследените спермалните показатели в проценти след лечение с хранителна добавка PAPA®.



Проследявайки стойностите за виталност на сперматозоидите, зрялост на сперматозоидите и хроматиден интегритет преди и след прилагането на хранителната добавка се установи също общо положителен ефект. Резултатите са представени на фиг. 2. При изчисляване промяната в проценти се забелязва, че хроматидния интегритет се повлиява най-добре в сравнение с виталността и зрелостта на сперматозоидите (фиг. 3). Фиг. 2 . Стойности от допълнителни тестове преди и след лечението с хранителна добавка PAPA



Фиг. 3. Стойности от допълнителните тестове, показващи общото подобрение в проценти под влияние на хранителна добавка PAPA®.



Дискусия: В това пилотно проучване са представени първоначални данни за конкретно въздействие и ефикасност от лечение на мъжки суб/инфертилитет с хранителна добавка PAPA®, която във всяка капсула съдържа девет нутриента (Л-карнитин, Л-аргинин, Таурин, Витамин Е, Глутатионредуктаза, Селен, Коензим Q10, фруктоза и фолиева киселина. Някои автори установяват, че Л-карнитин повлиява положително върху концентрацията, подвижността и общото количество на подвижни сперматозоиди (Schauer I., et al., 2010). Chiba T. и съавтори (1996) подчертават значението на Л-аргинин и Витамин Е най-вече в подобряване подвижността на сперматозоидите. Витамин Е в комбинация със селен повишава нивата на спермална подвижност и морфология (Lenzi A. et al., 1993). Фолиевата киселина подпомага ДНК синтезата и при слаба сперматогенеза ((Lenzi A. et al., 1993).), но при самостоятелна употреба има противоричиви резултати (Netter A. et al., 1981). Важен за ДНК синтезата е и глутатионът и като суплемент има положителен ефект върху

спермалната подвижност и морфология (Bornman MS. et al., 1989). Кoenзим Q10 е бил потвърден в нарастването на подвижността при мъже с астенозооспермия. (Ross C. et al., 2010). Като имаме предвид получените резултати и тези на посочените автори считаме, че приемането на хранителна добавка PAPA® в дневна доза 2 капсули е подходяща за повишаване спермалните показатели, което ще се отрази и на мъжката оплодителна способност.

Заключение. Лечението на мъжки суб/инфертилитет с хранителна добавка PAPA® в продължение на три месеца е подходящо и оказва благотворно влияние при проследените спермални показатели. Най-високи стойности на подобрене установихме при морфологията по Крюгер 46.38%, и от допълнителните тестове за хроматиден интегритет-49.17%. Необходими са още изследвания за по-детайлно установяване влиянието на хранителната добавка.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bornman MS, du Toit D, Otto B, et al. Seminal carnitine, epididymal function and spermatozoal motility. South African Medical journal. 1989; 75: 20-21.
2. Brugh VM, Lipshultz LI. 2004. "Male factor infertility". Medical Clinics of North America, 88 (2); 367–85. Doi:10.1016/S0025-7125(03)00150-0. PMID15049583.
3. Chiba T, Takahashi S, Sato N, et al. Fas-mediated apoptosis is modulated by intracellular glutathione in human T cells. Eur J Immunol. 1996; 26: 1164-1169.
4. Kim HS, Kang MJ, Kim SA, Oh SK, Kim H, Ku SY, Kim SH, Moon SY, Choi YM., 2013, The utility of sperm DNA damage assay using toluidine blue and aniline blue staining in routine semen analysis. Clin Exp Reprod Med. 40(1):23-8.
5. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, et al. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. Hum Reprod. 1993; 8: 1657-1662.
6. Netter A, Hartoma R, Nahoul K. Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone, and sperm count. Arch Androl. 1981; 7: 69-73.
7. Oehninger, S. C., Franken, D.R., Sayed, E., Barroso, G. & Kolm P. 2000. Sperm function assays and their predictive value for fertilization outcome in IVF therapy: a meta-analysis. Human Reproduction Update, 6:160–168.
8. Ross C, Morriss A, Khairy M, et al. Asystematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. Reproductive biomedicine Online. 2010; 20: 711-723.
9. Schauer I, Jost R, Imhof M. Micronutrients as an alternative to fertility treatment in men with subclinical varicocele. Bratislava EAU, 2010; 23.
10. Tsarev I., M. Bungum, A. Giwercman, J. Erenpreisa, T. Ebessen, E. Ernst and J. Erenpreiss, 2009, Evaluation of male fertility potential by Toluidine Blue test for sperm chromatin structure assessment. Hum Reprod, 24(7):1569-74.
11. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, et al. Effects of folic acid and zinc sulphate on male factor subfertility: a double blind, randomized, placebo controlled trial. Fertil Steril. 2002; 77: 491-498.

*Corresponding author: stoiltomov57012@gmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

Емил Мушанов¹, Христо Димитров²
1,2МУ Пловдив, МФ, Катедра „Урология и обща медицина“
1 СУ „Св. Климент Охридски“

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Emil Mushanov¹, Hristo Dimitrov²
1,2MU Plovdiv, Medical Faculty,
Department of Urology and Family Medicine
1Sofia University, Medical Faculty

Abstract: The concept of health-related quality of life (HRQOL) and its determinants have evolved since the 1980s. It encompasses those aspects of overall quality of life that can be clearly shown to affect health—either physical or mental. It saw unparalleled growth, confirmed by numerous studies and scientific publications devoted to measuring HRQOL in different groups of patients subjected to specific medical interventions. Ischemic heart disease (IHD) and its consequences are a significant threat for community health and require a very serious approach to be prevented and efficiently controlled.

Key words: quality of life, ischemic heart disease, general practitioner, risk factors

Introduction: The concept of health-related quality of life (HRQOL) and its determinants have evolved since the 1980s. It encompasses those aspects of overall quality of life that can be clearly shown to affect health—either physical or mental. It saw unparalleled growth, confirmed by numerous studies and scientific publications devoted to measuring HRQOL in different groups of patients subjected to specific medical interventions. Ischemic heart disease (IHD) and its consequences are a significant threat for community health and require a very serious approach to be prevented and efficiently controlled. In Europe alone, it is estimated that IHD-associated mortality is approximately 2 million individuals per year. The prevalence of IHD increases with ageing in both sexes, constituting an important socioeconomic problem being the leading cause of death and disability. The health status at population level most often is determined using indicators such as morbidity and mortality rates, risk factors, number of referrals to a consultant (specialist), number of visits to GPs, hospitalizations, and overall usage of drugs for certain diseases and conditions. However, from the perspective of HRQOL, all of these methods carry restrictions. They do not offer insight into the wellbeing of the individual and the influence of disease or treatment on his/her everyday functioning. It's the measuring of HRQOL that can help to determine the burden of disease and related consequences. Analysis of HRQOL surveillance data can identify subgroups with relatively poor perceived health and help to guide interventions to improve their situations and avert more serious consequences.

Discussion: The number of patients with IHD in Bulgaria is increasing permanently. Ischemic heart disease and its consequences might have a serious negative effect on patients' HRQOL depending on the level of control. Assessing the level of control of IHD and risk factors is very

important to evaluate doctors' work and the current status of the patients but one must not overlook assessment of the HRQOL of patients, too, because in fact the HRQOL gives us data of the patients' perspective. Interpretation data about HRQOL can help identify needs for changes in doctors' work pattern at each ambulatory and patient level as well identify those need changes in health policies and legislation, help to allocate resources based on unmet needs, guide the development of strategic plans, and monitor the effectiveness of broad community interventions at district and national level.

As the predominant part of the patients with IHD are newly diagnosed, registered and followed-up by GPs, the role of family doctors in assessment of treatment, risk factor and monitoring for HRQOL of those people is unquestionable. Nowadays doctors try to follow respective guidelines' recommendations, but they should do this not in a blind way but according to the needs, potentials and acceptable result providing a good HRQOL of each individual.

Conclusions: HRQOL is one of the tools for measuring not only patients' feelings about level of wellbeing as a result of healthcare provided but it is, but it's a tool for assessment, though indirectly, of doctors' way of practicing, applied knowledge and skill and also a tool for indirect assessment of national health policies in the respective field. HRQOL assessment is a particularly important in times when life expectancy is increasing, with the goal of improving the additional years in spite of the cumulative health effects associated with normal aging and disease. There is no relevant data for HRQOL of patients with IHD in GPs ambulatories in Bulgaria. This is the ground to anticipate an observational, cross-section, multicenter study for collecting the necessary data for good analyses and elaborate suggestions for improvement, if needed.

References

1. Health-Related Quality Of Life in Cardiovascular Patients (2013) 1:1-4
2. Compendiu de boli cardiovasculare-Maria Dorobantu (2005) 11:267-269
3. Principles of Harrison's Internal Medicine, 17th Edition (2008) e1:120-124

Д-р Емил Мушанов е завършил медицина в УМФ "Карол Давила" Букурещ през 2009г. и придобил специалност Обща медицина в МФ на Тракийски университет-Стара Загора през 2015г. Редовен докторант по Обща медицина към МУ Пловдив. E-mail: dr_mushanov@abv.bg

Д-р Христо Димитров е завършил медицина в МУ Плевен през 1993г. и придобил специалност Обща медицина в МУ Пловдив през 2006г. Редовен докторант по Обща медицина към МУ Пловдив. E-mail: dokhristodimitrov@gmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ЕФЕКТ НА КОМБИНИРАНАТА ВИСОКОЛИПИДНА-
ВИСОКОВЪГЛЕХИДРАТНА ДИЕТА ВЪРХУ СЕРУМНАТА
КОНЦЕНТРАЦИЯ НА TNF- α ПРИ ЖЕНСКИ И МЪЖКИ ПЛЪХОВЕ**

**Петър Хрисчев¹, Катерина Георгиева¹, Дора Терзиева²,
Пенка Ангелова¹, Илиана Стоянова³**

- 1. Катедра по физиология, Медицински факултет, Медицински
Университет – Пловдив**
- 2. Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет,
Медицински Университет – Пловдив**
- 3. Медицински университет - Пловдив**

**EFFECTS OF THE COMBINED HIGH-FAT-CARBOHYDRATE DIET
ON THE SERUM TNF- α CONCENTRATION IN FEMALE AND MALE
RATS**

**Peter Hrischev¹, Kalina Georgieva¹, Dora Terzieva², Penka Angelova¹,
Iliana Stoyanova³**

- 1. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Medical University –
Plovdiv**
- 2. Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical
University – Plovdiv**
- 3. Medical University – Plovdiv**

Abstract

Combined high-fat-carbohydrate (HFC) diet and reduced physical activity are key factors in the development of obesity and metabolic syndrome (MetS). Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) is considered to be an adipokine involved in low-grade chronic inflammation, which is one of the elements of the obesity/MetS. It is not known whether there are gender differences in the TNF- α serum concentrations in rats with dietary-induced metabolic syndrome. The aim of the study was to assess the effect of the combined high-fat-carbohydrate diet on serum TNF- α levels in female and male rats. Same number of female and male Wistar rats were used in the experiment. Experimental animals were divided into four groups (n=8): control - female (FC) and male (MC) and dietary-manipulated - female (FD) and male (MD). The control groups were fed with standard

rat chew, and the dietary-manipulated rats were subjected to a combined HFC diet for 16 weeks. At the end of the experiment, the administered diet and the gender had significant main effects, as dietary-manipulated animals were with a higher weight ($P < 0.05$) and BMI ($P < 0.01$) compared to the controls and male rats had a higher body weight ($P < 0.001$) and BMI ($P < 0.01$) than females. The diet and the gender had significant effects on TNF- α concentration. Higher TNF- α values were found in the animals exposed to the combined HFC diet compared to those receiving standard rat chew ($P < 0.05$), and male rats had higher concentrations than females ($P < 0.05$). In our knowledge this data for the first time shows that the combined HFC diet leads to higher serum concentration of TNF- α in male compared to female rats. The observed gender dimorphism compliments the known evidence about the markers of low grade inflammation

Key words: high-fat-carbohydrate diet, Wistar rats, metabolic syndrome, TNF- α

Introduction

Combined high-fat-carbohydrate (HFC) diet and reduced physical activity are key factors in the development of obesity and metabolic syndrome (MetS), which are widespread in modern society (Hamilton et al., 2007; Owen et al., 2010). It has been shown that fatty tissue (FT) is not only an energy organ - a triglyceride depot, but also an active endocrine organ. All adipose tissue, which contains not only adipocytes but also other stromal and vascular cells, secretes multiple substances, signaling molecules with various functions (Chaldakov et al., 2003). Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) is secreted primarily by the cells of inflammation and lymphocytes, but also by adipocytes and stromal cells. Therefore, TNF- α is considered to be an adipokine involved in low-grade, local and systemic inflammation, and in proliferation and differentiation of cells (Paniagua, 2016). This cytokine has a determining role in regulating the amount of adipose tissue because it suppresses the transformation of young immature fat cells into mature. The level of TNF- α expression in humans correlates positively with the following parameters: body mass index (BMI), percentage of body fat, and hyperinsulinemia. Reduction in body weight has been shown to reduce TNF- α levels (Jellema et al., 2004). It is not known whether there are gender differences in the TNF- α serum concentrations in rats with dietary-induced metabolic syndrome. In order to follow the recommendations of the National Institutes of Health (NIH) to conduct parallel studies in both sexes, male and female experimental animals were used in this experiment.

Aim

The aim of the study was to assess the effect of the combined high-fat-carbohydrate diet on serum TNF- α levels in female and male experimental animals.

Material and methods

Same number of female and male Wistar rats with an initial body weight of 160-180 g, were used in the experiment. They were grown in separate metabolic cages at a temperature of $20 \pm 2^\circ \text{C}$, controlled humidity and a 12-12 h light-dark photo period. The experiment was approved by the Animal Welfare Committee of the Bulgarian Food Safety Agency (№ 119/18.06.2015). Experimental animals were divided into four groups ($n=8$): control - female (FC) and male (MC) and dietary-manipulated - female (FD) and male (MD). In the preparatory period, all rats were given standard rat chew for 2 weeks until they adapted to conditions in the metabolic cages. The controls (FC and MC) then remained on standard rat chew, and the dietary-manipulated groups (FD and MD) were subjected to a combined HFC diet for 16 weeks. The energy content of the controls' diet was $2908 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}$ and the combined high-fat-carbohydrate diet was with energy content of $4298 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}$. The body mass of each animal was measured once a week and performed in the morning with a dial scale (ZAV, Bulgaria). BMI was calculated using the formula - $\text{BMI} = \text{weight (g)}\cdot\text{length (cm)}^{-2}$. At the end of the experiment, animals were decapitated under narcosis with Thiopental $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ i. p. and blood was collected for analysis. Serum TNF- α concentration was measured by a TNF-Alpha ELISA RAT Kit (EBIOSCIENCE) assay on a Sirio S microplate reader (SEAC, Italy). In order to study the main effects of gender and diet and their interactions, the results were analyzed by two-way ANOVA.

Results

There were no significant differences in the test animals' weights before the start of the experiment (MC-182.13± 9.64 g, MD-184.75± 13.66 g, FC-172.00± 16.49 g, FD-176.25± 14.39 g, $P>0.05$). At the end of the experiment, the administered diet had a significant main effect on body weight, dietary-manipulated animals were with a higher weight compared to the controls (357.41± 12.13 g vs 320.41± 12.13 g, $P<0.05$). The gender had a significant main effect as male rats had a higher body weight than females (383.00± 12.24 g vs 294.75± 12.24 g, $P<0.001$). No significant interaction between the gender and the HFC diet on body weight values of experimental animals was found ($P>0.05$). There were no differences in the BMI of the experimental rats at the beginning of the study (MC-0.45± 0.05 g·cm⁻², FC-0.50± 0.05 g·cm⁻², MD-0.4± 0.05 g·cm⁻², FD-0.47± 0.04 g·cm⁻², $P>0.05$). A significant main effect of the combined high-fat-carbohydrate diet on BMI at the end of the study was found, with dietary-manipulated animals having a higher body mass index than controls (0.69± 0.02 g·cm⁻² vs 0.63± 0.02 g·cm⁻², $P<0.01$). At the end of the experiment, we found a significant effect of gender on BMI, as male rats had a higher BMI than females (0.69± 0.02 g·cm⁻² vs 0.62± 0.02 g·cm⁻², $P<0.01$). A significant two-way interaction effect on BMI values was not found ($P>0.05$). The statistical analysis of the obtained results showed that the diet and the gender had a significant effect on TNF- α concentration. Experimental animals subjected to the combined HFC diet had a higher TNF- α concentration than those receiving standard rat chew ($P<0.05$) (Fig.1), and male rats had higher concentrations of this factor than females ($P<0.05$) (Fig.2). No significant interaction effect between the gender and the HFC diet was found on TNF- α values ($P>0.05$).

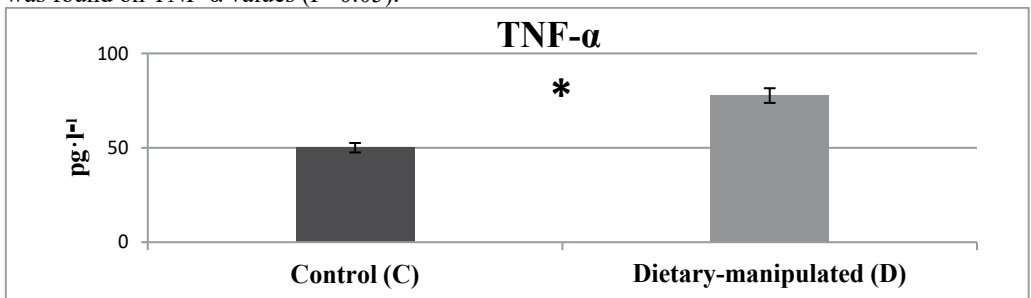


Figure 1. Serum concentration of TNF- α (pg·l⁻¹) of control and dietary-manipulated rats at the end of the study. * $P<0.05$ control vs dietary-manipulated rats.

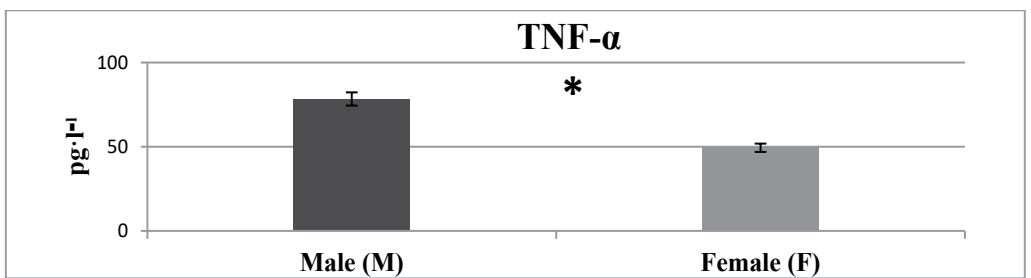


Figure 2. Serum concentration of TNF- α (pg·l⁻¹) of male and female rats at the end of the study. * $P<0.05$ male vs female rats.

Discussion

Our results showed higher TNF- α values in male and female test animals subjected to the combined HFC diet versus such receiving a standard chew. These data, are similar to the results of Kuate et al. (2015), according to which, dietary induced MetS, with HFC diet in combination with a low dose of streptozotocin is manifested by weight gain, increased concentrations of serum glucose, insulin, C-reactive protein, leptin, TNF- α , IL-6 and decreased adiponectin concentration in male rats. We also found elevated concentrations of TNF- α in female rats threatened with HFC

diet, which complements the previously known data. These results correspond to a study of MetS model, induced by a high-fructose diet, which found an increase in TNF- α levels along with the presence of obesity, hypertension, hyperlipidemia, insulin sensitivity in ovariectomized female rats (Conti et al., 2014).

Conclusion

It is known that MetS is characterized by low-grade chronic inflammation, which makes the role of adipokines in the pathogenesis of the syndrome extremely important. In our knowledge this data for the first time shows that the combined HFC diet leads to higher serum concentration of TNF- α in male compared to female rats. The observed gender dimorphism compliments the known evidence about the markers of low grade inflammation.

The study was funded by the Medical University of Plovdiv (Project № SDP 09 / 2015).

References

1. Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PI. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des.* 2003;9(12):1023-31.
2. Conti Filipe Fernandes, Janaina de Oliveira Brito, Nathalia Bernardes, Danielle da Silva Dias, Iris Callado Sanches, Christiane Malfitano, Susana Francisca Llesuy, Maria-Claudia Irigoyen and Kátia De AngelisEmail, Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause, *BMC Cardiovascular Disorders* 2014 14:185
3. Hamilton M. T., Hamilton D. G., Theodore W. Zderic Role of Low Energy Expenditure and Sitting in Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Cardiovascular Disease, *Diabetes* 2007, 56 (11) 2655-2667
4. Jellema A, Plat J, Mensink RP. Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fasting and postprandial state. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:766-73
5. Kuate Dieudonne , Anne Kengne, Cabral Biapa, Boris Azantsa and Wan Muda, Tetrapleura tetraptera spice attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced obese and type 2 diabetic rats with metabolic syndrome features, *Lipids in Health and Disease* 2015 14:50
6. Owen N, Sparling PB, Healy GN, Dunstan DW, Matthews CE. Sedentary behavior: emerging evidence for a new health risk. *Mayo Clin Proc.* 2010 Dec;85(12):1138-41
7. Paniagua JA. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. *World J Diabetes* 2016; 7(19): 483-514

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ГЛИКОГЕНОВ МЕТАБОЛИЗЪМ В СКЕЛЕТНИ МУСКУЛИ НА ТРЕНИРАНИ ЗА ИЗДРЪЖЛИВОСТ ПЛЪХОВЕ СЛЕД ПРИЛАГАНЕ НА АНТИАНДРОГЕН

Фанка Гергинска¹, Слави Делчев¹, Михаела Шишманова-Досева², Георги Василев³, Катерина Георгиева⁴

1Катедра по анатомия, хистология и ембриология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, 2Катедра по фармакология и лекарствена токсикология, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив, 3 Медицински университет – Пловдив, 4Катедра по физиология, Медицински факултет, Медицински университет - Пловдив

GLYCOGEN METABOLISM IN HIND LIMB MUSCLES OF ENDURANCE TRAINED RATS AFTER ANTIANDROGEN ADMINISTRATION

Fanka Gerginska¹, Slavi Delchev¹, Michaela Shishmanova-Doseva², Georgi Vasilev³, Katerina Georgieva⁴

1Department of Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv, 2Department of Pharmacology and Drug Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University - Plovdiv, 3Medical University - Plovdiv, 4Department of Physiology, Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv

Abstract

Depletion of muscle glycogen is an accurate marker for the onset of exhaustion in aerobic physical exercise. Glycogen Synthase (GS) catalyses the processes of addition of α -1,4 glucose units to the growing glycogen molecule. The type and utilization of energy substrates, used by muscles, depend on the hormonal status and physical activity. There is a lack of data about the influence of androgens via their androgen receptor (AR) on glycogen content and GS in aerobic exercise of skeletal muscles. The aim of the study was to investigate the effect of endurance training and AR-blocker on glycogen content and expression of GS in skeletal muscles. Male Wistar rats were allocated in trained and untrained groups. The trained rats were subjected to submaximal training. Half of the trained and untrained rats received Flutamide for 8 weeks. An immunohistochemical study for GS and PAS staining for glycogen were carried out, followed by morphometrical and statistical analyses. Training increased glycogen content and immunoexpression of GS in soleus (Sol) and extensor digitorum longus (EDL). AR blockade decreased glycogen in Sol and immunoexpression of GS in EDL of trained animals. The increased expression of GS in trained

rats reveals the role of the enzyme in adaptation processes to endurance training. The lowered glycogen content in Sol after AR blockade in trained rats proves the participation of androgens in adaptation to exercise via AR. The lowered expression of GS after antiandrogen administration in EDL of endurance trained animals can be explained by differences in AR content in diverse types of skeletal muscles, which defines their response to androgens.

Keywords: Glycogen, Glycogen Synthase, skeletal muscles, Flutamide, endurance training

The glycogen depots in the skeletal muscles are a source of energy at rest and during physical exercise. The type and utilization of energy substrates used by the muscles depend on the hormonal status and physical activity (Cunha et al., 2005). Depletion of the muscle glycogen is an accurate marker of the onset of exhaustion during aerobic physical exercises. Glycogen synthase (GS) catalyses the processes of addition of α -1,4 glucose units to the growing glycogen molecule, which is a key stage in the polysaccharide biosynthesis (Cid et al., 2005; Adeva-Adany et al., 2016). Studies indicate the influence of the glycogen content in skeletal muscles and muscle contraction on the GS activity (Nielsen et al., 2001; Lai et al., 2009). Higher levels of glycogen have a strong inhibitory effect on the GS activity (Nielsen et al., 2001; Adeva-Adany et al., 2016). During exercise, inhibitory factors are released which, together with the stimulating factors, determines the final effect on the GS activity (Nielsen and Richter, 2003). The amount of glycogen in the depots is also associated with the role of the protein glycogenin, which forms the basis on which the processes of polysaccharide growth take place (Alonso et al., 1995). It has been found that glycogenin is actually the 38-kDa subunit of the muscle GS (Pitcher et al., 1987). Furthermore, this protein is related to the GS activity and is subject to hormonal control (Alonso et al., 1995). Testosterone (Ts) has important physiological significance for the maintenance of the skeletal muscle functions (Manttari et al., 2008; Salehzadeh et al., 2011) and regulation of glycogen metabolism (Van Breda et al., 1993; Ramamani et al. 1999). Data on the androgen influence via their androgen receptor (AR) on glycogen and GS content in aerobic physical exercise in skeletal muscles are scarce.

The aim of this study was to investigate the effect of an AR blocker (BAR) on the glycogen content and the expression of GS in skeletal muscles during endurance training.

Material and methods

Male Wistar rats (180-200g, n=24) were allocated into two groups: trained (T) and non-trained (NT). The trained rats were subjected to 8-week training on treadmill (EXER-3R-Treadmill, Columbus Instruments, Columbus, OHIO, USA) with submaximal loading (70-75% VO_{2max}) 5 days a week. The duration of the training increased gradually during the first week. During the second week it reached up to 40 minutes a day and remained such to the end of the experiment. Half of the trained (T+F) and untrained (NT+F) rats were treated with the AR blocker Flutamide (15 mg·kg⁻¹) dissolved in sesame oil and administered subcutaneously for 8 weeks, the rest animals received sesame oil for the same time period. Two days after the last training the rats were decapitated under Thiopental anaesthesia (30 mg·kg⁻¹). The weight of m. soleus (Sol) and m. extensor digitorum longus (EDL) was measured up to 3 minutes after the decapitation (laboratory scale TP512A). Parts of the muscles were fixed in Bouin's fixative for 24 hours and embedded in paraffin. Immunohistochemical reaction was applied on thin sections (5 μ m). Primary antibody Anti-glycogen synthase CT (04-357 Chemicon, Millipore, Germany, 1:250) and ImmunoCruz ABC Staining System (Santa Cruz Biotechnology, USA) were used. Other parts of the muscles were frozen immediately in liquid nitrogen and stored in -80°C until the moment of analysis. The PAS staining was applied (McManus, 1948). The average saturation of the reaction for glycogen and the intensity of the immune expression of GS in myocytes of six animals from each group were determined by software "DP-Soft" (Olympus, Japan) in arbitrary units (AU). To test for the two main effects of exercise training and BAR administration and for the interaction between them the results were assessed by two-way ANOVA. When the F-criterion was significant, depending on the homogeneity of the dispersions, Tuckey or Games-Howell post hoc tests were applied. A P<0.05 value was accepted as statistically significant. The results are presented as $\bar{x}\pm$ SEM.

Results

A tendency of lowering the muscle mass of Sol was found in rats treated with Flutamide, which had lower values compared to placebo treated groups (0.103 ± 0.005 g v/s 0.117 ± 0.005 g; $P=0.078$). The weight of EDL also had a tendency of lowering after BAR administration compared to placebo (0.131 ± 0.006 g v/s 0.148 ± 0.006 g; $P=0.056$). Training had no main effect ($P>0.05$). No interaction between two factors was found ($P>0.05$) (Figure 1).

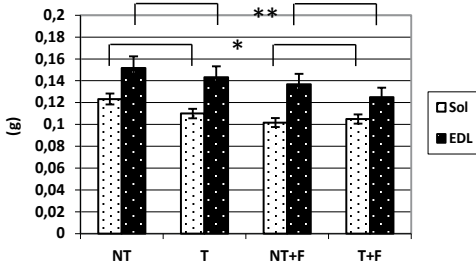


Figure 1. Weight of Soleus and EDL (g) at the end of the experiment.

* $P=0.078$, ** $P=0.056$ Flutamide treated groups v/s placebo.

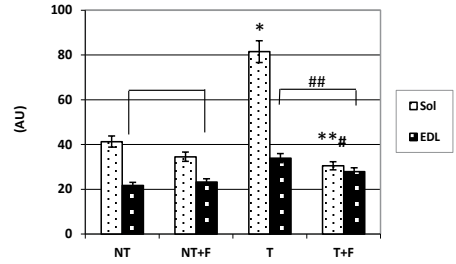


Figure 2. Glycogen content in Soleus and EDL (AU). ## $P<0.01$ trained v/s untrained.

* $P<0.001$, compared to NT; ** $P<0.05$, compared to NT; # $P<0.001$, compared to T.

The animals subjected to submaximal training had higher glycogen content in Sol compared to the sedentary groups (56.00 ± 1.75 v/s 37.92 ± 1.75 AU; $P<0.001$). The BAR application also had a main effect on glycogen, as the ones receiving Flutamide had lower content in comparison with placebo treated rats (32.52 ± 1.75 v/s 61.41 ± 1.75 AU; $P<0.001$). There was a significant interaction between the two factors ($P<0.05$). The highest glycogen content was established in muscle fibres of Sol in group T. The statistical analysis showed a significant difference to the NT group ($P<0.001$), as well as to the T+F group ($P<0.001$).

Training had a significant main effect on glycogen content of EDL. Trained animals had higher glycogen compared to untrained (30.91 ± 1.63 v/s 22.54 ± 1.63 AU; $P<0.01$). Application of BAR had no main effect ($P>0.05$). There was no significant two-way interaction (Figure 2).

The immunorexpression of GS was stronger in Sol of trained animals compared to the untrained ones (105.06 ± 0.97 v/s 91.65 ± 0.97 AU; $P<0.001$). Treatment with Flutamide had no significant main effect ($P>0.05$). No two-way interaction was found ($P>0.05$) (Figure 3, 5).

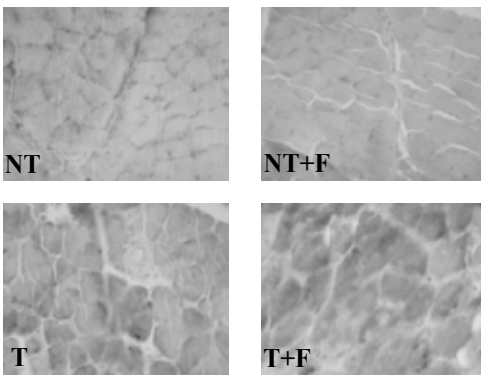


Figure 3. Immunoreaction for glycogen synthase in soleus (Magnification x400)

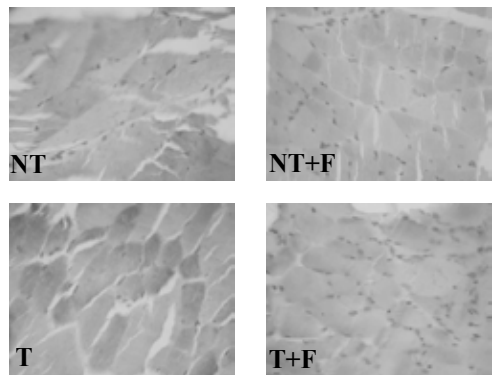


Figure 4. Immunoreaction for glycogen synthase in EDL (Magnification x400)

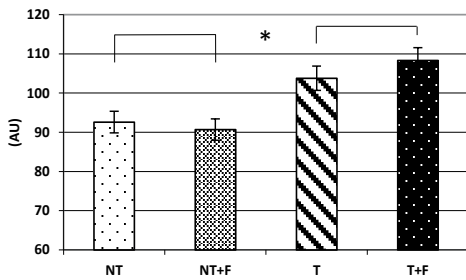


Figure 5. Intensity of the immunoexpression of glycogen synthase in soleus (AU).
* $P < 0.001$ trained v/s untrained.

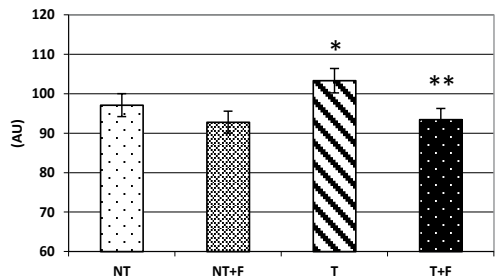


Figure 6. Intensity of the immunoexpression of glycogen synthase in EDL (AU).
* $P < 0.001$ compared to NT;
** $P < 0.001$ compared to T.

In EDL the immunoexpression of GS was stronger in trained animals in comparison with untrained (101.39 ± 1.14 v/s 94.94 ± 1.14 AU; $P < 0.01$). Application of BAR had a significant main effect, as the animals receiving Flutamide had weaker expression (93.11 ± 1.14 v/s 103.22 ± 1.14 AU; $P < 0.001$). Two-factor interaction was also established ($P < 0.05$). The strongest immunoexpression was found in EDL of the T group, as the differences were significant to the NT group ($P < 0.001$), as well as to the T+F ($P < 0.001$), (Figures 4, 6).

Discussion

The tendency to decrease of the muscle mass of Sol and EDL after BAR treatment for period of 8 weeks is also confirmed by other studies (Allan et al., 2008). Our results correspond also to the data of other researches that found effect of the decreased endogenous Ts levels on the muscle mass of EDL and Sol in people and animals after orchidectomy (Axell et al., 2006). The obtained data suggests that both types of muscle fibres (fast and slow) are characterized by androgen dependent type of their mass and the effect of the androgens is accomplished mainly through genomic mechanism via binding to AR.

Our results show that the glycogen content and the expression of GS in Sol and EDL in trained animals during rest is higher than that of untrained animals which is also confirmed by other researches. The activation of GS after a single exhausting training is important for the so called “glycogen overcompensation” following an initial depletion of the glycogen content (Gomes et al., 2009). The glycogen depletion itself appears to be a stimulus for the activation of GS and respectively of a glycogen synthesis. The increased expression of GS in trained rats proves the participation of the enzyme in adaptation processes to endurance training.

Blocking of AR in trained rats decreased glycogen content in the muscles studied which proves the participation of AR and androgens in glycogen maintenance. Those changes are expressed mainly in Sol, which participates actively in endurance training and this fact even more certainly highlights the androgen role in process of adaptation. The training also increased the expression of GS enzyme in EDL. According to its fibre content EDL is not resistant to continuous contractions, typical for aerobic physical exercise. The increased expression of GS enzyme corresponds to the increased glycogen content in the same muscle. However, the application of BAR decreased the expression of GS while there wasn't any effect on Sol. This could be explained by the differences of AR content in skeletal muscles which determine their response to the androgens. Glycogen in EDL of animals of the same group is reduced without statistical significance. This fact indicates preservation of muscle glycogen in type II muscle fibres.

CONCLUSIONS

Androgens influence glycogen content in the skeletal muscles of endurance trained rats as the blocking of AR leads to depletion of its amount. The expression of the GS in Sol remains higher in comparison with the results observed in untrained animals, which shows a protective effect of the training to some extent in respect to the blockade of androgen action.

BIBLIOGRAPHY

1. Cunha T. S., Tanno A. P., Moura M. J. C. S., Marcondes F. K. Influence of high-intensity exercise training and anabolic androgenic steroid treatment on rat tissue glycogen content. *Life Sciences* 2005; 77:1030-1043.
2. Cid E., Cifuentes D., Baque S. et al. Determinants of the nucleocytoplasmic shuttling of muscle glycogen synthase. *FEBS Journal* 2005; 272:3197–3213.
3. Adeva-Andany M. M., Gonzales-Lucan M., Donapetry-Garcia C. et al. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clinical* 2016; 5:85-100.
4. Nielsen J. N., Derave W., Kristiansen S. et al. Glycogen synthase localization and activity in rat skeletal muscle is strongly dependent on glycogen content. *J Physiol* 2001; 531:757-769.
5. Lai Y. C., Lin F. C., Jensen J. Glycogen content regulates insulin- but not contraction-mediated glycogen synthase activation in the rat slow-twitch soleus muscles. *Acta Physiol* 2009; 197(2):139-150.
6. Nielsen J. N., Richter E. A. Regulation of glycogen synthase in skeletal muscle during exercise. *Acta Physiol Scand* 2003; 178:309-319.
7. Alonso M. D., Lomako J., Lomako W. M., Whelan W. J. A new look at the biogenesis of glycogen. *FASEB J.* 1995; 9:1126-1137.
8. Pitcher J., Smythe C., Campbell D. G., Cohen P. Identification of the 38-kDa subunit of rabbit skeletal muscle glycogen synthase as glycogenin. *Eur J Biochem* 1987; 169:497-502.
9. Mänttari S., Anttila K., Järvilehto M. Testosterone stimulates myoglobin expression in different muscles of the mouse. *J Comp Physiol B* 2008; 178:899-907.
10. Salehzadeh F., Rune A., Osler M., Al-Khalili L. Testosterone or 17 β -estradiol exposure reveals sex-specific effects on glucose and lipid metabolism in human myotubes. *J Endocrinol* 2011; 210:219-229.
11. Van Breda E., Keizer H. A., Geurten P. et al. Modulation of glycogen metabolism of rat skeletal muscles by endurance training and testosterone treatment. *Pflugers Arch* 1993; 424:294-300.
12. Ramamani A., Aruldas M. M., Govindarajulu P. Differential response of rat skeletal muscle glycogen metabolism to testosterone and estradiol. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77(4):300-304.
13. McManus J. F. A. Histological and histochemical uses of periodic acid. *Stain Technol* 1948; 23:99-108.
14. Allan G., Sbriscia T., Linton O. et al. A selective androgen receptor modulator with minimal prostate hypertrophic activity restores lean body mass in aged orchidectomized male rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 110(3-5):207-213.
15. Axell A. M., MacLean H. E., Plant D. R. et al. Continuous testosterone administration prevents skeletal muscle atrophy and enhances resistance to fatigue in orchidectomized male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E506–E516.
16. Gomes F. R., Rezende E. L., Malish J. L. et al. Glycogen storage and muscle glucose transporters (GLUT-4) of mice selectively bred for high voluntary wheel running. *J Exp Biol* 2009; 212:238-248.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ВНЕДРЯВАНЕ НА УЕБ-БАЗИРАНА ИНФОРМАЦИОННА СИСТЕМА
ЗА ОЦЕНКА И МОНИТОРИНГ НА КАЧЕСТВОТО НА ОБУЧЕНИЕ
В МЕДИЦИНСКИТЕ УНИВЕРСИТЕТИ – ИЗСЛЕДВАНЕ НА
ПРЕПОДАВАТЕЛСКИТЕ НАГЛАСИ**

**Кристина Килова¹, Нонка Матева¹, Румяна Стоянова²,
Таня Китова³, Десислава Бакова⁴**

**1Катедра Медицинска информатика, биостатистика и електронно
обучение, Факултет по обществено здраве,
Медицински университет – Пловдив**

**2Катедра Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването,
Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив**

**3Катедра Анатомия, хистология и ембриология, Медицински
факултет, Медицински университет – Пловдив**

**4Катедра Управление на здравните грижи,
Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив**

**IMPLEMENTATION OF A WEB-BASED INFORMATION SYSTEM
FOR ASSESSING AND MONITORING OF THE QUALITY OF
EDUCATION AT MEDICAL UNIVERSITIES - A STUDY OF THE
OPINION OF TEACHERS**

**Kristina Kilova¹, Nonka Mateva¹, Romyana Stoyanova²,
Tanya Kitova³, Desislava Bakova⁴**

**1Department of Medical Informatics, Biostatistics and E-learning,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv**

**2Department of Health Management and Health Economics,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv**

**3Department of Anatomy, Histology and Embryology,
Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv**

**4Department of Health Care Management, Faculty of Public Health,
Medical University – Plovdiv**

Abstract

Improving the quality and effectiveness of education is among the priorities of the academic community not only in Bulgaria, but also in the European Union. Over the years, evaluation has become a key factor in the process of improving the quality of education. It is one of the most reliable ways to define problems related to the education system, a particular school, or a particular student. Quality and its evaluation are at the core of the modern management of the education

process. Teachers are key participant in this process, so the feedback “student-teacher” has become its main measure. We decided to use the information and communication technologies in order to create a web-based information system for assessing and monitoring the quality of education as a part of the Quality Management System at the Medical University - Plovdiv.

The aim is to examine the teachers' attitude towards the use of an information system for assessing and monitoring of the quality of education.

Material and methods. The study is based on a direct anonymous survey among 211 teachers at the Medical University of Plovdiv.

Results. The majority of the respondents give a positive answer to the question “Would you sign up for a Web-based module for assessing and monitoring the quality of education at the Medical University – Plovdiv?”. The main reason for refusing to register (57.3% of respondents) is “Lack of time”.

Conclusions. The survey shows the positive attitude of teachers towards signing up for a Web-based information system for assessing and monitoring the quality of education. A considerable part of the respondents highlight the lack of time and that the anonymity is not guaranteed as the main reasons for refusing to register. According to the lecturers, “additional qualification” and “improvement of the facilities” are the main factors for improving the quality of education.

Keywords. quality, educations, teachers, information system, web-based system

Въведение

Медицинските и информационно-комуникационните технологии имат специална роля и значение за гарантиране на качеството на медицинското образование [3],[4]. В много медицински университети те са недостатъчни, за да изпълнят по адекватен начин програмния план от Болонската концепция [2].

С навлизането на информационните и комуникационните технологии в образованието и здравеопазването безусловно се налага предлагането на гъвкаво и съвременно обучение на здравните кадри [1],[5]. Търсенето на нови подходи в преподаването и ученето, при които технологията е неизменно средство, ще доведат до нов модел на обучение и повишение на качеството.

През последните няколко години са предприети редица международни инициативи, с които да се гарантира качеството във висшето образование [6]. Един от начините е разработването и внедряването на веб-базирана система, която да оценява и мониторира качеството на обучение във висшите училища.

Целта е да се изследва отношението на преподавателите към въвеждане на веб-базирана информационна система, оценяваща качеството на обучение в Медицински университет-Пловдив.

Материал и методи

Изследването се базира на пряко анонимно анкетно проучване, обхващашо преподаватели от всички структури на Медицински университет – Пловдив. За целта е създаден собствен инструментариум – анкетна карта, съдържаща стандартизирани въпроси, касаещи отношението на преподавателите към въвеждане на веб-базирана информационна система, оценяваща качеството на обучение в Медицински университет-Пловдив. Бяха включени и въпроси, свързани с демографските характеристики на респондентите, като месторабота, заемана академична длъжност, възраст и пол. При оценяващите въпроси беше използвана петстепенната скала на Ликерт.

Използвани са дескриптивен, вариационен, хи-квадрат и корелационен анализи. Данните са обработени със софтуерен продукт SPSS 19, а за графичното им представяне е използван програмен продукт MSEXcel 2010.

Обхванати бяха 211 преподаватели от всички факултети, Медицински колеж и Департамент за езиково и специализирано обучение (ДЕСО). Средната възраст на

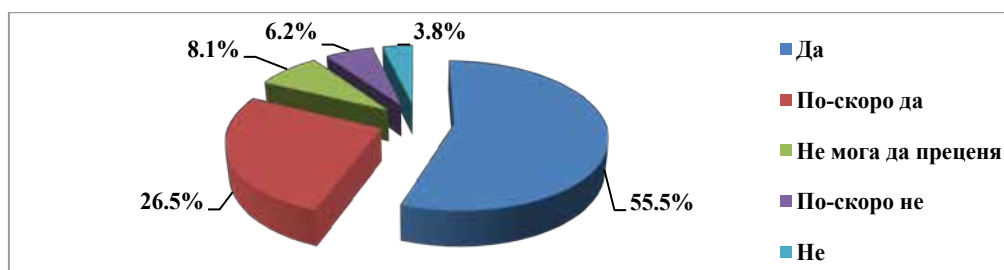
анкетиранията лица е 45.00 ± 11.098 години. Другите демографски характеристики са представени в табл. 1.

Табл. 1. Демографски характеристики на респондентите

	Бр. анкетирувани	Относителен дял в %
Пол		
мъже	66	31,3
жени	145	68,7
Месторабота		
Медицински факултет	65	30,8
Факултет по дентална медицина	43	20,4
Фармацевтичен факултет	22	10,4
Факултет по обществено здраве	42	19,9
Медицински колеж	22	10,4
ДЕСО	17	8,1
Длъжност		
Преподавател	12	5,7
Ст. преподавател	31	14,7
Асистент	63	29,8
Главен асистент	51	24,2
Доцент	35	16,6
Професор	19	9,0

Резултати

Значителна част от респондентите (82.0%; n=173) имат положително отношение, относно въвеждането на уеб-базирана система за оценка на качеството на обучение в Медицински университет – Пловдив. Разпределението на отговорите им е показано на фиг. 1



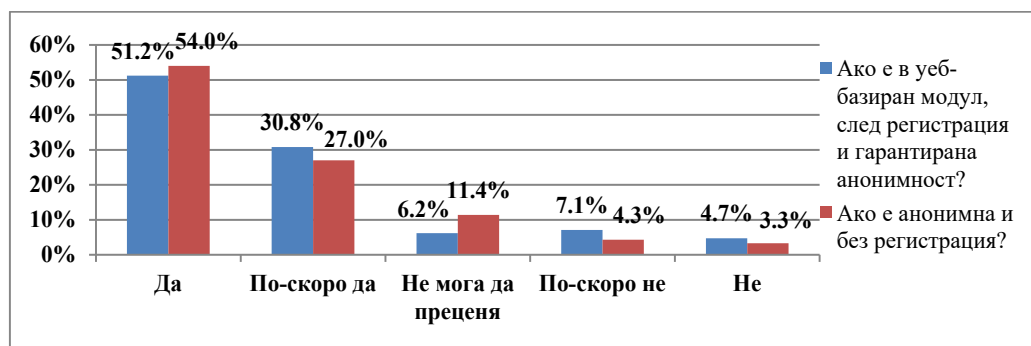
Фиг. 1. Разпределение на отговорите на въпроса: „Бихте ли се регистрирали в уеб-базирана модул за оценка на качеството на обучение в Медицински университет – Пловдив?“

Не се установи сигнификантна разлика в отговорите на респондентите, по отношение на техният пол, месторабота и заеманата академична длъжност.

Основните фактори, които оказват отрицателно влияние върху отношението на преподавателите към въвеждане на уеб-базирана информационна система са липсата на време за работа с такива система (57.3%; n=121), недостатъчно гарантираната анонимност при използване на уеб-базираните системи (33.2%; n=70) и трудности при регистрация и работа с уеб-базираните информационни системи (30.8%; n=65).

Следващите няколко въпроса от нашето проучване бяха насочени към изследване на нагласите за провеждане на онлайн допитвания. Зададохме въпроса: „Бихте ли попълнили онлайн анкета за оценка на качеството на обучение в Медицински университет – Пловдив, ситуирана на сайта на Университета, ако е в уеб-базиран модул, след регистрация и

гарантирана анонимност?“, като отговор „Да“ (51.2%; n=108) и „По-скоро да“ (30.8% n=65) са дали 82% от респондентите. Сходни са резултатите и на въпроса „Бихте ли попълнили онлайн анкета за оценка на качеството на обучение в Медицински университет - Пловдив ситуирана на сайта на Университета, ако е анонимна и без регистрация?“, като отговор „Да“ (54.0%; n=114) и „По-скоро да“ (27.0% n=57) са дали 81% от изследваната съвкупност (фиг. 2).



Фиг. 2. Разпределение на респондентите, отговорили на въпроса „Бихте ли попълнили онлайн анкета?“

Значителен дял от преподаватели смятат, че качеството на обучение в Медицински университет – Пловдив би се повишило също, ако се подобри материално-техническата база (69.5%; n=146), повишат се възможностите за допълнителна квалификация на преподавателите (69.0%; n=145), засили се междууниверситетския обмен на преподаватели (51.4%; n=108) и периодично се актуализират на учебните програми“ (50.5%; n=107).

Заклучение

Преподавателите са основен участник в образователния процес. Техният опит и квалификация определят качеството на обучение във всяко висше училище. Проведеното проучване показва положително отношение на преподавателите от Медицински университет – Пловдив към въвеждане на уеб-базирана информационна система, оценяваща качеството на обучение в университета. Създаването и внедряването на уеб-базирана система за оценка качеството на обучение би подобрила комуникацията и обратната връзка между студенти-преподаватели-ръководство на университета.

Литература

- Booth A, Carroll C, Papaioannou D, Sutton A, Wong R. Applying findings from a systematic review of workplace-based e-learning: Implications for health information professionals: Review Article. Health Info Libr J. 2009;26(1):4–21.
- Childs S, Blenkinsopp E, Hall A, Walton G. Effective e-learning for health professionals and students-barriers and their solutions. A systematic review of the literature-findings from the HeXL project. Health Info Libr J [Internet]. 2005;22 Suppl 2:20–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16279973>
- Masic I. Quality Assessment of Medical Education at Faculty of Medicine of Sarajevo University – Comparison of Assessment Between Students in Bologna Process and Old System of Studying. Acta Inform Medica [Internet]. 2013 Jun 15;21(2):76–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3766545/>
- Masic I, Ciric D, Pulja A, Kulasin I, Pandza H. Quality assessment of medical education and use of information technology. Stud Health Technol Inform. 2009;150:898–902.
- Mateva N, Kirkova A, Torniova B, Boeva T, Kilova K, Dimcheva T, et al. Health care professionals' appraisal of distance learning for master degree programs. Manag Educ. 2015;3 (11):235–40.
- Пеева, К. (2012). Оценка на качеството на обучение във висшите медицински училища - автореферат на дисертационен труд за ОНС “Доктор.” Тракийски университет, гр- Стара Загора.

За контакт: ас. инж. Кристина Килова, дм
k_kilova@abv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ВЛИЯНИЕ НА ROSUVASTATIN ВЪРХУ НИВА НА ЦИТОКИНИ ПРИ
МОДЕЛ НА ОСТРО ВЪЗПАЛЕНИЕ ПРИ ПЛЪХОВЕ**

**Мария Георгиева-Котетарова¹, Иванка Костадинова¹, Мариана
Мурджева², Делян Делев¹, Илия Костадинов¹**

**Катедра Фармакология и Клинична Фармакология, Медицински
Факултет, Медицински Университет – Пловдив
Катедра Микробиология и Имунология, Фармацевтичен Факултет,
Медицински Университет – Пловдив**

**EFFECT OF ROSUVASTATIN ON THE SERUM LEVELS OF
CYTOKINES IN A MODEL OF ACUTE INFLAMMATION IN RATS**
**Maria Georgieva-Kotetarova¹, Ivanka Kostadinova¹, Mariana Murdjeva²,
Delian Delev¹, Iliia Kostadinov¹**

**1Department of Pharmacology and Clinical pharmacology, Faculty of
Medicine, Medical University-Plovdiv**

**2Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmacy,
Medical University-Plovdiv**

Abstract

Recent evidence indicates that statins possess pleiotropic effects apart from their lipid-lowering activity. The aim of the present study was to investigate the anti-inflammatory effect of rosuvastatin in a model of acute inflammation. Materials and methods: Male Wistar rats were treated orally for 90 days with rosuvastatin 10 and 20 mg/kg bw. Control group was treated orally with saline 1 ml/100 g bw. At the day of the experiment a fourth group received orally indomethacin 9 mg/kg bw. After the 90-day period paw edema was induced by carrageenan injection and the footpad volume was measured at the 4th hour using plethysmometer. Blood was collected and plasma concentrations of pro-inflammatory cytokine TNF- α and anti-inflammatory cytokine IL-10 were measured. Results: Indomethacin significantly reduced the extent of the paw edema at the 4th hour after the carrageenan injection compared to the saline treated group. Administration of rosuvastatin in both doses produced significant inhibition of the edema compared to the saline treated group. There was no significant difference in plasma levels of TNF- α and IL-10 in rosuvastatin-treated animals compared to the animals, receiving saline. Conclusion: Rosuvastatin exerts anti-inflammatory effect in a model of carrageenan-induced paw edema, but does not change plasma cytokine levels.

Key words: statins, anti-inflammatory, IL-10, TNF α

Въведение

Статините са широко използвани средства в терапията на сърдечно-съдовите заболявания. Освен липидопонижаващо действие те притежават и редица плейотропни

ефекти като противовъзпалително, невропротективно, имуномодулиращо действие. Противовъзпалителното действие на статините е важен допълнителен фактор при превенцията на атеросклерозата, тъй като възпалението играе важна роля при прогресирането и при възникването на усложнения от атеросклерозата (van de Ree, 2003). Инфламаторните цитокини имат съществена роля при натрупването на левкоцити и възпалителните процеси при атеросклерозата. Дисфункцията на ендотелните клетки се индуцира от VLDL, оксигениран LDL, ендотоксин и инфламаторни цитокини като TNF- α , INF γ , IL-1, IL-2, IL-8, IGF-1 (Proost, 1996).

Влиянието на различни представители на статините е изследвано клинично и експериментално. При пациентите със хиперхолестеролемия е отчетено значително намаление на нивата на проинфламаторните цитокини IL-6, IL-1 и TNF- α след 8-седмично лечение (Ascer, 2004). Намалени нива на провъзпалителни цитокини (IL-6 и TNF- α) са регистрирани при приложение на atorvastatin 10 mg/kg bw на модел на артрит при плъхове (Barsante, 2005) и при модел на атеросклероза при мишки (Momi, 2012).

Целта на настоящето проучване е изследване противовъзпалителното действие на rosuvastatin чрез влиянието му върху обема на отока, предизвикан с карагенин и върху серумните нива на проинфламаторния цитокин TNF- α и антиинфламаторния IL-10.

Материал и методи

В изследването са използвани бели мъжки плъха порода Wistar със средно тегло 180-200 грама, отглеждани при стандартни лабораторни условия (температура $26 \pm 1.0^{\circ}$, 45% влажност на въздуха, със светъл тъмен цикъл 12/12), с достъп до храна и вода ad libitum. Експериментите са одобрени от Българската Агенция по Безопасност на Храните (регистрационен №51/30.06.2011г.) и от Комисията по Етика към Медицински Университет – Пловдив, протокол №3 от 25.07.2012г. Животните са третирани ежедневно със изследвания статин в продължение на 90 дни, паралелно с контролна група (n=8). В деня на експеримента се включва и контролна група с indomethacin като стандарт за противовъзпалително действие.

Група I – контролна група животни, третирани с физиологичен разтвор 1ml/100 g p.o.

Група II – животни, третирани перорално с indomethacin 9 mg/kg bw p.o. (само в деня на експеримента)

Група III – животни, третирани перорално с rosuvastatin 10 mg/kg bw p.o.

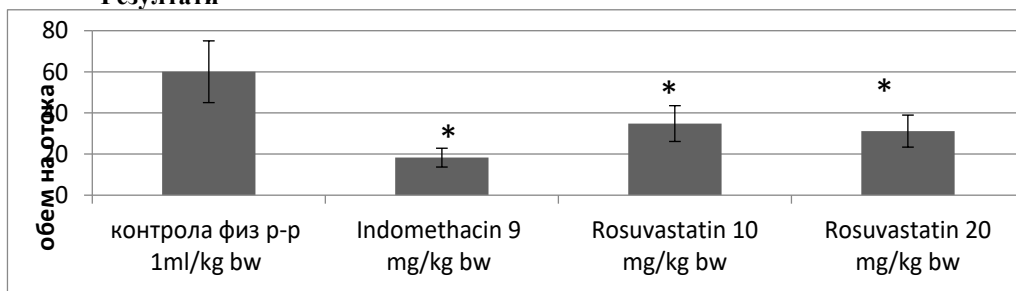
Група IV – животни, третирани перорално с rosuvastatin 20 mg/kg bw p.o.

След 90-дневния период се предизвиква модел на остро възпаление чрез въвеждане на карагенин (carageenan-induced paw edema). В задната дясна лапа на всички животни се инжектира 0,1 ml от 1% разтвор на карагенин в 0,9% натриев хлорид за предизвикване на карагенинов оток. С модифициран плетизмометър се отчита обемът изместена течност от задната дясна на плъха преди (V_0) и 4 часа (V_1) след третирането с карагенин (Ugo Basile, Italy). Прилага се формулата $[(V_1 - V_0) : V_0] \cdot 100$ за изчисляване на обема на отока на 4-тия час от предизвикване на възпалението.

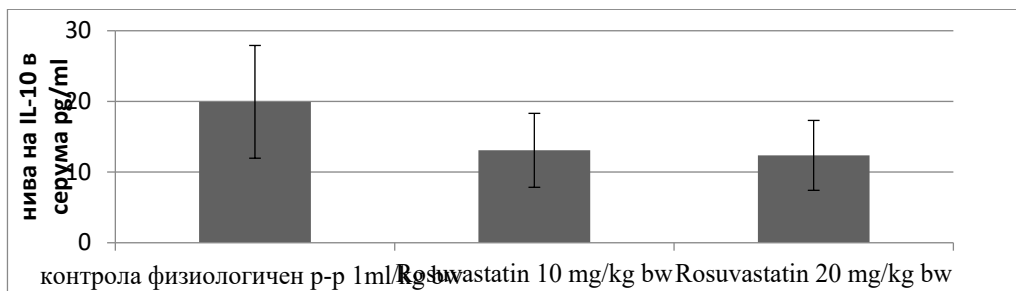
Кръв за имунологични изследвания на TNF- α и IL-10 в серума се събира чрез хиперемия на латерални кръвоносни съдове на опашката на плъха. Цитокиновите нива са измерени с **ELISA ридер** (TECAN), окомплектован и с **миццо устройство** (SUNRISE).

За обработка на данните е използвана статистическа програма SPSS 17.0. За всеки от показателите се определя средна аритметична стойност и стандартна грешка на средната аритметична при степен на достоверност $p \leq 0,05$. За определяне на разпределението е използван непараметричен анализ Komogorov-Smirnov. При равномерно разпределение за анализ на данните е използван параметричен анализ Independent sample T-test. При наличие на неравномерно разпределение е предпочетен непараметричния Two-independent-samples test (Mann-Whitney).

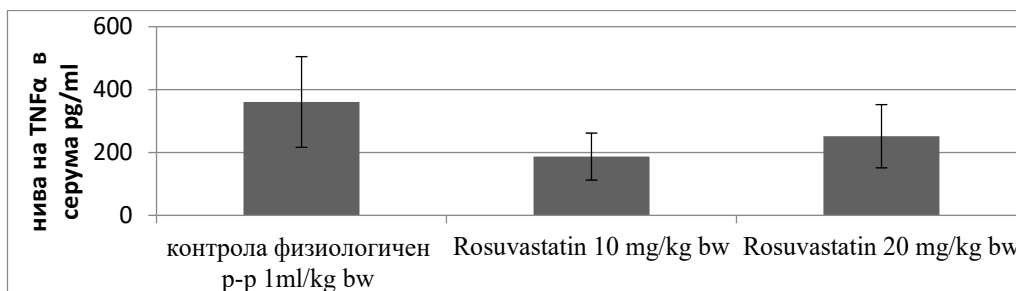
Резултати



Фиг. 1 - Влияние на rosuvastatin върху обем на отока, предизвикан с карагенин



Фиг. 2 - Влияние на rosuvastatin върху нивата на IL-10 в серума (pg/ml) при възпаление, предизвикано с карагенин



Фиг. 3 - Влияние на rosuvastatin върху нивата на TNF- α в серума (pg/ml) при възпаление, предизвикано с карагенин

При отчитане обема на карагениновия оток на четвъртия час от експеримента се установява сигнификантно намаление на обема на отока при групата, третирана с indomethacin спрямо групата, третирана с физиологичен р-р (фиг.1). При групите, третирани с rosuvastatin се отчита статистически значимо редуциране на обема на отока, предизвикан с карагенин, спрямо контролната група (фиг.1). При изследване на серумните нива и на двата цитокина не установяваме сигнификантна разлика между опитните и контролната група (фиг.2, фиг.3).

Обсъждане: Карагениновия оток протича в две фази. Ранната фаза се наблюдава през първия час и се дължи на освобождаването на хистамин, серотонин и брадикинин и в по-малка степен простагландини. Късната фаза (след първия час) се свързва с инфилтрация с полиморфонуклеарни левкоцити (ПМН Л), както и с продукцията на простагландини (Di rosa, 1971). Карагенина активира макрофагите и ПМН левкоцитите, които секретират голям брой про-инфламаторни медиатори. В късната фаза на карагениновия оток от ПМН левкоцитите се продуцират свободни кислородни радикали (СКР) и се отделят цитокини

като TNF- α и IL-6, които играят важна роля при различните форми на възпалението (Ghaisas, 2010).

След 90-дневно претретиране със rosuvastatin при модел на карагениново възпаление на бели пльохве установяваме сигнификантно намаление на обема на отока при всички опитни групи спрямо контролата, което доказва наличието на противовъзпалително действие при изследвания статин. В достъпната ни литература се проучва противовъзпалителното действие на статините при модели на остро и хронично възпаление. Редица изследвания потвърждават нашите резултати за противовъзпалителното действие на статините при модел на остро възпаление. Chaisas et al. установяват, че atorvastatin и rosuvastatin в доза 3 и 10 mg/kg bw намаляват значително карагениновия оток от четвъртия до шестия час след индуциране на възпалението в сравнение с контролната група (Ghaisas, 2010). Lovastatin в дози 2 и 5 mg/kg bw също значително инхибира карагениновия оток на задна лапа на четвъртия час от предизвикване на възпалението (Goncalves, 2011). Nežic et al. установяват противовъзпалителното действие на simvastatin на карагенинов оток на задна лапа. Simvastatin в дози от 5 до 30 mg/kg bw значително е редуцирал отока, като ефекта е най-изразен при доза 20 mg/kg bw и е сравним с този на indomethacin (Nežic, 2009).

При нашето проучване не установяваме сигнификантна промяна в нивата на цитокините при приложението на rosuvastatin. Противоположно на нашите данни Kata et al. установяват, че rosuvastatin увеличава нивата на IL-10 и намалява проинфламаторните цитокини IL1 β и TNF α при клетъчни култури на микроглиални клетки, третирани със LPS (Kata, 2016). Nežic et al. установяват, че претретиране със simvastatin намалява нивата на TNF- α и IL1 β , но не променя нивата на IL-6 при *in vivo* възпаление, индуцирано с LPS (Nežic, 2009). Simvastatin значително редуцира отделянето на TNF- α при LPS-стимулирани макрофаги (Leung, 2011). Разликите в описаните резултати вероятно се дължат на различните *in vivo* и *in vitro* модели на възпаление, който са използвани в експериментите. Противоречивите данни са основа за допълнителни изследвания за пълното изясняване на имуномодулиращото действие на rosuvastatin.

Библиография

1. van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM et al. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2003; 166(1):129-35.
2. Proost P, Wuys A, van Damme J. The role of chemokines in inflammation. *Int J Clin Lab Res*. 1996; 26(4):211-23.
3. Ascer E, Bertolami MC, Venturinelli ML et al. Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2004; 177(1):161-6.
4. Barsante MM, Roffe E, Yokoro CM et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *Eur J Pharmacol*. 2005; 516(3):282-9.
5. Momi S, Monopolo A, Alberti PF et al. Nitric oxide enhances the anti-inflammatory and anti-atherogenic activity of atorvastatin in a mouse model of accelerated atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2012; 94(3):428-38.
6. Di rosa M, Giroud JP, Willoughby DA. Studies on the mediators of acute inflammatory response induced in rats in different sites of carrageenan and turpentine. *J Pathol*. 1971; 104(1):15-29.
7. Ghaisas MM, Dandawate PR, Zawar SA et al. Antioxidant, antinociceptive and anti-inflammatory activities of atorvastatin and rosuvastatin in various experimental models. *Inflammopharmacology*. 2010; 18(4):169-77.
8. Goncalves DO, Calou IB, Siqueira RP et al. In vivo and in vitro anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of lovastatin in rodents. *Braz J Med Biol Res*. 2011; 44(2):173-81.
9. Nežic L, Skrbic R, Dobric S et al. Simvastatin and indomethacin have similar anti-inflammatory activity in a rat model of acute local inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009; 104(3):185-91.
10. Kata D, Foldesi I, Feher LZ, Hackler L, Puskas LG, Gulya K. Rosuvastatin enhances anti-inflammatory and inhibits pro-inflammatory functions in cultured microglial cells. *Neuroscience*. 2016; 314:47-63.
11. Leung PO, Wang SH, Lu SH et al. Simvastatin inhibits pro-inflammatory mediators through induction of heme oxygenase-1 expression in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages. *Toxicol Lett*. 2011; 207:159-66.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ЛОКАЛНО ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНО ДЕЙСТВИЕ НА ЕКСТРАКТ ОТ БРЕЙ (TAMUS COMMUNIS L.)

Мартина Савова¹, Елени Папагиани² Лилия Василева³, Кремена Сарачева³, Даринка Димитрова⁴, Марияна Аргирова⁵
¹Фармацевтичен факултет; ² Медицински факултет; ³Катедра фармакология и лекарствена токсикология, Фармацевтичен факултет; ⁴Катедра фармакология и клинична фармакология, Медицински факултет; ⁵Катедра химични науки, Фармацевтичен факултет, Медицински Университет Пловдив, България

ANTI-INFLAMMATORY ACTION FROM TAMUS COMMUNIS L. EXTRACT IN TOPICAL APPLICATION

Martina Savova¹, Eleni Papagianni², Liliya Vasileva³, Kremena Saracheva³, Darinka Dimitrova⁴, Mariyana Argirova⁵
¹Faculty of Pharmacy; ² Faculty of Medicine; ³Department of Pharmacology and Drug Toxicology, Faculty of Pharmacy; ⁴Department of Pharmacology and Clinical pharmacology, Faculty of Medicine; ⁵Department of Chemical Sciences, Faculty of Pharmacy; Medical University Plovdiv, Bulgaria

Abstract

Tamus communis L. (family Dioscoreaceae) is used in the traditional medical systems in Bulgaria, Balkan Peninsula, central and southern Europe, northern Africa and western Asia as local anti-inflammatory agent. The extract of roots and rhizomes is rich of phenanthrenes and dihydrophenanthrenes, phenols, furanocoumarins and flavonoids which exert antiviral activity, antitumour activity and smooth muscle-relaxing activity. The aim of the present study is to investigate anti-inflammatory action of topical application of *Tamus communis* L. extract. Male Wistar rats were treated with: A: controls 70% ethanol; B: 1.5% ethanol solution of Diclofenac; C: 1% ethanol *Tamus communis* L. extract; Г: 2% ethanol *Tamus communis* L. extract. The model of acute inflammation with injection of carrageenan and the model of subacute proliferative inflammation by inducing of granuloma were used. Our results showed that anti-inflammatory effect of *Tamus communis* L. is better expressed in the model of acute inflammation. The *Tamus* extract at concentration 1% showed local anti-inflammatory effect similar to the reference drug Diclofenac in acute inflammation model. The extract with higher concentration is with stronger local anti-inflammatory effect than non-steroidal anti-inflammatory agent Diclofenac. Our experiments showed that the *Tamus* extract has less pronounced effect on chronic inflammation in “cotton-pellet” test.

Keywords: *Tamus communis* L. extract, rats, carrageenan, “cotton pellet” inflammation

Въведение

Бреят (*Tamus communis* L.≡ *Dioscorea communis* L., Dioscoreaceae) е многогодишно уивно двудомно тревисто растение. Разпространено е на територията на Европа, включително в България, Северна Африка и Арабския полуостров. В народната медицина се използват коренищата и плодовете му за лечение на ревматизъм, артрози, лумбаго и дерматози (Kovács A et al., 2007). Най-често се прилага под формата на извлек в зехтин, но е възможно и използването на изсушена дрога за посипване на рани с цел ускоряване на заздравяването им (Асенов Ив и съавт., 1998). В експериментални проучвания са описани още противовирусно, спазмолитично, противотуморно и противовъзпалително действия (Al-Khateeb E et al., 2012). Извлеките за експериментални цели са правени с етанол, метанол, хлороформ и други органични разтворители, защото е установено, че водните извлекци са бедни на фенолни съединения и фенантрени. Счита се, че основният лечебен ефект на растението се дължи на тях. Природните фенантрени и тяхната биологична активност при растения от семейство Dioscoreaceae и други семейства са сравнени по отношение на противоболково, противовъзпалително, антиалергично действие, антиагрегантно действие и фитотоксичност (Kovács A et al., 2008). Цитотоксичност по отношение на туморни клетки е установена при пет фенантрена в метанолов екстракт на прясни корени от билката Бреј (Réthy B et al., 2006). Клинични проучвания във фаза II доказват противотуморното действие на *Tamus communis* L при солидни тумори, включително мултирезистентни карциноми (Cirila A and Mann J, 2003).

Настоящото проучване има за цел да изследва противовъзпалителното действие при локално приложение на екстракт от коренище на Бреј.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Материали: Изсушени корени от бреј (*Tamus communis* L.), закупени от местен производител, 96% етанол, дестилирана вода и Diclofenac sodium.

Мъжки бели плъхове порода Wistar (4 групи, n = 8) бяха третирани локално с:

- 1) Контролна група – етанол 70%;
- 2) Позитивна контрола – диклофенак 1,5% разтвор в 70% етанол;
- 3) Спиртен екстракт от *Tamus communis* 1% (TC1);
- 4) Спиртен екстракт от *Tamus communis* 2% (TC2).

Метод на екстракция:

За приготвянето на екстракта е използван Сокслет-екстрактор. Като извличител е използван 96% етанол. Полученият извлек е концентриран с помощта на вакуум-изпарител.

За локалното приложение екстракта бе разреден с дестилирана вода, за да се получи екстракт в 70% етанол.

За да можем да направим сравнение на ефекта на екстракта – доза/ефект бе изчислена индиректно концентрацията на екстрахираните вещества посредством гравиметрия.

За фармакологичното изследване са получени 1% и 2% екстракти от корени на бреј (TC1 и TC2) в 70% етанол.

Модел на остро възпаление чрез инжектиране на карагенин

Използван за определяне на потенциална COX-инхибираща активност. Плетизмометрично се измерва обемът (V) на лапата на животното преди и на 2,3,4 и 24ч. след инжектиране с карагенин. За целта беше използван плетизмометър на Ugo Basile, Italy. Тестовите разтвори се нанасят локално по 0,1 ml на животно половин час след инжектиране на карагенина и се повтарят четири пъти през час съответно в 8:45; 9:45; 10:45; 11:45 и на следващия ден в 9:00. Инхибицията на отока на лапата беше изчислена процентно съгласно формулата на Тринус и сътр.:

$$\% \text{ инхибиция отока на лапата} = (V_{\text{контрола}} - V_{\text{тестова група}}) / V_{\text{контрола}} * 100$$

$V_{\text{контрола}}$ – среден обем на лапата на контролната група

$V_{\text{тестова група}}$ – среден обем на лапата на експерименталната група

Модел на подостро пролиферативно възпаление

„Cotton pellet“ тест за индуциране развитието на гранулом тип „чуждо тяло“. Стерилни памучни тампони с начално тегло $20 \pm 1 \text{ mg}$ бяха субкутанно имплантирани билатерално от двете страни на гръбначния стълб на животните. На 10-я ден след имплантирането формираните грануломи се екстрахират и се сушат 12h при температура 60°C . Апликация на разтворите по групи се нанася локално върху раните два пъти дневно в 9:00 и 13:00 до края на експеримента. Инхибицията на формираните грануломи се изчислява процентно съгласно формулата:

$$\% \text{ инхибиране формирането на гранулом} = (M_{\text{контрола}} - M_{\text{тестова група}}) / M_{\text{контрола}} * 100$$

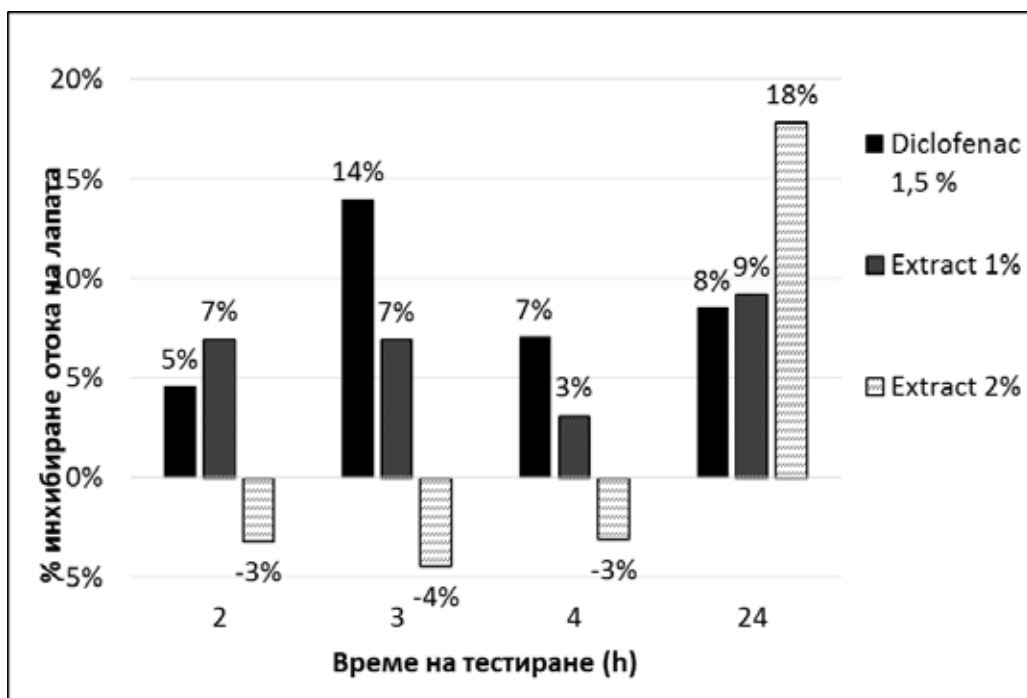
$M_{\text{контрола}}$ – средно сухо тегло на гранулома на контролните животни

$M_{\text{тестова група}}$ – средно сухо тегло на гранулома на животните от тестовата група

Статистическа обработка на получените резултати: За всички показатели бе изчислена средната аритметична стойност (MEAN) и стандартната ѝ грешка (SEM). Резултатите бяха трансформирани съгласно представените формули в проценти. $P < 0,05$ бе приета за статистически значима разлика.

Резултати от модела на карагенинов оток

Групата третирана с разтвор на диклофенак 1,5% показва най-висок процент инхибиране развитието на отока на трети час от тестирането (14 %) спрямо контролната група на съответния час. Екстрактът от брей и в двете използвани концентрации 1 % (TC1) и 2 % (TC2) показва най-висок процент инхибиране на отока на 24^а час от теста, съответно 9 % и 18 % спрямо контролната група. Тези стойности показват тенденция за зависимост доза-ефект при локалното приложение на екстракта. (Фигура 1)



Фигура 1. Инхибиране отока на лапата при карагенинов модел на възпаление (%)

Резултати от „cotton pellet” тест:

Екстракта в двете концентрации 1 % и 2 % показва ниски проценти на инхибиране формирането на гранулом, съответно 2 % и 4 %. Тези данни са в подкрепа на получените при теста за карагенинов оток, като сочат по-изразен ефект при по-високата концентрация. (Таблица 1)

Таблица 1. Резултати от “cotton pellet” тест – средно сухо тегло на грануломатозната тъкна

% инхибиране формирането на гранулом		2,037045 %	4,174845 %
	Контролна група	TC1	TC2
mean	79,81333 mg	78,1875 mg	76,48125 mg
SEM	3,52055 mg	6,423394 mg	3,243479 mg

Заключение

Получените от нас резултати ни позволяват да заключим, че противовъзпалителният ефект на *Tamus communis* е по-добре изразен при модел на остро възпаление. На 24-тия час при модел на остро възпаление 1% екстракт на *Брей* показва съизмерим локален противовъзпалителен ефект с референтното лекарство Diclofenac. По-високата концентрация (2%) на екстракт от *Брей* е с по-силно изразен локален противовъзпалителен ефект от нестероидното противовъзпалително средство Diclofenac. В литературата се срещат данни, че инхибиращият ефект на *Tamus communis* върху формирането на грануломи е сравним с този на hydrocortison (Mascolo N et al., 1987) и phenylbutazon (Carasco F et al., 1983). Нашите експерименти сочат, че екстракта от *Брей* повлиява в по-слаба степен хроничното възпаление тип „чуждо тяло“. По-добър противовъзпалителен ефект и при този тест има по-високата концентрация.

Tamus communis L. е ксантин-оксидазен инхибитор със значима антиоксидантната и противовъзпалителната активност, които вероятно се дължат на съдържанието на фенолни съединения (Boumerfeg S et al., 2009). По-късно е доказано, че растението съдържа още кумарини, флавоноиди, стилбени и лигнини (Bilto Y et al., 2012). Силно изразена антиоксидантната активност имат фуранокумарините 5,8-dimethoxypsoralen и heraclinin (Zerargui F et al., 2015). Екстрактът от *Tamus communis* L. е с доказана (in vitro) не само антиоксидантна, но и антибактериална активност, дължаща се на високото съдържание на полифенолни съединения и флавоноиди. Той инхибира растежът на четири бактериални щамове: *S. aureus*, *E. agglomerans*, *S. marcescens* и *Bacillus* sp. (Belkhiri F et al., 2015).

Локалната употреба на билков екстракт от *Tamus communis* L. при кожни инфекции би намалила риска от развитие на бактериална резистентност и развитието на алергични реакции. Клинично би се изразило в по-бързото зараване на инфектирани рани и кожни лезии.

Литература:

Асенов И, Гусев Ч, Китанов Г, Николов С, Петков Т, (1998). Билкосъбиране, Билер, София.

Al-Khateeb E, Ohan A, Al-Ani H, (2012). Cytotoxicity studies of *Tamus communis* root and berries extracts on human HEp-2 and AMN-3 carcinoma cells. Hygeia J.D.Med., 4(2): 1-5.

Belkhir F, Bafhani A, Boumerfeg S, Charef N, Khennouf S, Arrar L (2015). In vitro antioxidant and antibacterial activities of *Tamus communis* L root extracts from Algeria. International Journal of Current Research, 7(5): 15621-15627.

Bilto Y, Suboh S, Aburjai T, Abadalla S (2012). Structure activity relationships regarding the antioxidant effects of the flavonoids on human erythrocytes. Nat Sci, 4: 740-747.

Boumerfeg S, Baghiani A, Messaoudi D, Khennouf S, Arrar L, (2009). Antioxydant properties and xanthine oxidase inhibitory effects of *Tamus communis* L. root extract. Phytotherapy research, 23: 283-288.

Capasco F, Mascolo N, Autore G, De Simone F, Senatore F, (1983). Anti-inflammatory and analgetic activity in alcoholic extract of *Tamus communis* L. J. Ethnopharmacology, 8: 321-325.

Cirla A, Mann J (2003). Combretastatins: from natural products to drug discovery. Nat Prod Rep, 20: 558-564.

Kovács A, Forgo P, Zupkó I, Réthy B, Falkay G, Szabó P, Hohmann J, (2007). Phenanthrenes and a dihydrophenanthrene from *Tamus communis* and their cytotoxic activity. Phytochemistry, 68: 687-691.

Kovács A, Vasas A, Hohmann J, (2008). Natural phenanthrenes and their biological activity. Phytochemistry, 69: 1084-1110.

Mascolo N, Autore G, Capasso F, (1987). Local anti-inflammatory activity of *Tamus communis*. J Ethnopharmacology, 19: 81-84.

Réthy B, Kovács A, Zupkó I, Forgo P, Vasas A, Falkay G, Hohmann J, (2006). Cytotoxic phenanthrens from the Rhizomes of *Tamus communis*. Letter. Planta Med, 72: 767-770.

Zerargui F, Boumerfeg S, Charef N, Baghiani A, Djarmouni M, Khennouf S, Arrar L, Zarga M, Mubarak M (2015). Antioxidant potentials and xanthine oxidase inhibitory effect of two furanocoumarins isolated from *Tamus communis* L. Medicinal Chemistry, 11: 506-513.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ИНФЕКЦИЯ С CLOSTRIDIUM DIFFICILE
ПРИ ПАЦИЕНТ С ХИВ/СПИН**

Петър Василев¹, Марияна Стойчева^{1,2}

1.Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МФ, МУ Пловдив; 2.Клиника по инфекциозни болести, паразитология, УМБАЛ“Св Георги“ Пловдив.

**INFECTION WITH CLOSTRIDIUM DIFFICILE
IN PATIENT WITH HIV/AIDS**

Petar Vasilev 1, Mariana Stoicheva 1,2

1. Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine, Medical Faculty, MU Plovdiv; 2. Clinic of Infectious Diseases, Parasitology, University Hospital "St George" Plovdiv.

Abstract

Clostridium difficile infection (CDI) is a problem of increasing significance, and in HIV positive is 2 times more common than in the general population. We present a clinical case of infection with *Clostridium difficile* in an HIV / AIDS patient, in view of a stronger association of risk factors and a heavier course of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in immunocompromised patients. The methods of clinical and epidemiological analysis, laboratory, microbiological, serological and imaging studies are used. A. G. G., 36 years old man, who had been diagnosed with HIV infection three years ago. Does not take antiretroviral therapy (ART). In recent months, it has been coughing, common fatigue, increased temperature, weight reduction. He enters the clinic in a severe general condition in cachexia, with physical and Rø pneumonia, respiratory failure, severe oropharyngeal candidiasis. Antibacterial treatment with Septrin, Ceftriaxon, Meronem, Clindamycin. In the course of hospitalization, the patient unlocked a severe diarrhea syndrome. *Clostridium difficile*-associated diarrhea has been identified, requiring treatment with

Metronidazole. *Clostridium difficile*-associated diarrhea should be suspected and actively sought in patients with diarrhea occurring during or after antibacterial therapy. HIV/AIDS patients are at high risk of contracting *Clostridium difficile* due to frequent hospitalization, antibiotic exposure and immunosuppression. KEY WORDS: *Clostridium difficile*-associated diarrhea, coinfection, HIV/AIDS.

Въведение. *Clostridium difficile* инфекцията (CDI) е проблем с нарастваща значимост, а при ХИВ позитивни е 2 пъти по-честа отколкото в общата популация.

Цел. Представяме клиничен случай на инфекция с *Clostridium difficile* при пациент с ХИВ/СПИН, с оглед на по-високия риск и по-тежкото протичане на CD-асоцирана диария при имунокомпрометирани.

Материали и методи. Използвани са методите на клиничен и епидемиологичен анализ, хематологични, клинично-химични, микробиологични, серологични образни и инструментални изследвания.

Резултати и обсъждане. А. Г. Г., 36г., MSM, с установена преди 3 години ХИВ-инфекция, в Испания по повод на *Pneumonia pneumocystis*. Не желае и не приема антиретровирусна терапия (ART). Не е провеждал изследвания и лечение до хоспитализацията. През последните месеци заболява с кашлица, главоболие, обща отпадналост, повишаване на температурата, болка в стомаха, гадене, повръщане и диарични изхождания. През последните месеци заболява с кашлица, главоболие, обща отпадналост, повишаване на температурата, болка в стомаха, гадене, повръщане и диарични изхождания.

Таблица 1. Клинично-хематологични изследвания.

ПКК	27/10	28/10	30/10	2/11	6/11	10/11	24/11	1/12	7/12	12/12	15/12
HGB	63	69	66	98	79	105	84	85	78	85	94
RBC	2,48	2,6	2,63	3,65	3,2	3,96	3,18	3,14	2,83	2,92	3,5
WBC	4,6	6,4	2,96	3,4	3,73	6,6	2,67	5,7	5,25	4,8	2,9
PLT	319	278	277	236	275	318	221	460	492	410	368
HCT	0,201	0,199	0,210	0,30	0,259	0,33	0,250	0,266	0,245	0,350	0,302
Neu%	89,3		85,9		87,5		86				89,3
Ео%	0,8		1,2		0,1		2,2				1
Мо%	5,1		4,5		4,9		3,3				1,7
Ly%	3,5		5,5		6,1		6,2				6,3

Данните от хематологичните изследвания показват тежък анемичен синдром, левкопения а диференциалната кръвна картина неутрофилия и лимфопения. Тромбоцитите са в референтни стойности, независимо от очакваната и обичайна за СПИН тромбоцитопения.

От биохимичните изследвания прави впечатление хипоалбуминемията, която не се повлиява от многократните инфузии на биопродукти, леко повишени стойности на ензимите GGT, ALP и AMYL. По време на хоспитализацията се повиши нивото на аминотрансферазите, което съвпадна с влошаване в общото състояние на пациента.

Таблица 2 Клинико-химични изследвания.

БИОХ	27/10	30/10	4/11	10/11	24/11	15/12
GLUC	4,5		4	5,1	4,4	8,7
PROT	68	62	67	56	65	67
ALB	27	25	26	23	31	27
UREA	3,5		5,3	11,3	3,5	3,5
CREA	72		78	89	74	60
TBIL	6,4			6,2	9,4	7,1
DBIL	1,4				2,5	2,8
ALT	15		141	136	49	34
AST	43		251	99	27	39
GGT	134				173	175
ALP	326				199	204
CHE	4860					
AMYL	187				205	154
LDH					377	
CRP	36			0		
CVE	85	>120	96	100	125	

Силно ускореното СУЕ е много характерен биомаркер за СПИН, респективно за индуцираното от ХИВ хронично възпаление. Електролитния състав и хемостазата не показва съществени отклонения. В урината: албумин и увеличен уробилиноген, бързопреходна ацетонурия и единични хиалинни цилиндри в седимента.

Микробиологичните изследвания за патогенни микроорганизми от гърлен и носен секрет, и копрукултура са отрицателни.

Паразитологично изследване на храрчка е негативно за *Pneumocystis*



Пулмография с рентгенографски данни за *Pneumonia interstitialis*, като най-вероятна етиология *Pneumocystis jereveci*. РСР в 60% от ХИВ + е дебют на болестта, а в 80% се появява в хода на инфекцията.

Стартира терапевтичен комплекс с: вливания на глюкозно-солеви разтвори; приложение на антибиотици - Ceftriaxon 1x2g i.v., Sulfamethoxazole/Trimethoprim 480mg, 2x2fl., i.v.; антимикотик – Fluconazole 100mg, 1x1caps.;

симптоматични средства – пробиотик, витамини от група В и С, гастропротектор и антидиарични средства; вливане на биологични продукти - кръвопреливане на еритроцитен концентрат и плазма. Рестартира ART с Darunavir (Prezista®), Ritonavir (Norvir®), Tenofovir + Emtricitabine (Truvada®).

Състоянието на пациента остана тежко като персистираща кашлица, главоболие, субфебрилитет, отслабено бронхо-везикуларно дишане с влажни хрипове двустранно. С прогресивно влошаване в състоянието, на 10 ден, пациентът изпадна в сопор, като в клиничната картина се установи и положителен синдром на менингоградикуларно дразнене, с оживени, симетрични сухожилно-надкостни рефлексии. Поради това се наложи провеждане на допълнителни изследвания. Осъществи се лумбална пункция с изтичане на безцветен и бистър ликвор, с WBC - $1 \times 10^6/l$, Т PROT – 0,66g/l, Gluc – 2,5mmol/l; при директна микроскопия и културелно изследване не се установиха микроорганизми; кръвно-газов анализ с данни за метаболитна ацидоза: рН – 7,395, BE - (-5); КАТ на главов мозък – с

нормална хакаактеристика на мозъчните структури и липса на патологична находка; КАТ на бял дроб - данни за белодробна хиперволемиа и реактивни плеврални изливи; ехокардиография с данни за намалена систолна функция на лява камера, хипокинезия на септум и малък перикарден излив; негативни урокултура и хемокултури; отрицателен (-) T-spot.TB; *Toxoplasma gondii* (ELISA) отрицателен. На базата на клиничните прояви, хематологичните, клинично-химичните и микробиологични изследвания на серум и ликвор, серологичните, образни и инструментални изследвания се прие, че се касае за ХИВ асоцииран Енцефалитис. Стартира комплексна противооточна терапия. Коригира се антибиотичната терапия като към терапевтичния комплекс се включи Meronem 3x2g i.v., и Clindamycin 4x600mg i.v., за 4 дни.

Един месец след терапията с Clindamycin пациентът повиши температура до 39°C, оплака се от спастична, коликообразна коремна болка и отключи диарийен синдром. Заболяването протече в средно тежка форма с интензитет от 5 до 10, течно-кашави диарични изхождания, без патологични примеси. Клинично-хематологичните и клинично-химичните изследвания не показаха характерни изменения, но се установи персистиране на констелацията с анемичен синдром, лимфопения, и хипоалбуминемия. Във фецес се доказаха токсини А/В на *Clostridium difficile* (ELISA). Чрез PCR се доказаха и гените за токсините GluD+/tcdB+. Към терапията се добави Metronidazol 500mg 3x1tabl., per os и Vancomycin 4x250mg per os за 10 дни. Диарийният синдром се овладя сравнително бързо, за 6-7 дни. Не възникнаха усложнения и не се наблюдава рецидив, въпреки очакванията за подобен ход, предвид тежката имуносупресия при пациента. Вероятно ранната адекватна терапия допринесе за бързото овладяване на CDI.

Заклучение. *Clostridium difficile*-асоциирана диария, трябва да се подозира и активно да се търси при пациенти, с диария възникнала по време, или след антибактериална терапия. Пациентите с ХИВ/СПИН са изложени на висок риск от заразяване с *Clostridium difficile*, поради честа хоспитализация, експозиция на антибиотици и имуносупресията.

Библиография.

Yancheva N. Diagnostic of HIV/AIDS, Science Infectious/Parasitology. 2/2013, 32-35 p. (Bg).

Collini PJ1, Kuijper E, Dockrell DH. Clostridium difficile infection in patients with HIV/AIDS. 2013 Sep;10(3):273-82. doi: 10.1007/s11904-013-0162-z.

Kumar N, Ekka M, P R, Ranjan S, Sinha S, Sharma SK, Chaudhry R, Sharma N, Ahmad H, Samantaray JC, Sreenivas V. Clostridium difficile infections in HIV-positive patients with diarrhoea. Natl Med J India. 2014 May-Jun;27(3):138-40.

Stefano Di Bella, Alexander W Friedrich, Esther García-Almodóvar, Maria Serena Gallon, Fabrizio Taglietti, Simone Topino, Vincenzo Galati, Emma Johnson, Silvia D'Arezzo and Nicola Petrosillo. Clostridium difficile infection among hospitalized HIV-infected individuals: epidemiology and risk factors: results from a case-control study (2002-2013). BMC Infectious Diseases. 201515:194.

Correspondence: Petar Vasilev, Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine, Medical Faculty, MU Plovdiv; Clinic of Infectious Diseases, Parasitology, University Hospital "St George" Plovdiv. bul. "Peshtersko shoes" № 66, Plovdiv,

e-mail: pvasilev1985@gmail.com.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

СЪРДЕЧНО- СЪДОВ РИСК ПРИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИТЕ СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ – УЧАСТИЕ НА RANKL , OPG И TNF ALPHA
Величка Попова¹, Заприн Въжев², Живко Пешев³, Мариела Генева-
Попова¹ , Красимир Краев¹ , Константин Баталов⁴ , Мария Краева⁴ ,
Марияна Желязкова¹ , Мина Иванова¹, Йовко Рончев⁵

1Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, Клиника по ревматология, УМБАЛ »Каспела», 2Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, Катедра по сърдечна и съдова хирургия, клиника по кардиохирургия на УМБАЛ»Св. Георги», 3Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, Катедра по клинична обща и клинична патология,4Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, 5Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, Катедра по клинична лаборатория, УМБАЛ»Каспела»

CARDIOVASCULAR RISK IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES - PARTICIPATION OF RANKL, OPG AND TNF ALPHA
Velichka Popova¹, Zaprin Vazhev², Jivko Peshev³, Mariela Geneva-
Popova¹, Krasimir Kraev¹, Konstantin Batalov⁴, Mariya Kraeva⁴,
Mariyana Jelyazkova¹, Mina Ivanova¹, Yovko Ronchev⁵

1Medical University of Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Clinica of Rheumatology UMHAT”Kaspela” 2Medical University of Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Cardiosurgery, Clinica of Cardiac Surgery and Vessels Surgery, UMHAT”Sv. Geordy 3Medical University of Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Clinical General and Clinical Pathology, 4Medical University Plovdiv, Faculty of Medicine, 5Medical University of Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Clinical Laboratory, University Hospital "Kaspella"

Abstract: Cytokines are low molecular protein mediators involved in the regulation of many physiological processes - regulate inflammatory and immune responses. Proinflammatory

cytokines have pro-atherogenic effects, they involved in all stages of atherosclerotic plaque formation, and all cells that form the atheroma produce cytokines as a response to various stimuli, as well as mediating plaque vulvariness and instability. Today, atherosclerosis is considered to be a chronic inflammatory process of the arterial wall in response to endogenous modified structures (LH), with subsequent immune response (innate and acquired) involving a host of cell types following local and systemic synthesis of proinflammatory cytokines. Nikolay N. Anitschkow and Steinberg in the distant 1913 age determine the key role of cholesterol in the pathogenesis of atherosclerosis. Cells involved in atherosclerosis are T and B lymphocytes, NK cells, monocytes, macrophages, mast cells, dendritic cells, vascular endothelial cells and smooth muscle cells. They are located around a core of lipids, an extracellular matrix and a lipid rich debris from dead cells that produce different cytokines. Activated Th1 - proliferate in situ and secrete cytokines such as IFN- γ , TNF- α and IL-2. Th1 produces IFN- γ through which they exhibit different pro-atherogenic effects IFN- γ activates DCs and macrophages improves the antigenic Key words: OPG osteoprotegerin, RANKL ligand receptor activator of nuclear factor kappa, TNF α -tumor necrosis factor alpha, DC dendritic cells, IFN- γ interferon gamma, BC3 inflammatory joint diseases, ACS acute coronary syndrome. APC antigen presenting cells. performance efficiency further stimulates Th1 polarization.

Key words: OPG osteoprotegerin, RANKL ligand receptor activator of nuclear factor kappa, TNF α -tumor necrosis factor alpha, DC dendritic cells, IFN- γ interferon gamma, BC3 inflammatory joint diseases, ACS acute coronary syndrome. APC antigen presenting cells.

Въведение: Цитокините са нискомолекулни протеинови медиатори, които участват в регулацията на много физиологични процеси- регулират възпалителният и имуен отговори. Проинфламаторните цитокини притежават проатерогенни ефекти, участвуват във всички етапи на формирането на атеросклеротичните плаки и всички клетки, които формират атерома произвеждат цитокини като отговор на различни стимули, а също така и опосредстват плаковата вулнерабилност и нестабилност. Днес се приема, че атеросклерозата е хроничен възпалителен процес на артериалната стена в отговор на ендогенно модифицирани структури/ ох ЛПНП/, с последващ имуен отговор/ вроден и придобит, с участието на множество клетъчни типове , последващ локален и системен синтез на проинфламаторни цитокини. Още Nikolay N. Anitschkow и Steinberg в далечната 1913г. определят ключовата роля на холестерола в патогенезата на атеросклерозата. Клетките, които участвуват в атеросклерозата са : Т и В- лимфоцити, NK клетки , моноцити/, макрофаги, мастоцити, дендритни клетки, съдови ендотелни клетки и гладко- мускулни клетки. Разположени са около сърцевина от липиди , екстрацелуларен матрикс и богат на липиди дебрис от умрели клетки , които продуцират различни цитокини Активираните Th1 – пролиферират in situ и секретират цитокини като IFN- γ , TNF- α и IL-2. Th1 произвеждат IFN- γ , чрез който проявяват различни проатерогенни въздействия IFN- γ активира DCs и макрофагите подобрява ефективността на антигенното представяне стимулира допълнително поляризацията на Th1 .

Ключови думи: OPG- остеопротезерин, RANKL- лиганд на рецепторния активатор на нуклеарния фактор капа- бета, TNF α - тумор некрозис фактор алфа, DC- дендритни клетки, IFN- γ - интерферон гама, BC3- възпалителни ставни заболявания, ОКС- остър коронарен синдром. АПК- антиген представящи клетки.

Увод: TNF α - е ранен медиатор на острофазовия възпалителен отговор, взема участие в синтеза на редица хемокини : IL -6, CRP и др., повлиява левкоцитната адхезия. TNF α се еспресираща върху всички клетки на сърдечно- съдовите структури- основната предилекция върху ГМК на интима- медия и кардиомиоцитите. Променя ендотелната и съдова функция на ГМК, на ендотелните клетки и взаимодействията между клетките, участващи в имунния отговор, водещо до съдова дисфункция и прогресия на атеросклерозата.

Кардиомиоцити -разнопосочни механизми на въздействие- обратима и необратима исхемична увреда и участие и в :

реперфузията при пациенти с миокарден инфаркт

в ремоделирането на сърцето при сърдечна недостатъчност и след ОКС

кардиопротективни ефекти- вероятно зависими от активирането на специфичен рецепторен клетъчен подтип на рецепторите на TNF α и факторите : доза и време

RANKL и OPG- съдовите ГМК мигрират от туника интима до туника медия по време на прогресията на атеросклеротичните лезии. По време на тази миграция фенотипът им се променя- фенотип на остеобластните клетки. Биологичните ефекти на OPG е да се противопоставя на RANKL- предотвратява последващото стимулиране на рецептора. Нивото на OPG се увеличава и действа като механизъм за самозащита. Заедно с други възпалителни медиатори RANKL и OPG- играят решаваща роля във формирането на атеросклеротичната плака, нейното съзряване и калциране.

OPG- гликопротеин , открит и описан за първи път през 1997г. (Simonet et al.)- нарича го“ кост- протектиращ протеин“. Т е нов член на суперфамилията на тумор некрозис фактора, разтворим рецептор, действащ като примамка за RANKL и други лиганди. Синтезира се в много други тъкани, като бъбрек, плацента, кости, съдове, бели дробове и съдови структури. Съдовите гладкомускулни клетки го синтезират в резултат на различни стимули, също така защитава големите кръвоносни съдове от медиална калцификация . OPG функционира като антагонистичен "изкуствен рецептор" на RANKL (рецепторен активатор на NF- κ B лиганд)- член на суперсемејството TNF, който сигнализира чрез своя RANK рецептор върху моноцит- / макрофагеални прогенитори и стимулира образуването на кострезорбиращи остеокласти. На ниво кости OPG антагониста се експресира заедно с RANKL върху остеобластите, то на ниво съдови ГМК и ендотелни клетки на големите артерии - място, където RANKL обикновено отсъства, то индуцираното от възпалението и стимулирано вероятно от OPG , RANKL се експресира и се открива в Т-клетките и макрофагите в близост до атеросклеротичните лезии, и в цитокин-стимулирания ендотел . Нивото на OPG в серума се увеличава в отговор на увреждането на съдовата стена и продължаващия процес на възпаление в лезията на атеросклеротичната плака. Системата RANKL-RANK-OPG - е основен регулатор на ремоделирането на костите. Триадата-участва в различни физиологични и патологични процеси извън костната тъкан: активно участие на RANKL и OPG в съдовата патология, атерогенеза, артериална калцификация, нестабилност на плаките.

Данните за ролята на RANKL / RANK / OPG / при сърдечно- съдовите заболявания са противоречиви : протеините, медиращи костната минерализация са отговорни за атеросклеротичната калцификация на плаките. Възможно е серумното ниво на OPG да се повишава в отговор на увредата на съдовата стена и в хода на продължаващия процес на възпаление в резултат на компенсаторен механизъм с централна роля на RANKL. Проатерогенна роля на повишените нива на OPG-участието му в активирането на ендотелните клетки в присъствието на проинфламаторни цитокини и плаковата нестабилност

Материали и методи: В проучването са включени 95 пациенти с ОКС, от които 46 с ВСЗ и 49 без ВСЗ- средна възраст 69.59 ± 7.22 . От тях 46 пациенти с ВСЗ, 23 са с диагноза ревматоиден артрит (РА) и 23 с псориатичен артрит (ПсА) на средна възраст 68.74 ± 7 и 49 пациента без ВСЗ (средна възраст 70.39 ± 7.40 Изследваните показатели са серумните нива на TNF alpha RANKL, OPG на 24 и 48 h при пациенти с остър коронарен синдром с или без ВСЗ- РА или ПсА. Оценката на сърдечно- съдовия риск с GRACE score скалата - показатели за оценка- възраст, АН , пулсова честота, серумно ниво на креатинин, сърдечен арест, промени в СТ сегмента. Абнормни сърдечни ензими , ОШ- клас по Killip.

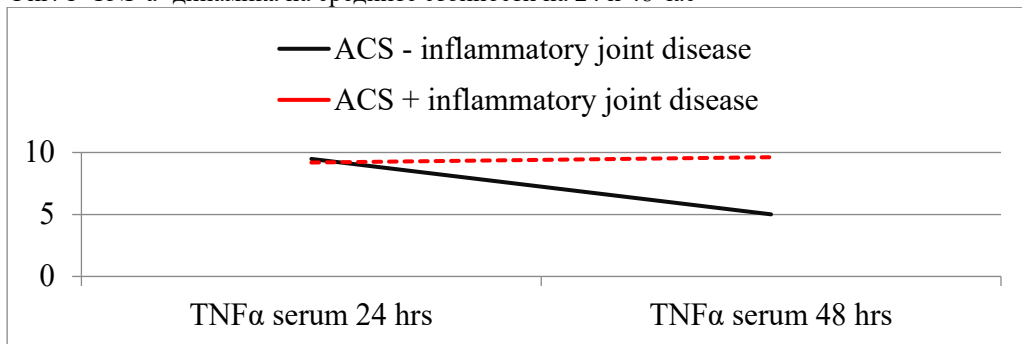
Място на изследване : Катедра по сърдечна и съдова хирургия към Медицински университет Пловдив и клиника по кардиохирургия. Продължителност на изследването от

2014- 2016г. Всички пациенти са подписали информирано съгласие и са спазени всички изисквания за защита на правата на пациента според декларацията на Хелзинки
 Използвани тестове: sOPG- TRANCE / TNFSF11 / RANKL ELISA Kit No. Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 11b (TNFRSF11B), Sandwich ELISA, Detection Range: 1-900 pg/mL Minimum Detection 1 pg/mL на фирмата RayBiotech . sTNF α Tumor Necrosis Factor ELISA Kit (TNF) AA 77-233 Human, Sandwich ELISA, sensitivity 1.0 pg / mL на фирмата - BOSTER. Изработването на всички проби се осъществи по протокол съгласно препоръките на производителя.

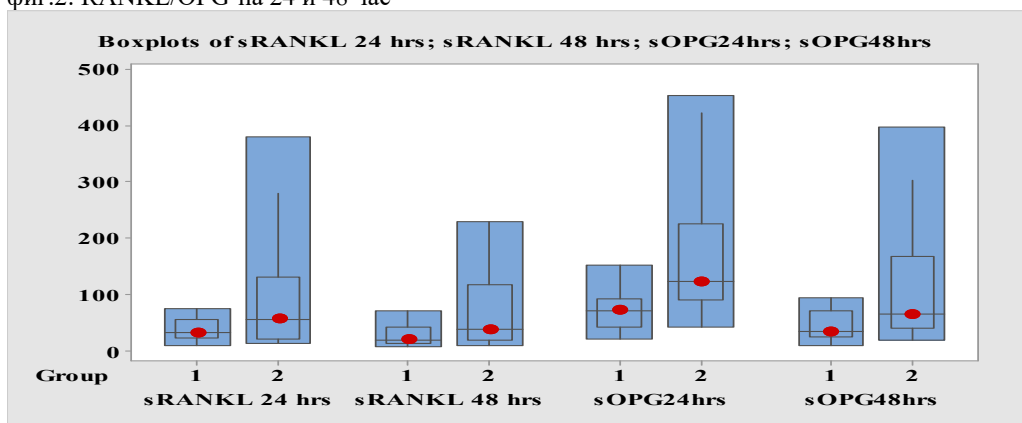
SPSS – версия 24 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Статистическият анализ включва непараметричния тест на Ман-Уитни U (Mann-Whitney U , като данните са измерени по ординална скала и/или не отговарят на условията за параметричен анализ (Ганева, 2016).

Резултати: Серумното ниво на TNF alpha ng/ml- при пациенти с ВСЗ – (n = 46) е 9.77 (\pm 6.06), съответно без ВСЗ- (n= 49)- 9.48 (\pm 7.86), съотношението спрямо GRACE score scale – е съответно при поциентите с ВСЗ - 140.46 (\pm 27.24) без ВСЗ- 137.26 (\pm 24.12). Демографското разпределение на пациентите е следното : средна възраст- ПА- (n= 23) - 67.39(\pm 7.42), ПсА (n= 23) - 70.09(\pm 6.37), без ВСЗ- (n= 49) - 70.39(\pm 7.40), от които с ВСЗ- 37 са мъже и 9 са жени. (\pm 7.42)

Фиг. 1 TNF α - динамика на средните стойности на 24 и 48 час



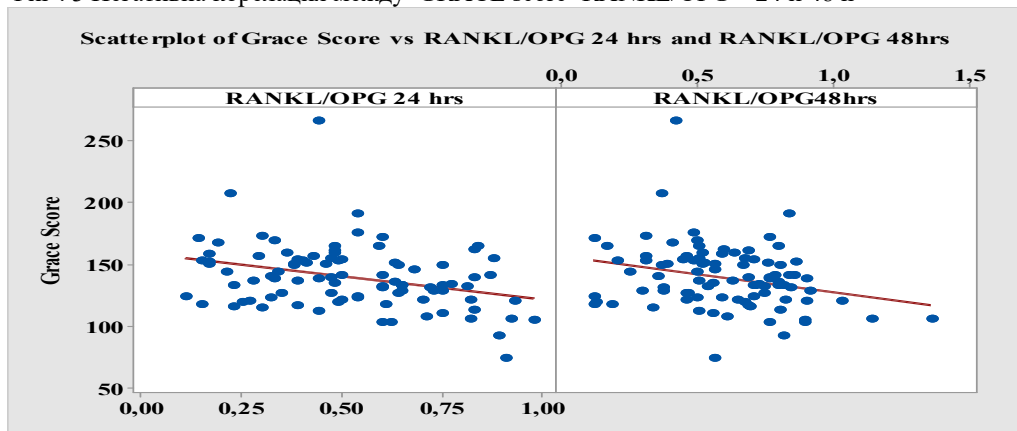
фиг.2: RANKL/OPG-на 24 и 48 час



Резултати RANKL: Резултатите показват статистически значими разлики – в групата с ВСЗ е налице значително по-високо ниво на sRANKL на 24 час ($p = .030$) и на 48 час ($p = .001$); и значително по-високи нива на sOPG на 24 час ($p < .001$) и на 48 часа ($p = .002$). Spearman Rho корелационният анализ - за изследване на връзката между сърдечно-съдовия риск от

ранна смърт, изразен като резултат GRACE, sRANKL на 24 и 48 час, sOPG на 24 и 48 час и съотношение RANKL / OPG на 24 и 48 час. Резултатът на GRACE показва значителна връзка с двата параметъра. Трябва да се отбележи, че макар и значителна, стойността на корелационния коефициент е доста ниска, което показва слабо свързване. Резултати RANKL/OPG- Налице е значителна, макар и доста слаба, негативна зависимост между резултата GRACE и RANKL / OPG на 24hrs $r_s = -.315$, $p = .003$; и на 48 час, $r_s = -.231$, $p = .034$. отрицателната връзка между двете променливи; високото ниво на GRACE скалата е свързан с по-ниско съотношение RANKL / OPG на 24 и 48 часа

Фиг . 3 Негативна корелация между GRACE score- RANKL/OPG – 24 и 48 h



Изводи:

- Нивата на TNF α са завишени при ОКС пациенти с ВСЗ и по-ниски при ОКС пациенти без ВСЗ
- балансът RANKL - OPG играе важна роля при сърдечносъдовите заболявания
- серумното ниво на OPG има прогностична функция при сърдечно-съдова смъртност и заболяемост и може да бъде серумен прогностичен маркер за бъдещи съдови събития
- промените в баланса на RANKL-OPG могат да бъдат свързани с по- висок сърдечно-съдов риск, особено при пациенти с ВСЗ
- Изисква и бъдещо по- мащабно проучване и мониторинг на по-голяма група пациенти

References:

1. Hafid Ait – Oufella, Soraya Taleb , Ziad Mallat, Alain Tedgui Recent Advances on the role of cytokines in atherosclerosis Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2011; 31: 969-979.
2. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin Chem. 2008;54(1):24–38. [PubMed]
3. Lampugnani MG, Resnati M, Raiteri M, Pigott R, Pisacane A, Houen G, Ruco LP, Dejana E. A novel endothelial-specific membrane protein is a marker of cell-cell contacts. J Cell Biol. 1992;118(6):1511–22
4. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, Oh JK, Matteson EL, Lerman A (2015) Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. Nat Rev Cardiol 12(3):168–176 [1]- виж статията !!!
5. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Toms TE, Douglas KM, Kitis GD (2010) The rationale for comparative studies of accelerated atherosclerosis in rheumatic diseases. Curr Vasc Pharmacol 8(4):437–449
6. Petter Baratt и сътр. -- Peter Barath. James Berenson, Mdrichard H. Helfant, Mjames S. Forrester- Detection And Localization Of Tumor Necrosis Factor In Human Atheroma- The American Journal Of Cardiology Volume 65, Issue 5, 1 February 1990, Pages 297-302

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

НЕИНВАЗИВНИ БИОМАРКЕРИ ЗА ЧЕРНОДРОБНА ФИБРОЗА

Даниел Дойков¹, Владимир Андонов²

1УМБАЛ Каспела, МУ-Пловдив²

NONINVASIVE BIOMARKERS FOR LIVER FIBROSIS

Daniel Doykov¹, Vladimir Andonov²

University Hospital Kaspela, Medical University Plovdiv

Abstract: The chronic liver diseases with different etiology are among the leading causes for death and morbidity in the world. Establishing methods for accurate staging of liver diseases is important for choosing the therapeutic manners and doing prognostic assessments. The liver biopsy is accepted as gold standard for the evaluation of liver fibrosis, but some limitations exist. During the last years different noninvasive biomarkers for liver fibrosis were invented. Some of them show good specificity and sensitivity and are nearly equal to liver biopsy.

Въведение

Хроничните чернодробни заболявания с различна етиология са сред водещите причини за смъртност и заболяемост в световен мащаб [1]. Хроничното чернодробно заболяване прогресира през различни патологични етапи, които варират от леко чернодробно възпаление до напреднала чернодробна фиброза и цироза. Оценката на етапа на чернодробното заболяване е важна за поставянето на диагнозата, лечението и проследяването, както по време на лечението, така и след неговото прекратяване. Чернодробната биопсия представлява основният и най-точен метод, използван за оценка на чернодробната хистология и прогресирането на хроничното чернодробно заболяване. Разработени са и са модифицирани различни системи за оценка на хистологичните резултати. Чернодробната биопсия се приема за златен стандарт при оценката на чернодробната хистология. По време на патологичното прогресиране на чернодробната фиброза се извършва натрупване на голямо количество екстрацелуларен матрикс (ЕСМ). Серумните нива на различните биомаркери се променят по време на различните стадии на фиброза, в допълнение с появата на нови биомаркери през тези етапи. Наскоро бяха разработени множество неинвазивни маркери за оценка на чернодробната фиброза, като същите се използват често в клиничната практика. Те са валидирани в различни проучвания, като някои са с висока точност при оценката на чернодробната фиброза, сравнявани с чернодробната биопсия [2], която винаги се използва като стандартен референтен метод при определянето на точността на неинвазивните методи.

Действително ли чернодробната биопсия представлява златен стандарт и референтен метод при оценката на чернодробна фиброза?

Съществуват някои ограничения на чернодробната биопсия:

- Чернодробната биопсия не отразява ефективно фиброзните изменения, които

настъпват в целия обем на черния дроб, защото оптималният обем на дадена биопсия съдържа 5-11 цели портални пространства и отразява само около 1/50000 от обема на черния дроб.

- Процесът на чернодробното фиброзиране не е линеен и биопсии от различни области показват различни стадии на фиброза.

- В няколко проучвания се посочва, че е възможно да бъде пропусната цироза при 10-30% от пациентите.

- Чернодробната биопсия не е в състояние да отдиференцира цироза в ранен и напреднал стадий, поради което тя не може да бъде използвана като точен прогностичен предиктор.

- Между патолозите възникват разногласия, което може да е пряко свързано с опита на конкретния патолог.

- Съществува риск от усложнения, като същите може да варират от умерени симптоми като лека коремна болка, до тежки кръвоизливи и увреждане на жлъчните съдове.

- Поради риска от усложнения, някои пациенти отказват да се подложат на чернодробна биопсия.

- В болнични условия обикновено са необходими 4-6 часа наблюдение след извършването на чернодробна биопсия, а престоят според НЗОК е минимум 72 часа. Появата на усложнения увеличава разходите по лечението и може да доведат до удължаване на периода на хоспитализация.

Неинвазивни маркери за чернодробна фиброза.

През последните десетилетия в световен мащаб се разработват различни процедури, които да избягват инвазивните методи и в същото време да се доближават до резултатите от чернодробната биопсия.

Неинвазивните маркери играят важна роля при оценката на етапа на фиброзата при пациенти без категорични индикации за чернодробна биопсия. Такива например са пациентите с хроничен хепатит В (HBV) и хроничен хепатит С (HCV) с нормални серумни нива на аланин-аминотрансфераза (ALT), пациенти с ко-инфекция на HBV и HCV, които изискват последваща оценка на стадия на фиброзата по време на лечението или след това, така също и при пациенти с автоимунен хепатит за оценка след продължителна имunosуpresивна терапия. Бързото разработване на нови медикаменти за лечение на някои чернодробни заболявания, като HBV и HCV, неалкохолната стеатозна болест на черния дроб (NAFLD), повишават изискванията за по-честа оценка на чернодробната фиброза за преценка на отговора от лечението. Такива пациенти изискват често проследяване, следователно при тях чернодробната биопсия не е най-подходящият метод за оценка.

Идеалният неинвазивен биомаркер за оценката на чернодробна фиброза трябва да бъде прост, лесно достъпен, надежден, евтин, безопасен и добре валидиран при различни форми на хроничното чернодробно заболяване. Освен това е необходимо е да бъде информативен при оценката на прогресирането на чернодробното заболяване.

Характерният механизъм, който стои в основата на чернодробната фиброза, е промененият баланс между синтез и резорбция на екстрацелуларния матрикс. Чернодробните стелатни клетки са основният производител на ЕСМ, като тяхното активиране и пролиферация са опосредствани от различни цитокини по време на процеса на чернодробното увреждане. Активирането и пролиферацията на чернодробните стелатни клетки води в последствие до отлагането на по-високи количества ЕСМ. При напреднала фиброза, ЕСМ може да се увеличи до шест пъти, в сравнение с нивото при нормален черен дроб.

Неинвазивни биомаркери (NIBM) за оценка на чернодробната фиброза.

Класификация на NIBM за чернодробна фиброза.

NIBM за чернодробната фиброза се групират в две основни категории - маркери за фиброза от клас 1 - преки биомаркери и маркери за фиброза от клас 2 - непреки маркери. Преките маркери корелират директно или представляват части от чернодробната матрица,

произвеждана от чернодробните стелатни клетки по време на цикъла на ЕСМ при процеса на фиброзата. За разлика от тях, непреките маркери отразяват промените в чернодробните функции и са молекули, които се освобождават в кръвта поради възпалението на черния дроб, но не корелират с цикъла на ЕСМ.

Преки NBM.

Преки маркери, свързани с отлагането на матрицата.

1. Проколаген тип I и тип III. Проколагенът представлява колагенен прекурсор. Той се разцепва от два различни ензима в неговия карбокси-терминал (тип I (PC1CP)) и аминокс-терминал (тип III (PC3NP)). Серумните нива на PC3NP отразяват етапа на чернодробната фиброза. По време на процеса на цирозирание, PC3NP серумните нива корелират със серумния билирубин. Преди повече от десетилетие на PC3NP е извършена оценка при пациенти с първична билиарен холангит (PBC), като се приема, че е свързана с хистологичната степен на тежестта на чернодробното заболяване.

2. Колагенът от тип IV представлява компонент на ЕСМ, който се изследва като сурогатен маркер за чернодробната фиброза. Той е подробно изследван при чернодробни заболявания с различна етиология. Увеличава се при пациенти с хронични чернодробни заболявания и неговите нива корелират съществено със степента на чернодробната фиброза.

3. Хиалуруновата киселина (HA) представлява гликозамингликан и е компонент на ЕСМ, който се произвежда от чернодробните стелатни клетки. HA се изследва при пациенти с СНС, NAFLD, ALD и СНВ, но по-задълбочени проучвания са извършени при първите две заболявания. HA е от съществено значение при откриване на напреднала фиброза. HA показва отрицателна предиктивна стойност от 98-100% при чернодробна цироза и е особено важна за изключване на чернодробна цироза [3]. При лечение на пациенти с СНС, отговорът на лечението се свързва с понижаването на серумните нива на HA [4].

4. Ламининът представлява неколагенен гликопротеино-компонент на ЕСМ, който се произвежда от чернодробните стелатни клетки. Той се отлага в базалната мембрана на черния дроб. Ламининът притежава също и прогностична стойност, с диагностична точност от 70% при предсказването на риска от варикозно кървене. Данните за базалната мембрана, отнасящи се до преките неинвазивни маркери, посочват, че нивата на PCP (С-терминален пропептид на тип I *проколаген*), PC3NP, тип VI колаген и ламинин се понижават по време на въздържане от прием на алкохол.

Преки маркери, свързани с разграждането на матрицата.

Разграждането на ЕСМ е основно действие на семейството на *ензими на матриксните металопроотеинази* (MMP), три от които се експресират при хората [5]. Такива са :

Ензим MMP-1 (колагенази) - корелират със степента на портално възпаление, но не и със степента на чернодробната фиброза.

Ензим MMP-2 (гелатиназа-A) - данните за неговата роля при стадирането на фиброза са противоречиви.

Ензим MMP-9 (гелатиназа-B) - продукт на чернодробните клетки на Купфер (Kupffer). В предишни проучвания ензимът MMP-9 се е считал за притежаващ диагностичен потенциал при хепатоцелуларен карцином. Наскоро Vadra и екип посочват, че MMP-9 корелира отрицателно с TIMP-1 и хистологичната степен на тежест при хроничен хепатит, като най-ниски нива се отчитат при пациенти с чернодробна цироза.

Тъканни инхибитори на матриксните *металопроотеинази* (TIMP).

Цитокини и хемокини, свързани с чернодробната фиброза

Трансформиращият растежен фактор- β (TGF- β 1) и Трансформиращият растежен фактор алфа (TGF- α)

Непреки биохимични маркери за чернодробна фиброза

1. Серумното ниво на ензима аланин-аминотрансфераза (ALT) представлява един от най-старите маркери, използвани за оценката на чернодробното заболяване. Pradat и екип

посочват, че серумният ALT е полезен при извършването на измерване поради високата си чувствителност и специфичност (2,25 пъти по-високо ниво от нормалните стойности предсказва патологична чернодробна хистология) [6]. Серумните нива на ALT обаче се влияят от множество фактори, включително пол, индекс на телесна маса (BMI) и използване на хепатоксични медикаменти.

2.Съотношението аспартат-аминотрансфераза AST/ALT (AAR) е един от най-старите маркери за чернодробна фиброза, който е лесно достъпен и приложим. Той е валидиран при различни форми на хроничното чернодробно заболяване и в съотношение от >1 е предиктивно за наличие на чернодробна цироза. Съотношение AAR от 1,16 предсказва с висока степен на точност едногодишен леталитет. Оценката по BARD включва AAR, заедно с измерване на BMI и захарен диабет и е предложена от Harrison и екип през 2008г. Тя показва негативна предсказваща стойност от 96% и 81,3% и по-висока степен на точност в сравнение с NFAS [7].

3.Съотношението AST/тромбоцити (APRI) е разработено от Wai и сътр. през 2003г. и се измерва като $APRI = \frac{AST \text{ ниво (ULN)}}{H100/количество \text{ тромбоцити}}$. Множество проучвания показват, че APRI притежава диагностичен потенциал и висока точност при предсказването на напреднала фиброза при различни форми на хроничното чернодробно заболяване.

4.Индекс на Forns - описан от Forns и екип през 2002г. Индексът се изчислява въз основа на възрастта на пациента и три рутинни лабораторни теста, а именно брой на тромбоцити, серумно ниво на холестерол и γ -глутамил транс-пептидаза (GGT) [8]. При разделителна стойност от 6,9 индексът притежава стойност при диференцирането на лека (F0-F1) от тежка фиброза (F2-F4), но е по-малко точен при диференцирането на F2 от F4. Подобно на APRI, индексът на Forns може да направи погрешно класифициране при половината от пациентите [8].

5.Fibro тест и Fibrosure тест. Тези тестове са идентични, но се предлагат на пазара под различни имена. Тестът се провежда въз основа на възрастта и пола на пациента, нивата на серумен хаптоглобин, $\alpha 2$ макроглобулина, аполипопротеин A1, GGT и билирубин. Точността на Fibro теста е оценена при пациенти с СНС, СНВ, NAFLD и ALD. Това е най-валидиращият неинвазивен тест, използван за откриване на чернодробната фиброза. Неотдавна Roynard и сътр. потвърждават точността на Fibro теста при диагностицирането на напредналата фиброза и цироза.

6.Fibro index. Този индекс е разработен през 2007г. от Koda и сътр. за оценка на чернодробната фиброза при пациенти с СНС. Индексът се получава от стойностите на броя на тромбоцитите, AST и гама глобулин. При разделителна стойност от 2,25, индексът се асоциира с F2-F3 фиброза и негативна предсказваща стойност от 90%. Този индекс показва AUC от 0,83 за откриването на значима фиброза. Последващи валидации показват обаче, че този индекс е по-малко надежден [10].

7.Резултат от FIB-4 оценка. Този резултат се изчислява въз основа на възрастта, броят на тромбоцитите, AST и ALT. Първоначално е разработен от Sterling и сътр. за оценка на фиброзата при пациенти с ко-инфекция HIV/HCV. При разделителна стойност от 3,25 87% от пациентите са правилно класифицирани, с AUC от 0,765 за значима фиброза [11]. Fib-4 резултатът е валидиран впоследствие за откриване на моноинфекции при HCV и HBV. Резултатът показва съответно AUC от 0,85 и 0,81 за откриване на тежка степен на фиброза за изолирана HCV и HBV инфекция. Fib-4 показва по-добро представяне при NAFLD, в сравнение с AAR, APRI и NAFLD резултат за чернодробната фиброза (NFSA).

8.FibroQ тест. Този тест е предложен от Hsieh и сътр. през 2009г. Резултатът се изчислява въз основа на възраст, AST, протромбиново време (PT-INR), брой на тромбоцити и ALT. При това изследване, с прилагане на разделителна стойност от 1,6, площта AUC за откриване на значима фиброза е 0,783, а отрицателната предиктивна стойност е 100% за изключването на чернодробна цироза. Тези две стойности са по-високи

от получените чрез използване на APRI и AAR при същата група пациенти. Подобно изследване, проведено наскоро, показва, че тестът FibroQ има по-добро представяне от FIB-4, AAR, APRI и модела на Lok при предсказване на значима фиброза при пациенти с хроничен хепатит С.

Понастоящем, с нарастване на броя на случаите на метаболитен синдром, NAFLD се счита за най-честата причина за чернодробно заболяване в световен мащаб. Разработени са специфични за NAFLD маркери за фиброза. Предложен е прост тест за определяне на стадия на чернодробната фиброза при пациенти с NAFLD. Тестът се основава на индекс за телесна маса, възраст, гликемичен статус, брой на тромбоцити, ниво на албумин и съотношение AST/ALT. При използване на този тест, 90% от пациентите са правилно стадирани, с AUC от 0,88 и 0,82 в двете изследвани групи, като напредналият стадий на фиброза е изключен с висока точност (NPV от 93% и 88% в двете групи).

9. Тест за стеатоза. Този тест е предложен от Rounard и сътр. за оценка на степента на NAFLD. Тестът включва петте компонента на Fibro теста ($\alpha 2$ макроглобулин, хаптоглобулин, аполипопротеин А1, GGT и общ билирубин) и Acti теста (ALT в допълнение към индекса за телесна маса, нивото на серумния холестерол, триглицеридите и глюкозата, с корекция съобразно възрастта и пола).

Преимущества и недостатъци на NIBM при откриване на чернодробната фиброза.

NIBM са по-ефективни, в сравнение с чернодробната биопсия поради следните причини:

- Те са неинвазивни и могат да бъдат изследвани и в амбулаторни условия;
- По-евтини са, в сравнение с чернодробната биопсия;
- Могат да бъдат лесно повторени, с цел потвърждаване на получените резултати;
- При коректно валидиране, могат да се използват за последващо проследяване и наблюдение;
- При тях няма описаните рискове от заболяемост и смъртност при извършване на чернодробната биопсия.

Ограничения на NIBM:

- Някои от маркерите, като APRI, Hepascore и Fibrospect II се нуждаят от повече валидиране при междинните стадии на чернодробната фиброза [9].

- Въпреки че ефективността на NIBM при извършване на оценка на чернодробната фиброза се демонстрира в множество изследвания, някои проучвания сочат, че NIBM може да не притежават необходимия диагностичен потенциал при доказването на чернодробната фиброза [12].

- Остават с ограничен потенциал при оценката на развитието на усложнения, като езофагеални варици и риск от варикозно кървене [9].

- Преките и непреките маркери за чернодробна фиброза не са специфични за черния дроб и могат да бъдат променени от патологични състояния в други органи.

- При някои от биомаркерите отсъства стандартизиране, поради променливи стойности и различни горно-нормални диапазони, използвани от различните лаборатории.

- Всички изследвания, които извършват оценка на точността на NIBM, използват чернодробната биопсия като златен референтен стандарт. Този протокол също представлява ограничение, защото дори и най-добре проведената чернодробна биопсия носи риск от грешка при извършването ѝ.

Заклучение

В момента няма съвършен NIBM за целите на чернодробната хистология. Използването на неинвазивни биомаркери за оценка на чернодробната хистология може съществено да съкрати, но не и да замести изцяло, изискването за извършване на чернодробна биопсия при пациенти с хроничен вирусен хепатит и NAFLD. При други хронични чернодробни заболявания, NIBM не са достатъчно добре валидирани и е

необходимо извършването на още изследвания. Освен това, бъдещи проучвания на наличните в момента NIBM може да доведат до откриването на по-значими прогностични свойства на тези маркери.

Съкращения

NIBM: Неинвазивни биомаркери
NAFLD: Неалкохолна стеатозна болест на черния дроб
ALD: Алкохолна чернодробна болест
ЕСМ: Извънклетъчна матрица
AUROC: Площ под кривата на работната характеристика.

Книгопис:

- [1] B.J.McMahon, "The natural history of chronic hepatitis B virus infection" *Hepatology*, vol.49, no.5, pp.S45–S55, 2009.
- [2] L.Castera, "Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease," *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, vol.25,no.2,pp.291–303,2011.
- [3] Y.Murawaki, Y.Ikuta, K.Okamoto, M.Koda, and H.Kawasaki, "Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C," *Journal of Gastroenterology*, vol.36,no.6,pp.399–406,2001.
- [4] J. Guechot, A. Loria, L. Serfaty, P. Giral, J. Giboudeau, and R. Poupon, "Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: effect of α -interferon therapy" *Journal of Hepatology*, vol.22, no.1, pp.22–26,1995.
- [5] J. Sun, "Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases are essential for the inflammatory response in cancer cells," *Journal of Signal Transduction*, vol.2010, Article ID985132, 7pages, 2010.
- [6] P.Pradat, A.Alberti, T.Poynard et al., "Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study," *Hepatology*, vol. 36, no. 4, pp. 973–977, 2002.
- [7] S. A. Harrison, D. Oliver, H. L. Arnold, S. Gogia, and B. A. Neuschwander-Tetri, "Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease," *Gut*, vol.57,no.10,pp.1441–1447,2008.
- [8] X. Forns, S. Ampurdan'es, J. M. Llovet et al., "Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model," *Hepatology*, vol.36,no.4,pp.986–992,2002.
- [9] T. Poynard, R. Morra, P. Ingiliz et al., "Biomarkers of liver fibrosis," *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 46, pp. 131–160, 2008. [100] L.Castera, "Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C" *Hepatology International*, vol.5, no.2, pp.625–634, 2011.
- [10] P.Halfon, G.Penaranda, C.Renou, and M.Bourliere, "External validation of FibroIndex," *Hepatology*, vol.46, no.1, pp.280–281, 2007.
- [11] R. K. Sterling, E. Lissen, N. Clumeck et al., "Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection," *Hepatology*, vol. 43, no. 6, pp.1317–1325,2006.
- [12] C.-T.Wai, C.L.Cheng, A. Wee et al., "Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B," *Liver International*, vol.26,no.6,pp.666–672,2006.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

КОНВЕНЦИОНАЛНИ И ЛАПАРОСКОПСКИ АПЕНДЕКТОМИИ
Бойко Атанасов^{1,2}, Николай Белев², Борис Сакакушев¹, Радослав
Пенков², Димитър Хаджиев¹, Евгени Мошеков¹, Елена Хаджиева¹

1.Катедра Пропедевтика на Хирургичните болести
Секция Обща хирургия
МУ-Пловдив2.УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО

CONVENTIONAL AND LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY
Boyko Atanasov^{1,2}, Nikolay Belev², Boris Sakakushev¹, Radoslav Penkov²,
Dimitar Hadzhiev¹, Evgenii Moshekov¹, Elena Hadzhieva¹

1.Department of Propaedeutics of Surgical Diseases
Section General Surgery, Faculty of Medicine
Medical University Plovdiv, 2.UMHAT “Eurohospital” Plovdiv- Surgical
Unit

Abstract: Inflammatory diseases of the appendix remain the most common pathology in emergency surgery. About 7000 appendectomies have been carried out in Bulgaria for the year 2015.

In our study we analyze the types of operative interventions in inflammatory diseases of the appendix in the Surgical Unit of UMHAT “Eurohospital” Plovdiv. For the period of 06.2012 up to 09.2016 97 patients with this diagnosis were operated on in our unit. In 62 of them the approach was laparoscopic. Conversion was necessary in 3 of the cases. There were complications in 6 patients.

In the era of laparoscopic surgery laparoscopic appendectomy is the main method for the treatment of uncomplicated forms of the disease. When performed by experienced surgeons this procedure can be effectively applied even in complicated forms of acute appendicitis.

Key words: appendicitis, Laparoscopic surgery, appendectomy

Въведение:

В спешната хирургия, една от най-честите оперативни интервенции е апендектомията. В световен мащаб честотата на тези операции варира между 6-8%. По данни на НСИ за 2015 година в България са оперирани 6932 болни с остър апендицит и 893-ма с хроничен апендицит. Апендектомиите съставляват около 1.3% от всички оперативни интервенции за този период от време.(1) Хирургията остава основен метод на лечение на състоянията на остър апендицит. В миналото класическата апендектомия се е приемала за

златен стандарт.(2) В наши дни все по-голямо предпочитание се отдават на миниинвазивните методи. (9,10) Важен факт е малката крива на обучение, което се изисква при извършването на лапароскопски апендектомии. (3) Продължават дебатите по отношение на консервативното лечение на тези състояния при подобрени групи от пациенти.

Цел на нашето проучване е да представим и анализираме нашия опит в лечението на различните форми на възпаление на апендикуларния израстък за периода от Юни 2012 год до Септември 2017 година.

Материали и методи:

За периода 06.2012 г. до 09.2017 г. в ХО на УМБАЛ „Еврохоспитал“ - Пловдив, бяха оперирани 97 болни с апендицит. От тях в 47 от случаите установихме неусложнена форма на остър апендицит. Усложнените форми на болестта (гагнгренозен апендицит, периапендикуларен абсцес и перфорации) бяха 39. Трима болни оперирахме по повод на хроничен апендицит. Реактивен апендицит, като допълнителна интраоперативна находка, установихме при 8 болни. (Таблица 1) Разпределението по пол- 51 жени и 46 мъже. По възрастови групи ги разделихме на пет: до 18 год- 10 болни; до 30 год- 21 пациента; от 31 до 50 год- 23 пациента; от 51 до 70 години- 32 болни и над 70 год- 11 пациента.

диагноза	брой	Среден болничен престой
Остър неусложнен апендицит	47	2
Усложнен остър апендицит	39	5
Хроничен апендицит	3	2
Реактивно изменен апендикс	8	---
общо	97	---

Таблица 1 Видове апендицит

Конвенционални апендектомии извършихме в 35 от случаите. (фигура 2). При 6 от тях достъпа до коремната кухина беше посредством долно или долно-срединна лапаротомия. В случаите на перитонит за оценка на тежестта му използвахме скалата на Mannheim Peritonitis Index (MPI) и MOF (multiple organ failure).(4) Според MPI прогностичната точкова скала пациентите се делят на 3 групи: I-ва до 21т; II-ра от 21 до 29т; III-та над 29т. Пациенти на възраст над 60 години с MPI над 29т. и нарушение във функциите на поне едни орган са с лоша прогноза. Хирургичният риск беше оценен по стандартните критерии на American Society of Anesthesiologists (ASA). Получените усложненията отчетохме спрямо класификационната система на Clavien-Dindo.



Фиг.1 Видове оперативни интервенции

При всички лапароскопски оперирани болни, пневмоперитонеума се създаде по два основни метода- чрез игла на Veress (43 болни) и по отворена Hasson техника (19 болни). След създаване на пневмоперитонеум (стандартно интраабдоминално налягане от 10-12 mmHg.), поставяхме инфраумбиликален порт, през който въвеждахме оптика и извършвахме експлорация на коремната кухина. Според установената находка избирахме местоположението за поставяне на останалите два троакара. Използваме два основни типа поставяне на работни троакари: супрапубично и в ляв долен коремен квадрант, и супрапубично и в десен долен коремен квадрант. Дисекция на мезоапендикса извършвахме посредством биполярна коагулация. Прекъсването на основата на апендикса извършвахме според състоянието на цъкум (наличие на възпаление или некроза)- използване на клипсове или ендоскопски стаплери.

Резултати:

За обследвания период оперирахме 97 пациенти. От тях 51 жени и 46 мъже. Средната възраст на пациентите беше 51,6 год (11г-86г). Случаите на неусложнен апендицит бяха 47. От тях при 23 болни осъществихме лапароскопска апендектомия. При всички болни за прекъсване на апендикуларния чукан използвахме клипсове. Средно оперативно време на процедурата 52 мин. В групата на конвенционалните апендектомии отчетохме 24 болни. Средно оперативно време 42 минути. И в двете групи не отчетохме усложнения в следоперативния период.

Усложнена форма на болестта отчетохме при 39 пациента. Лапароскопски подходи при остър перитонит от апендикуларен произход извършихме при 32 болни (15 мъже и 17 жени). Средна възраст на оперираните болни 34.8 години. Според МРІ индекса 29 пациенти бяха оценени в групата до 2т. и 3 във втора група. Средно оперативно време 65 минути. Прекъсването на апендикса посредством клипсове извършихме в 21 от случаите. При 8 болни поради тежки изменения в областта на цъкум използвахме ендоджии. Конверсия се наложи в три случая. В два от тях при интраоперативната експлорация се намери некроза и перфорация на цъкум. При третия случай се установи тотален перитонит с междугънчни абсцеси. Среден болничен престой- 5 дни. Установени 2 супурации на оперативна рана. При една болна се получи дехисценция на оперативната рана, наложило ревизия. При един болен се получи следоперативен илеус, овладян консервативно. Нямаме регистрирани летални изходи в тази група

Пациентите оперирани по повод на хроничен апендицит бяха трима. При тях извършихме лапароскопска апендектомия. Не получихме следоперативни усложнения. Реактивно изменен апендикс намерихме като съпътстваща патология при 8 болни. В 4 от случаите това се установи при лапароскопски операции и апендектомията се осъществи мининвазивно. В останалите 4 това се извърши по време на лапаротомията.

Допълнителна патология по време на апендектомиите установихме при 9 болни. Мекелов дивертикул намерихме при 4 болни; яйчникови кисти при 4 пациентки и при една болна установихме чернодробни абсцеси.

Обсъждане:

Широките диапазони на диагностични и терапевтични възможности на лапароскопията я превръщат във все по-предпочитан метод на избор в спешната хирургия. В нашето проучване лапароскопската апендектомия се явява основен метод на избор при неусложнение форми на болестта.

Общата бройка на обследваната от нас група беше 97. От тях 40,2% е дела на усложнените форми на остър апендицит. Лапароскопските апендектомии съставляваха 60,8%. Не отчетохме съществени различия съпоставяйки групата на отворените и мининвазивни апендектомии по отношение на критериите- пол,възраст, коморбидитет и оперативно време ($p>0.05$).

Честотата на конверсии в нашето проучване е 4.84% (3/62). При тези болни по време на лапароскопията установихме тежък тотален фибрино-пурулентен перитонит. Тези резултати са напълно съпоставими с цитираните в литературата данни за честотата на конверсии достигащи до 10% (5,6). В два от нашите случаи се намери тежка некроза и перфорация на цюкум. И в двата случая се наложи извършването на илео-цекална резекция. Резултатите от тази група болни не бяха отчетени към лапароскопски оперираните случаи, тъй като основната част от интервенцията се извърши конвенционално, но отчетохме степента на акуратност на лапароскопията.

По отношение на антибиотичната терапия се придържаме към цитираните в литературата тенденции за неприлагане на такава при неусложнените форми. При част от болните (възрастни и такива с коморбидитет) прилагаме периоперативно (цефтриаксон и метронидазол) (7,8)

Усложнения отчетохме единствено в групата на усложнените форми на болестта. Супурации на оперативната рана-2. Една дехисценция на оперативната рана(Clavien-Dindo IIIb).

Изводи:

Хирургичното лечение на острите перитонити продължава да бъде актуален проблем и остават предизвикателство за всички хирурзи. Важен етап в получените добри лечебни резултати е въвеждането и все по-широкото използване на миниинвазивни подходи. Приложението им от опитни хирурзи и във водещи центрове не води до по-големи рискове по отношение морбидитет и морталитет на пациентите с остър перитонит.

Литература

1. НСИ, Здравеопазване 2016, стр 70
2. Di Saverio S et al., WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis., *World J Emerg Surg.* 2016 Jul 18;11:34.
3. Hiramatsu K et al., Can laparoscopic appendectomy be safely performed by surgical residents without prior experience of open appendectomy?,*2016 Asian Journal of Surgery*
4. Muralidhar V A, Madhu C P,Sudhir S, and Madhu Srinivasarangan; Efficacy of Mannheim Peritonitis Index (MPI) Score in Patients with Secondary Peritonitis; *J Clin Diagn Res.* 2014 Dec; 8(12): NC01–NC03.
5. Antonacci N et al. Laparoscopic appendectomy: Which factors are predictors of conversion? A high-volume prospective cohort study. *International Journal of Surgery.* Volume 21, September 2015, Pages 103-107
6. Sun Gu Lim,Eun Jung Ahn,Seong Yup Kim et al.: A Clinical Comparison of Laparoscopic versus Open Appendectomy for Complicated Appendicitis.; *J Korean Soc Coloproctol* 2011; 27(6): 293-97.
7. Talutis SD, Drake FT, Comparative effectiveness of surgery versus antibiotics in acute appendicitis: a systematic review., *J Comp Eff Res.* 2017 Jul;6(5):471-482.
8. Sadraei-Moosavi SM, Nikhbakhsh N, Darzi AA, Postoperative antibiotic therapy after appendectomy in patients with non-perforated appendicitis., *Caspian J Intern Med.* 2017 Spring;8(2):104-107
9. Poon SHT, Lee JWY, Ng KM, Chiu GWY, Wong BYK, Foo CC, Law WL. The current management of acute uncomplicated appendicitis: should there be a change in paradigm? A systematic review of the literatures and analysis of treatment performance., *World J Emerg Surg.* 2017 Oct 16;12:46.
10. Tanaka S, Kubota D, Lee SH, Oba K, Matsuyama M., Effectiveness of laparoscopic approach for acute appendicitis. *Osaka City Med J.* 2007 Jun;53(1):1-8.,

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

НЕКРОТИЧЕН ФАСЦИИТ НА ПРЕДНА КОРЕМНА СТЕНА- ХИРУРГИЧНИ ПОДХОДИ

**Бойко Атанасов^{1,2,4}, Борис Сакакушев^{1,2}, Николай Белев⁴,
Радослав Пенков⁴, Димитър Хаджиев^{1,2},
Евгений Мошеков^{1,3}, Елена Хаджиева^{1,2}**

- 1. Катедра Пропедевтика на Хирургичните болести, Секция Обща хирургия, МУ-Пловдив, 2. Първа клиника по хирургия**
- 3. Клиника по детска хирургия,**
- 4. УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО**

**NECROTIZING FASCIITIS OF ANTERIOR ABDOMINAL WALL
Boyko Atanasov¹, Boris Sakakushev², Nikolay Belev¹, Radoslav Penkov,
Dimitar Hadzhiev², Evgenii Moshekov, Elena Hadzhieva**

- 1. Department of Propaedeutics of Surgical Diseases, Section General, Surgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv**
- 2. General surgery, 3. Pediatric Surgery Department**
- 4. UMHAT “Eurohospital” Plovdiv- Surgical Unit**

Abstract:

Necrotizing fasciitis of the abdominal wall is a rare condition with high morbidity and mortality. Early diagnosis and aggressive treatment are key for achieving good therapeutic results.

In our study we analyze cases of diagnosed and treated necrotizing fasciitis of the abdominal wall in the Surgical Unit of UMHAT “Eurohospital” - Plovdiv and First Surgery of UMHAT “St. George” - Plovdiv. For the period of 06.2012 until 09.2017 34 patients with this diagnosis were operated on. Five of them had primary infection and the rest 29 had a postoperative complication. In 26 of the cases vacuum therapy was used.

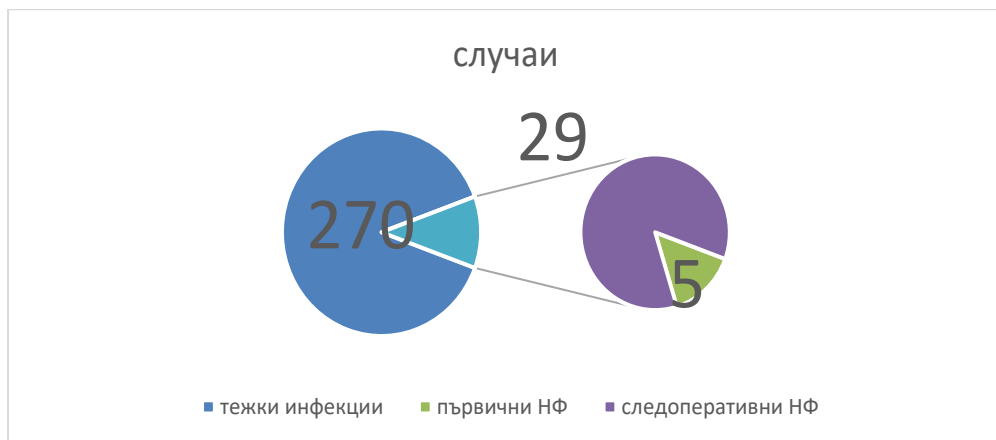
Key words: Necrotizing fasciitis, surgical treatment, VAC therapy

Въведение: Мекотъканныте инфекции са често срещани състояния в хирургичната практика. Внимание обаче заслужават групата от тях животозастрашаващите състояния-некротични фасциити. По време на Гражданската война в САЩ, армейският хирург Joseph

Jones за първи път съобщава за 'hospital gangrene. (1871 год) [1]. Световната асоциация на спешна хирургия (WSES), в гайдлайна за лечение на мекотъканни инфекции, разглежда некротичните мекотъканни инфекции в отделна група, с подгрупа НФ.[2] При тези състояния се наблюдава засягане на фасциалните повърхности върху мускулатурата. Поради анатомичните особености на тези места и кръвоснабдяването им, веднъж възникнали, възпалителните промени могат бурно да се развиват и да засегнат околните структури.[3]. В миналото Giuliano предлага разграничаването на две групи мекотъканни инфекции според бактериалния причинител- I група причинявана от анаеробни бактерии, вкл и Bacterioides с факултативни анаероби, Enterobacteriaceae и стрептококи извън групата А. Група 2 е по-рядко срещана. В нея се включва Group A Streptococcus, самостоятелно или в комбинация с други бактерии. [1]Съвременната класификация включва 4 типа. Тип I- полимикробни инфекции, засягащи най-често торс и перинеум. II-тип е моноинфекция от хемолитични стрептококи или в комбинация със стафилококи. Обикновено се среща при раневи инфекции на крайниците. Клостридиална инфекция се наблюдава при тип III. Участие при тези инфекции могат да вземат и Vibrio vulnificus, Aeromonas hydrophilia. При IV тип НФ се наблюдават атипични микроорганизми.[6]В диагностичен план, от диференцирането между дълбока инфекция и такава засягаща фасцията на предна коремна стена, често е много трудна. В случаите на некротичен фасциит (НФ), често водещи са симптомите на общата интоксикация. При несвоевременно взети мерки, при тези случаи много бързо се развива картината на сепсис и полиорганна недостатъчност [2]. От образно диагностичните методи в съображение влизат абдоминалната ехография, компютърната томография, а нерядко и ЯМР.[7,8]. Основен метод на лечение остава хирургичния, съчетан с антибиотична терапия и активна реанимационна терапия. Поради непрекъснато нарастващата антибиотична резистентност при грам положителните и отрицателни бактерии, емпиричната терапия се превръща в значимо предизвикателство.[2]

Материали и методи: Включващи критерии за това проучване са пациенти оперирани по повод некротичен фасциит на предна коремна стена. Изключващи критерии са болни, лекувани по повод на мекотъканни инфекции без засягане на коремната стена и такива с некротичен фасциит на други области. Анализира се периода от юни 2012- юни 2017 г. за лекуваните пациенти в ХО на УМБАЛ Еврохоспитал-Пловдив и Обща хирургия към УМБАЛ „Св. Георги”- Пловдив. Медико-диагностичния план включваше за всички болни: физикален преглед, стандартни лабораторни тестове, абдоминална ехография, Компютърна Томография. Разгледаха се две групи болни- с първичен и със следоперативен НФ на предна коремна стена. Отчетени бяха разпределенията по пол и възраст, вид на бактериалния причинител, метод на оперативен подход- с или без използване на VAC терапия.

Резултати: За периода 06.2012г.-06.2017г. в ХО на УМБАЛ-Еврохоспитал и Обща хирургия към УМБАЛ „Св. Георги”- Пловдив бяха хоспитализирани и лекувани 304 пациента с тежки инфекции на меките тъкани. От тях в 34 от случаите се установи усложнена форма на болестта- некротичен фасциит на предна коремна стена. 29 бяха случаите на следоперативен НФ на ПКС (фиг.1). Разпределение по пол: мъже -16 и жени-18. VAC терапия използвахме в 26 от случаите. Средна възраст на пациентите 61.75 (от 35-86 год).



фигура 1

Най-чести бактериални причинители- E.coli (n-19), Enterococcus faecalis (n-12).(табл.1)

причинител	n-брой	%
E.coli	19	34.54
Enterococcus faecalis	12	21.82
Enterobacter species	10	18.18
Streptococcus β -haemolyticus	4	7.27
Staphylococcus aureus	4	7.27
Proteus mirabilis	2	3.64
Acinetobacter	2	3.64
Gram (-) bacilli	2	3.64
Общо	55	100

Таблица 1

При петима болни диагностицирахме първичен некротичен фасциит на предна коремна стена. Основните характеристики на тези болни- етиологична причина, пол и изход от лечение са демонстрирани в таблица 2.

	диагноза	пол	възраст	изход от лечение
1.	Ileus mechanicus et Compartment syndrome	мъж	63	излекуван
2.	Hernia femoralis incarcerate. Necrosis et perf int tenui	жена	86	летален изход
3.	Ca coeci infiltratio sigmae ,int. tenui et par abdominis	жена	62	летален изход
4.	Ca colonis asc infiltratio par abdominis	жена	73	излекуван
5.	некротичен нефрит и паранефрит	жена	81	летален изход

Таблица 2

В случаите на първичен НФ извършвахме хирургично лечение на основното заболяване с последващо третиране и на некротично променената фасция. При следоперативните НФ на ПКС- извършвахме хирургичен дебридман на раната и премахване

на некротично изменените тъкани от фасцията на ПКС. При получаване на значим дефект на коремната стена, същата се затваряше с помощта на двукомпонентно интраабдоминално платно. В 26 от случаите (76.47%) оперативната рана беше затваряна с използването на VAC технология.(снимки 1;2;3)



сн.1 Поставяне на меш



сн.2 Поставяне на гъба



сн.3 завършен вид

Регистрирана смъртност в това проучване- 7 болни (20.59%). Основна причина за настъпване на леталитета е развитието на тежък сепсис и полиорганна недостатъчност.

Обсъждане: Честота на случаите на НФ на предна коремна стена в нашето проучване е 11.18% (34/304). Данни съпоставими на цитираните в литературата честоти от 8.5% - 48.3% от мекотъканните инфекции.[2] Болшинството от тези състояния са вторично възникнали след проведени хирургични интервенции (29/34). Най-често засягане имаме при пациентите над 65 години, с почти поравно представяне на разпределението по полове. По отношение на захарен диабет.[5,9] По отношение на останалите рискови фактори, най-често срещани в нашето проучване са- възраст над 60г; obesity; малигнено заболяване.[6,9] В близо 80% от случаите имаме изолирана полимикробна флора. Най-често срещаните причинители на НФ, в нашето проучване, са: *E.coli*, *Enterococcus faecalis* и *Enterobacter species*. Мултirezистентност отчетохме при 7 болни. В литературата нараства броя на съобщени резултати на НФ причинени от MRSA (метицилин резистентен стафилокок ауреус)[10,11,12] Нивата на леталитет, цитирани в световната литература, варират от 6-76%[1,4] В нашето проучване тя е 20.59%.

Изводи: Некротичния фасциит на предна коремна стена е сравнително рядко,но много тежко протичащо състояние. То продължава да предлага много затруднения в диагностичен и терапевтичен план пред клиницистите. Независимо от развитието на медицината, тези състояния продължават да бъдат съпроводени от висок морбидитет и mortalitet. Затова в стремежа си за получаване на подобрени резултати при лечението на тези болести е необходима ранна диагностика и агресивно хирургично поведение.

Литература

1. Sadasivan J, Maroju NK, Balasubramaniam A. Necrotizing Fasciitis. *Indian Journal of Plastic Surgery : Official Publication of the Association of Plastic Surgeons of India.* 2013;46(3):472-478. doi:10.4103/0970-0358.121978.
2. Sartelli M. et al., World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections, *World Journal of Emergency Surgery* 2014 9:57
3. Salcido RS: Necrotizing fasciitis: reviewing the causes and treatment strategies. *Adv Skin Wound Care.* 2007, 20: 288-293.
4. Benjelloun el B, Souiki T, Yakla N, Ousadden A, Mazaz K, Louchi A, Kanjaa N, Taleb KA, Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality., *World J Emerg Surg.* 2013 Apr 1;8(1):13. doi: 10.1186/1749-7922-8-13.
5. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO, Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality., *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Aug; 85-A(8):1454-60.
6. Puvanendran R, Huey JCM, Pasupathy S. Necrotizing fasciitis. *Canadian Family Physician.* 2009;55(10):981-987.
7. Malghem J, Lecouvet FE, Omoumi P, Maldague BE, Vande Berg BC: Necrotizing fasciitis: contribution and limitations of diagnostic imaging. *Joint Bone Spine.* 2013, 80: 146-54.
8. Hefny AF, Eid HO, Al-Hussona M, Idris KM, Abu-Zidan FM, Necrotizing fasciitis: a challenging diagnosis., *Eur J Emerg Med.* 2007 Feb;14(1):50-2.
9. Cheng N-C, Tai H-C, Chang S-C, Chang C-H, Lai H-S. Necrotizing fasciitis in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and risk factors for mortality. *BMC Infectious Diseases.* 2015;15:417. doi:10.1186/s12879-015-1144-0.
10. Yao-Hung Tsai, Shih-Hsun Shen, Tien-Yu Yang, Po-Han Chen, Kuo-Chin Huang, Mel S. Lee, Monomicrobial necrotizing fasciitis caused by *Aeromonas Hydrophila* and *Klebsiella pneumonia*, *Med Princ Pract* 2015;24:416–423, DOI: 10.1159/000431094
11. Cheng NC, Wang JT, Chang SC, Tai HC, Tang YB, Necrotizing fasciitis caused by *Staphylococcus aureus*: the emergence of methicillin-resistant strains., *Ann Plast Surg.* 2011 Dec;67(6):632-6. doi: 10.1097/SAP.0b013e31820b372b.
12. Chauhan H, Patil S, Hajare A, Krishnaprasad K, Bhargava A. Necrotizing Fasciitis of Hand By Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) – A Sinister. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR.* 2015;9(6):DD01-DD02. doi:10.7860/JCDR/2015/12381.6014.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

БЕЗОАРИ- ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Бойко Атанасов^{1,2}, Димитър Димитров², Николай Белев², Георги Киприн³, Радослав Пенков², Панче Кръстев², Венцеслав Джурков³

- 1.Катедра Пропедевтика на Хирургичните болести
Секция Обща хирургия, МУ-Пловдив**
- 2.УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО**
- 3.УМБАЛ „ Еврохоспитал“Пловдив- гастроентерология**

BEZOARS- SURGICAL TREATMENT

Boyko Atanasov^{1,2}, Dimitar Dimitrov², Nikolay Belev², George Kiprin³, Radoslav Penkov², Panche Krastev², Venceslav Dzhurkov³

- 1. Department of Propaedeutics of Surgical Diseases, Section General Surger, Faculty of Medicin, Medical University Plovdiv**
- 2. UMHAT “Eurohospital” Plovdiv- Surgical Unit**
- 3. UMHAT “Eurohospital” Plovdiv- Gastroenterology**

Abstract:

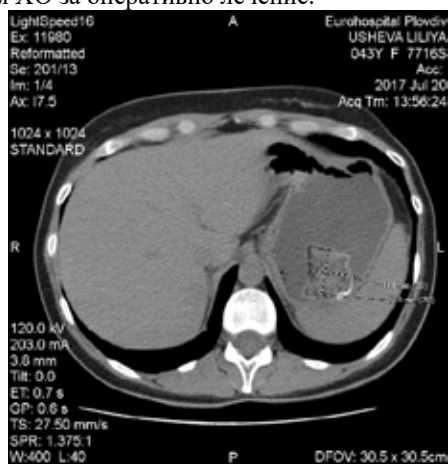
We present a case of a 43 year-old woman with CT and endoscopy findings of solid masses in the stomach and intestinal lumen corresponding to bezoars. The intestinal bezoar was causing a mechanical obstruction. The patient had a laparoscopically assisted operation – gastro- and enterotomy with bezoar extraction. The reports has historical data on bezoar cases in the GIT and methods of treatment

Key words: Bezoars, surgical treatment, laparoscopy

Въведение: Стомашно-чревните безоари са чужди тела от неразградени материали, открити в стомашно-чревния тракт. По литературни данни тяхната честота е малка. Kadian et al и Ahn съобщават за честота на находките по време на гастроскопии от порядъка на 0,48%. [1,2,3] Най-често те се намират в стомаха, но могат да бъдат установени и навсякъде в стомашно-чревния тракт. По литературни данни най-често се намират при деца и млади жени. По настоящем тези състояния се считат за потенциално опасни. Това налага своевременната им диагностика и лечение.[8] В основната си част те се лекуват хирургично. Лапароскопските методи също влизат в съображение при този тип патология.[9,10] Рисков момент при тези процедури остава отварянето на стомашен и/или

чревен лумен и екстракция на безоара, което е съпроводено с голям риск от интраабдоминални инфекции.

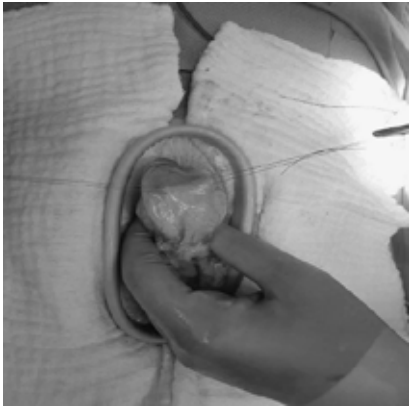
Клиничен случай: Представяме случай на 43 годишна пациентка хоспитализирана в ГЕО по повод на тъпи постоянни болки в корема, нередовна дефекация, безапетитие и отслабване на телло. От проведената ендоскопия установена безоарна формация в стомах. Същата с невъзможност да бъде раздробена и екстрахирана. Поради нехарактерните оплаквания взето решение да извършен рентген и КТ на корем. (сн.1;сн.2;сн.3). Установена подобна формация и в тънко черво. Насочена към ХО за оперативно лечение.



Сн.1-Рентген на корем. Сн.2 и Сн.3- КТ находка на безоар в стомах и тънко черво

Хирургичен подход: При болната се взе решение за лапароскопия и експлорация на коремната кухина. Създадохме пневмоперитонеум с игла на Veress. Поставихме камера с 30° оптика и работен троакар. При последвалия оглед се визуализира стомашния безоар разположен препилорично. Вторият безоар се намери в областта на йеюnum. Същият интимно срастнал с чревната стена и неподвижен. Поставиха се държалки на предна стомашна стена, а със защитваща клампа се захвана тънкочревната бримка. Последва извършването на 5 см разрез по срединната линия в горната коремна половина. Използвахме раневи протектор. След изтегляне на държалките се извърши гастротомия с екстракция на безоара.(сн.4) Едноетажен шев на гастротомията с PDS 3-0. Последва подаване на тънкото черво, ентеротомия с екстракция на безоара. Тънкото черво се затвори

с продължителен серо-серозен шев с PDS 4-0.(сн.5) Гладък следоперативен период. Пациентката беше дехоспитализирана на 5^{ти} следоперативен ден.



Снимка 4- Безоар разположен в стомах



Снимка 5- безоар разположен в т. черво



Снимка 6- тънкочревен безоар

Обсъждане: Има две становища за произхода на термина "bezoar". Едното се смята, че произхожда от арабската дума "badzehr", а другото от персийската дума "panzehr". В превод и двете думи означават "противопоставяне" или "антидот". В литературата се разглеждат 4 основни типа безоари. Класифицирането им е съобразно материите, от които са съставени. Те биват фитобезоари; трихобезоари; лекарствени безоари и лактобезоари. Най-често срещани са първите видове-фитобезори. Съставени са от несмилаеми плодове, растителни влакна, кожа или семена. Стомашните безоари често могат да доведат до образуването на улцерозни лезии в стомаха с последващо кървене. Локализираните в тънките черва безоари най-често са с изявата на чревна непроходимост. В диагностичен план основни методи за откриване на тази патология са рентгенови изследвания с бариева каша; скенер и ендоскопски изследвания. Често последните се явяват и метод на лечение. [5,7] При големи формации, хирургията се явява метод на избор. По отношение на лапароскопските методи, с оглед на бързото развитие на този тип операции, се смята, че могат да бъдат напълно приложими и при тези болестни състояния. Рисков момент при тези процедури остава

отварянето на стомашен и/или чревен лумен и екстракция на безоара, което е съпроводено с голям риск от интраабдоминални инфекции. Екстракцията на чуждото тяло винаги трябва да става посредством ендо-бег, с цел намаляване възможността от разтрошаване и допълнителни инфекции. В нашето експозе сме демонстрирали извършването на хибридна техника, подобна на цитираната от Taeil Son [4]. При нея лапароскопски сме установили засегнатите участъци и сме избрали най-удачното място за извършване на минилапаротомия. През нея извършихме отварянето на лумените на засегнатите органи и екстракция на чуждите тела. По този начин избегнахме цитираните по-горе „слабости“ на лапароскопската методика. От неинвазивните методи е необходимо да споменем използването на Coca-Cola®. [1,6,7] Други методи са използването на ензимни препарати (Papaïn) и целулоза.

Изводи: Безоарите в стомашно-чревния тракт са специфични състояния налагащи своевременно лечение. Малките и трошливи чужди тела могат да бъдат успешно третиране посредством ендоскопски процедури. В случаите на неуспех, големите и такива с тънкочревни локализации се налага да бъдат лекувани чрез хирургични подходи. Все по-широко прилаганите миниинвазивни хирургични техники имат своето място и при този вид патология и се явяват предпочитан метод на лечение. Рандомизираните проучвания не са възможни поради липсата на достатъчно на брой случаи. След като основната болест се установи е необходимо причината за нейната поява да бъде разгледана с мултидисциплинарен подход, с цел предотвратяване на по-нататъшни епизоди.

Литература

1. Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;7(4):336-345. doi:10.4253/wjge.v7.i4.336.5. Schaffzin D, Wong D, Nonoperative Management of Complicated Diverticular Disease; *Clin Colon Rectal Surg*. 2004 Aug; 17(3): 169–176.
2. Eng K, Kay M. Gastrointestinal Bezoars: History and Current Treatment Paradigms. *Gastroenterology & Hepatology*. 2012;8(11):776-778.
3. Sharma D, Srivastava M, Babu R, Anand R, Rohtagi A, Thomas S. Laparoscopic Treatment of Gastric Bezoar. *JSLJ : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2010;14(2):263-267. doi:10.4293/108680810X12785289144566.3. Lipman J, Reynolds H, Laparoscopic Management of Diverticular Disease, *Clin Colon Rectal Surg*. 2009 Aug; 22(3): 173–180.
4. Son T, Inaba K, Woo Y, Pak K-H, Hyung WJ, Noh SH. New Surgical Approach for Gastric Bezoar: “Hybrid Access Surgery” Combined Intra-gastric and Single Port Surgery. *Journal of Gastric Cancer*. 2011;11(4):230-233. doi:10.5230/jgc.2011.11.4.230.
5. Mao Y, Qiu H, Liu Q, et al: Endoscopic lithotripsy for gastric bezoars by Nd:YAG laser-ignited mini-explosive technique. *Lasers Med Sci* 29:1237–1240, 2014. doi: 10.1007/s10103-013-1512-1.
6. Ladas SD, Triantafyllou K, Tzathas C et al. Gastric phytobezoars may be treated by nasogastric Coca-Cola lavage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 801-3.
7. Ladas SD, Kamberoglou D, Karamanolis G, et al. Systematic review: Coca-Cola can effectively dissolve gastric phytobezoars as a first-line treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:169.
8. Katharine E, Marsha K, Gastrointestinal bezoars: history and current treatment paradigms *J Gastroenterol Hepatol*, 8 (2012), pp. 776-783.
9. Tudor E, Clark M, Laparoscopic-assisted removal of gastric trichobezoar: a novel technique to reduce operative complications and time, *J Pediatr Surg*, 48 (2013), pp. E13-E15
10. Javed A, Aqarwal A, A modified minimally invasive technique for the surgical management of large trichobezoars, *J Minim Access Surg*, 9 (2013), pp. 42-44

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ОСОБЕНОСТИ НА АНЕСТЕЗИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ЦИТОРЕДУКТИВНА ХИРУРГИЯ И ПОСЛЕДВАЩА
ХИПЕРТЕРМИЧНА ИНТРАПЕРИТОНЕАЛНА ХИМИОТЕРАПИЯ.
СЪВМЕСТИМОСТ С ERAS ПРОТОКОЛА**

**Георги Джаров;Тодор Тодоров; Константин Божиков
УМБАЛ ЕВРОХОСПИТАЛ-ОАИЛ;ХИРУРГИЧЕСКО ОТДЕЛЕНИЕ**

**ANESTHESIA FOR PATIENTS WITH CRS&HIPEC PROCEDURE.
ERAS PROTOCOL AND CRS&HIPEC**

**George Dzharov; Todor Todorov; Konstantin Bozhikov
UMHAT EVROHOSPITAL-AICU AND SU**

Abstract CRS&HIPEC is gaining popularity recent years. It gives chance to prolong live for more than 5 years. As for surgery there are strong agreement between most of the centers but as for anesthesia there are certain deviations. We are aiming to build protocol that is adopted to local conditions and ERAS programs. Seventy one patients were involved in this retrospective study and they received either TEA or ITM for analgesia and were treated with GDFT maneuver or according to the standard protocol. Both method of analgesia showed good complains with this type of surgery and full filed requirements of ERAS protocol.

Key words: CRS&HIPEC; ERAS; TEA; ITM; GDFT

Въведение-Много анализи посочват повишена 5 годишна преживяемост и подобряване качеството на живот след провеждане на процедурата CRS&HIPEC/циторедуктивна хирургия и хипертермична интраперитонеална химиотерапия/. През последните няколко години се натрупа достатъчно опит и бяха разработени протоколи за тяхното провеждане като за анестезията подобни протоколи все още не са достигнали консенсусна фаза, но в световната литература в последните години се публикуват обобщенията на опита на редица центрове./1/ Инфламаторния отговор след тази процедура е значим, като особено силно е изразен при пациенти развили някакви следоперативни компликации/24-28,30/.Опростено бихме могли да кажем, че по време на циторедукционната фаза имаме тенденция към хиповолемия, намалена диуреза, ниско ЦВН и MAP, нисък МСО, тенденция към хемодилуционна хипокоагулация. При хипертермичната фаза имаме тенденция към хипердинамичен циркулаторен статус. Според Barratti et all./29/- за следоперативния период

най общо можем да кажем че водещата характеристика е силно изявения инфламаторен отговор/SIRS без сепсис/. Bell et all./28/ насочват вниманието към предхождащата химиотерапия с типичните си последици.

Цел-Създаване на алгоритъм на поведение в предоперативния,оперативния и ранния следоперативен период при пациенти подложени на CRS&HIPPEC, адаптиран както към локалните протоколи на ERAS/Enhanced Recovery After Surgery/ програмата така и към консенсусни решения на водещи центрове.

Задачи-1.Формулиране на предоперативен минимум от параклинични изследвания и манипулации 2.Сравняване ефективността на два вида следоперативна и интраоперативна аналгезия и отношението им към ERAS протокола. 3.Въвеждане на метода GDT в ежедневната анестезиологична практика

Материали и методи –*Материали* - Между 03.2015 и 01.09.2017 сме извършили 41 комбинирани процедури CRS&HIPPEC и 30 палиативни HIPPEC. При 40 от пациентите с комбинирани процедури и при 3 от пациентите с палиативна процедура/поради факта че не се планираше да е палиативна/ беше наложен торакален епидурален катетър преоперативно или непосредствено след увода в анестезия.При един пациент не бе успяно да се инсталира катетър по технически причини. При 27 от пациентите с палиативен HIPPEC бе въведено интратекално 8 мкг/кг Морфинов хидрохлорид непосредствено преди увода в анестезия. При 34 от пациентите/поравно от TEA и ИТМ групите/ към стандартния мониторинг се мониторираха и : CI,SVV,SVI,DO2,SVRI. Тази група бе наречена „GDFT“ група. При 37 пациента/24 от групата с разгърната процедура и 13 от групата с палиативна процедура/ интраоперативния хемодинамичен мониторинг бе стандартен.Тази група бе наречена „не GDFT група“.- *Методи*- 1. Клинични- Визита при пациента-разясняване особеностите през циторедуктивната и хипертермичната фаза. Обсъждат се всички аспекти и възможности. 2. Апаратни - Изясняване хемодинамичния статус на пациента - ЕКГ и Кардиоехография,медикация. 3.Параклинични-Лабораторен мониторинг-ПКК,Бъбречна функция-урея,креатинин,пикочна киселина,креатининов клирънс/Cockcroft-Gault формула/,урина-концентрация. Коагулационен статус-PTT,INR,APTT,SGOT,SGPT,Bilirubin Кръвна глюкоза, а при отклонения-КЗП

Непосредствена подготовка-Канюлиране на 2 големи периферни вени Аплициране на Зофран предоперативно и по време на по-продължителните процедури,Канюлиране на централна вена,Канюлиране на артерия-инвазивно мерене на САН, КГА, CI, DO2 , Инсталиране на торакален епидурален катетър или въвеждане на интратекален Морфин,ПУК,НГС,Езофагеален термометър,Създаване на условия за индиректна интраоперативна сърдечна дефибрилация ,Стартиране на ИБВ с показатели/Vt,Ve,Fr/които осигуряват нормални КГА и PetCO2,Взимат се лабораторни проби- КГА, Глюкоза, Йонограма, Стартиране на балансирана анестезия-аналгезия през перидуралния катетър и при нужда допълване с опиат,интермитентна релаксация,хипноза с пропофол или севоран, Подготовка на темпериращата система-целта е преди стартиране на HIPPEC температурата на пациента да е около 34.5-35.5 С градуса, Подготовка на няколко перфузионни линии /Норадреналин-стартиране на перфузията с малки дози,Хирокаин-след болус инфузия с 0.15%/5-9 мл/час,Готовност за инсулин,ако цитостатика ще бъде подаван с Глюкоза/

По време на циторедуктивната фаза освен непрекъснат мониторинг на основни жизнени функции се мониторира и ПКК,коагулация,глюкоза,йонograma и КГА. Когато стартира хипертермичната фаза на всеки 15-20 минути се засича нивото на кръвната захар, КГА и йонograma и отклоненията се коригират. От значение е поддържане на адекватна диуреза, особено в хипертермичната фаза-върху глумерулната филтрация се въздейства негативно чрез хипертермията-42 С гр.-и чрез употреба на потенциално нефротоксичен химиотерапевтик в доза надвишаваща терапевтичната за системна химиотерапия.

Резултати-Таблица 1

	ТЕА група-43	ИТМ група-27
Хемодинамика	САН-81.44/40-123/	САН-88.36/71-120/
Времетраене	379 минути/180-690мин/	156 минути/120-240/
Употреба на катехоламин интраоперативно	19/60%/	1 пациент/3.7%/
Употреба в следоперативен период	6 пациента/19.35%/	Без
Инфузионна скорост	8.78 мл/кг/час / 7.38-12.50/	10.57мл/кг/час - 7.38-12.50
Диуреза	2.02 мл/кг/ч	2.4 мл/кг/ч
ВЕ	От-4 до 0.8	От-10 до 0
Допълнителна аналгезия следоперативно	3 пациенти/9.68%/	2пациенти/7.4%/- интравенозен опиат Морфин
Захранване и раздвижване	12-16 час за 90.3%,като при 3 пациента/9.7%/ е било след 24 час	12-16 час,като при 3/11.1%/ пациента е било след 24 час
Трансфузии	22.58% /7пациента/	Без
Хемодинамика SVV	14/11-25/	13/8-23/
CI	2.63/2.3-3.3/	2.7/2.3-3.07/
SVI	34.63/28-47/	36.55/24-45/
Do2	671/370-874/	716/285-1344/
SVRI	1877/1149-2510/	1535/1205-2532/

Таблица 2 -сравнение между „GDFT“ и не „GDFT“

Показател	GDFT група	Не GDFT група
Време	399	223
САН-мм живачен стълб	73.35	82.26/81.48-83.05/
Инфузии-мл/кг/час	5.44	7.32
Катехоламин интраоперативно	84.5 %	33 %

Обсъждане-сравнение на нашия подход с този на 29 водещи центрове-Таблица 3

Показател	Анкетираните центрове-29/8467 пациента	Данни от Еврехоспитал/71 пациента
Ангажираност на анестезиол. Тим към подготовката	24 % от центровете ASAIV r 75 години	100 % , без възрастов лимит ASA IV
Периферна вена и артериална линия	100%	100 %
Централна венозна линия	100 %	100%
Измерване на MCO	45%	100%
Торакална Епидурална Аналг.	72%	60%
Критерий за водене на инфузионна терапия	66% ЦВН и 23% MCO или сурогати за GDFT	100% SVV,CI,Do2 за провеждане на GDFT
Интраоперативно Хуманалб.	55%	100%
Интраперативен контрол на	93%	100%

коагулацията		
Контрол на телесна температура	86% езоф.терм 62%активно охлаждане готовност	100% cor temp.;100% готовност за охл. 54% реално иползване
Менежиране на реналнаа функция	>60% инфузии 28% Фурантрил 16%Манитол 21%Допамин	100% Фурантрил
Продължителност на ТЕА	4.8 дни	34.19 часа/12-96/
Продължителност	8.8 часа	379 мин./180-690/
Критерий за хемотрансфузия	75-80 г/л Нб	90г/л и 95 при продължаващо
Интраоперативна корекция на гликемията и йонния диспаланс	100%	100%

Както при нас така и в анкетата проличава стремежа за оптимизиране на инфузионната терапия. Самата процедура рег се води до развитие на тежка хиповолемия по няколко механизма-кръвозагуба,преместване на течности,висока температура и др. Неадекватната флуидна терапия би могла да предразположи органите от спланхникуса на хипоперфузия поради ефекта на централизация на кръвообращението/2/. Асцитния дренаж,продължителната хирургия,наранените висцерални органи изложени на околна температура , комбинирано с ефектите на НИРЕС може да повиши нуждите за инфузионна терапия до 12/мл/кг/час/3,4/

ЦВН макар и неточен метод продължава да се използва като отправна точка за водене на инфузионната терапия/5,6/..При нас използваме Vigileo монитор с FloTrack сензор базиран на метода на пулс контур анализа. Инфузиите се титрират на база на показателя SVV/вариации на удърния обем в проценти/.Друг основен показател на който стъпваме както в инфузионната така и трансфузионната политика е DO2

От формулата за доставка на кислород виждаме значението на всеки един фактор-- $DO_2 = CO \times [1.39 \times Hb \times SaO_2 + 0.003 \times PaO_2]$ - освен минутния сърдечен обем другия фактор от голямо значение е концентрацията на хемоглобин. Толеранса за кръвозагуба до 75г е екстраполиран от млади здрави индивиди/8/. Не така стоят нещата при пациенти със съществен коморбидитет. Затова ние препоръчваме стартиране на трансфузията при стойности около 90 г/л или по-високи при продължаващо такова. В ретроспективното проучване са засекли спадане на албуминовата концентрация от 42 на 16 г/л по време на процедурата/9/. И докато хипоалбуминемията се асоциира с повишен морбидитет и морталитет то използването на албумин за интраоперативна инфузионна терапия все още се дебатира/10,11/. Някои студия показват бенефит и подобрена преживяемост , а други не засичат такива/12,13/. В нашата практика използваме рутинно 5% хуманалбумин по време на циторедукционната фаза. Друг параметър подложен на голям стрес по-време на циторедукционната фаза това е коагулацията . Причините са няколко-консумация на коагулационни фактори поради огромната ранева повърхност, чиста загуба на такива фактори с кръвозагубата , преместването им заедно с цялостното преместване на течности към други пространства и не на последно място спадането на телесната температура/14/

Други специфични отклонения,които биха могли да възникнат това са такива на въглехидратния метаболизъм и по-точно хипиргликемия когато за носител на химиотерапевтика се използва декстроза,особено по-високопроцентна-5%. При нас използваме 1.23% и въпреки това не са редки случаите с бързо покачане на кръвната захар до повече от 20 микромола на литър. Последните се нуждаят от незабавна корекция защото подпомогнати от високата телесна температура по време на НИРЕС фазата и високата

кислородна консумация могат да доведат до метаболитна ацидоза./15,16/ Хипонатремия и хипокалиемия са другите възможни отклонения.

Аналгезия –ползваме основно два метода-Торакална епидурална аналгезия при разгънатата процедура и интратекален морфин при по-палиативните варианти. И двете методики работят успешно в протокола, който сме установили като засега не сме наблюдавали от типичните тежки усложнения-епидурален абсцес и епидурален хематом. И наистина това са редки усложнения- в мултицентрово проучване се съобщава за честота от 1:47000/19/

Макар и почти златен стандарт при ERAS протокола за коремна хирургия епидуралната аналгезия при CRS&HIPEC процедурата не се приема на 100% безрезервно/17,18/

CRS&HIPEC и ERAS протокола - Докато използването на протокол за бързо функционално възстановяване в колоректалната, панкреатичната и чернодробната хирургия е стандарт за ежедневната ни работа/20,21/,ERAS протокола и CRS&HIPEC процедурата отскоро са заедно.Collantonio and со. асоциират ERAS протокола с един от елементите му-рестриктивната инфузионна терапия. На базата на GDFT те спекулират, че поддържането на референтни стойности на : CI,SVV,DO2 чрез използване на инотропи и вазопресори, а не чрез прекалено голям инфузионен товар са спомогнали за намаляване на периперативния морбидитет и болничния престой./22/

В нашата практика по отношение анестезията и ранния следоперативен период, касаещ ERAS протокола и CRS&HIPEC сме въвели рутинно използване на стратегията на GDFT и използването на вазоактивни медикаменти за поддържане на CI и DO2 в референтни граници. Също така широко прилагаме локорегионалната аналгезия като основен метод за осигуряване на оптимален комфорт в следоперативния период.Това дава възможност за ранно раздвижване на пациентите/Д 0-1/. Започваме използването на Зофран още предоперативно, а при по-продължителните процедури и по време на самата операция. Този приём спомага за по-гладко протичане на приема на течности и храна в ранния постоперативен период. Всичко това спомага за ранното функционално възстановяване/до 70 % по Kdmofsky/ , което е един от факторите за по-бърза дехоспитализация на пациента

Заключение - CRS&HIPEC процедурата подлагат на максимално изпитание хомеостазата на пациента и неговата психика. На изпитание са подложени и менталната и физическата устойчивост на екипа. От голямо значение е използването на утвърдени протоколи , плод на консенсус между най-напредналите центрове, които са специализирани в този тип хирургия като тези протоколи трябва да са адаптирани към местните условия.

Литература:

1. John C. Bell et all. Perioperative Management of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery Combined with Heated Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: A Multi-Institutional Experience - Ann Surg Oncol (2012) 19:4244–4251 DOI 10.1245/s10434-012-2496-y
2. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. Arch Surg. 1995;130:423–9.
3. Raue W, Tsilimparis N, Bloch A. Volume therapy and cardiocircular function during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Eur Surg Res. 2009;43:365–72.
4. Yan T, Black D, Savady R, Sugarbaker P. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. Ann Surg Oncol. 2006;14:484–92.
5. Kumar A, Anel R, Bunnell E. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. Crit Care Med. 2004;32:691–9.
6. Marik PE, Baram M, Vahid BI. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. Chest. 2008;134:172–8.

7. Jonas M, Fennell J, Brudney CS. Haemodynamic optimisation of the surgical patient revisited. *Anaesthesia Int.* 2008;2. 25. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C
8. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med.* 1999;340:410–7.
9. Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia.* 2008;63:389–95.
10. Boldt J. Use of albumin: an update. *Br J Anaesth.* 2010;104: 276–84.
11. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350: 2247–56.
12. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34: 2536–40.
13. Yuan XY, Zhang CH, He YL, Yuan YX, Cai SR, Luo NX, et al. Is albumin administration beneficial in early stage of postoperative hypoalbuminemia following gastrointestinal surgery? A prospective randomized controlled trial. *Am J Surg.* 2008;196:751–5.
14. Schmidt C, Moritz S, Rath S, Grossmann E, Wiesenack C, Piso P, et al. Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2009;100:
15. Nair RL, Tobias J, Stemmerman G, Lowy AM. Cerebral edema in a patient following cytoreductive and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion. *World J Surg Oncol.* 2006;4:85.
16. Raft J, Parisot M, Marchal F, Tala S, Desandes E, Lalot JM, et al. Impact of the hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on the fluid-electrolyte changes and on the acid-base balance. *Anna Fr Anesth Reanim.* 2010;29:676–81.
17. Desgranges F-P, Steghens A, Mithieux F, Rosay H. Potential risks of thoracic epidural analgesia in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2010;101:442.
18. Schmidt C, Steinke T, Moritz S, Bucher M. Thoracic epidural anesthesia in patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *J Surg Oncol.* 2010;102:545–6.
19. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA; Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth.* 2009;102:179–90.
20. Атанасов Б., Съвременен лечение на дисталния ректален рак с конвенционални и лапароскопски операции след неoadjuвантна лъчехимиотерапия, Дисертационен труд, 2017, стр 138
21. Boyko Atanasov , Boris Sakakushev , Nikolay Belev , Anton Todorov. Better results after ERAS implementation in the in the treatment of distal rectal cancer- Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XVIII, ISSN 1311-9427,2015.p.152-155
22. Luca Colantonio et all.- A Randomized Trial of Goal Directed vs Standard Fluid Therapy in Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *J Gastrointest Surg* (2015) 19:722–729 DOI 10.1007/s11605-015-2743-1
23. Begossi G, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Fon LJ, Sugarbaker PH. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(1):80–7.
24. Medina Fernandez FJ, Munoz-Casares FC, Arjona-Sanchez A, et al. Postoperative time course and utility of inflammatory markers in patients with ovarian peritoneal

- carcinomatosis treated with neoadjuvant chemotherapy, cytoreductive surgery, and HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1332–40.
25. Bugada D, Allegri M, Lavand'homme P, De Kock M, Fanelli G. Inflammation-based scores: a new method for patient-targeted strategies and improved perioperative outcome in cancer patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:142425.
 26. Pinato DJ, Shiner RJ, Seckl MJ, Stebbing J, Sharma R, Mauri FA. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(8):1930–35.
 27. Kusamura S, Baratti D, Hutanu I, et al. The role of baseline inflammatory-based scores and serum tumor markers to risk stratify pseudomyxoma peritonei patients treated with cytoreduction (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(8):1097–105
 28. Bell, J.C., Rylah, B.G., Chambers, R.W., Peet, H., Mohamed, F., Moran, B.J.- Perioperative management of patients undergoing cytoreductive surgery combined with heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: A multi-institutional experience -- *Ann Surg Oncol*. 2012 Dec;19(13):4244-51. doi: 10.1245/s10434-012-2496-y. Epub 2012 Jul 18.
 29. Dario Baratti, Shigeki Kusamura, Barbara Laterza, Maria Rosaria Balestra, Marcello Deraco- Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 Jan 15; 2(1): 36–43. Published online 2010 Jan15. doi: [10.4251/wjgo.v2.i1.36](https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i1.36)
 30. Esquivel, J.^a, Angulo, F.^a, Bland, R.K.^a, Stephens, A.D.^a, Sugarbaker, P.H.^{ab} Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open 'coliseum technique' (Article) ^a, - *Annals of Surgical Oncology* Volume 7, Issue 4, May 2000, Pages 296-300

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ENTERO-ATMOSPHERIC FISTULAS AS COMPLICATION OF LAPAROSTOMY

Sakakushev Boris, Chakarov Djevdet, Atanasov Bojko,
Hadzhiev Dimitar, Hadzhieva Elena

Medical University Plovdiv/University Hospital St George

ABSTRACT

Entero-atmospheric fistula is a lethal complication following abdominal surgery, with non-standardized management, relying either on self-experience or several published case series. Although principles of management are almost defined, technical performance methods and consumptives for stoma and wound protection are so numerous, that may cause primary confusion of a novice. Treatment is long and with obscure outcome and prognosis.

KEY WORDS: EAF/Entero-atmospheric fistula/, OA/Open abdomen/, VAC/Vacuum assisted closure/, ACS/Abdominal compartment syndrome/.

INTRODUCTION

Entero-atmospheric fistula is a grave complication following abdominal surgery. The numerous methods to treat EAF and the many reviews published on the topic indicate a great deal of inconsistency in management of this complication. EAF fistula remains a considerable source of morbidity and mortality despite advances in nutritional support, infection control and surgical techniques. The discussion of EAF is still in its early stage (in the non- trauma setting). Personal experience, expert opinion, case studies and retrospective studies form the core basis for our current knowledge. No based guidelines exist (in regard to EAF management). Publications related to EAF in emergency surgery in the period 2011 – 2016 are 12, reviews of which have been 8.

RESULTS

After a detailed search of the available literature on PubMed and Embase, we found out that currently the most discussed questions concerning EAF are their definition, classification, developmental risk factors, patients' nutritional demands & supplements, means of effluent isolation and wound management and time for definitive repair (abdominal wall).

EAF is defined as an enteric opening(s) onto a dehisced wound therefore exposing and communicating the bowel and its effluent to the atmosphere. The OA management strategy increases this complication incidence if preventive measures are untaken. According to Lynch A & alt. Fistula is an abnormal passage between two or more (epithelized) structures or spaces/1/. An Enteric fistula- a fistula that communicates specifically between the lumen of the gastrointestinal tract and the skin (most common), while Non-enteric fistula- an abnormal passage from a body cavity to an organ other than the intestines. Unexposed fistula- extends in an unknown direction and has an unknown endpoint, while exposed fistula- endpoint of the fistula evident.

EAF is not a true fistula as no fistula tract exists. Some of the management practices of ECF are valid in controlling EAF, such as the attempt at spillage control and the attempt to seal the fistula.

DISCUSSION

In average 75-85% of the cases EAF are iatrogenic post-operative and in 15-25% “spontaneous” in origin. Common factors related to this postoperative misfortune are radiation, inflammatory bowel disease, diverticular disease, malignancy and tuberculosis /2/. The EAF incidence is 5-15%

of trauma, 20% of operations for abdominal sepsis and 50% of operations for pancreatic necrosis with a Mortality of 30-40%/3/. EAF cause increased ICU and hospital loss, and raised expenditures/4/. The reported rate of spontaneous healing of EAF is 70% /2,5/. Current classification schemes echo the problematic and challenging issues related to the management of EAF which should be personalized according to standard classifications and grading systems. The anatomical, physiological, clinical classification of OA with EAF has been updated in 2016, where a rationalized approach to this surgical nightmare and proposal of clinical algorithm has been presented/6/. Future- dynamic classification will be based on scoring anatomical+ physiological+ clinical variables.

Diverse clinical circumstances may contribute to the development of EAF and few risk factors may predict its development, therefore awareness of this complication and avoidance of contributing conditions for its development are mandatory. Predictors of EAF are large bowel resections, large-volume fluid resuscitation (> 5-10lit/24h) and increased number of abdominal re-explorations/7/.

The etiology of EAF is related to anastomotic disruption, bowel injury due to dissection or improper handling, use of temporary abdominal closure (synthetic mesh), deep wound infection, burst abdomen, prolonged exposed bowel, intra-abdominal sepsis and ACS/8/.

Common sites of EAF are colon - 69%, small bowel- 53%, duodenum- 36%, stomach- 19%, where multiple openings are to be found in 56%/2/. Preemptive measures require sound judgment and implementation of some practical maneuvers like skin or biological dressing/9/, early abdominal wall closure, highly experienced surgeon/team deal with OA, no direct VAC on bowel, which lead to a 7% fistula rate/10-13 /.

The metabolic disturbances in EAF are hypercatabolic state with high nutritional demands (protein losing laprostomy), fluid and electrolytes losses and acid- base homeostasis disturbances. These higher nutritional demands require nutritional supplements for proper healing like positive nitrogen balance, adequate trace elements and vitamins supplements /14/. EAF require proper antibiotics and drainage of collection/15/. Separating the wound into different compartments in order to facilitate the collection and peristomal skin protection is of paramount importance, as well as reducing fistula output/ 16,17/. Many fistula management techniques are described/ baby bottle nipple + VAC, floating stoma, tube, fistula, chimney VAC, primary suturing, fibrin glue, pedicle flap (to cover), fistula plug, patch, suspension/, as well as many methods for wound care exist /19,20/. In the presence of EAF in OA, NPWT makes effluent isolation feasible and wound healing conceivable/21-26/. Definitive management of EAF should be delayed to after the patient has recovered and the wound healed/27/. Local therapy relies on two approaches – surgical/suture, resection/ and non-surgical/ drainage via catheter, fistula-VAC, wound dressing, pacifier, laparostomy bag.

CONCLUSION

EAF management scheme should include preventing risk factors, nutritional support, sepsis control, isolation and fluid control, manage fistula and reconstruct abdominal wall all performed in a stepwise approach.

References

1. Lynch A. & alt. Clinical outcome and factors predictive of recurrence after enterocutaneous fistula surgery. *Ann Surg*;240: 835, 2004
2. Bobkiewicz A., & alt. Management of enteroatmospheric fistula with negative pressure wound therapy in open abdomen treatment:a multicenter study.*In Wound J*.Doi10.1111/iwj12597, 2016
3. Atama J, & alt. Systematic review and meta-analysis of the open abdomen and temporary abdominal closure techniques in non-trauma patients. *2014 World J Surg*; 912, 5
4. Teixeira P. & alt. entero-atmospheric fistula complicating trauma laparotomy: a major resource burden. *Am Surg*; 75: 30-2, 2009

5. Gunn L. & alt. Management of entero-cutaneous fistulas using negative-pressure dressings. *Ann Plast Surg* ;57:621–5, 2006
6. Di Saverio S. & alt. Open abdomen with concomitant EAF: attempts to rationalize the approach to surgical nightmare and proposal of clinical algorithm. *J Am Coll Surg*. 2015 e23-33
7. Bradley M. & alt. Independent predictors of enteric fistula and abdominal sepsis after damage control laparotomy: results from the prospective AAST open abdomen registry. *JAMA Surg* 2013; 148:947-954
8. Richter S. & alt. Negative Pressure Wound Therapy for the Treatment of the Open Abdomen and Incidence of Enteral Fistulas: A Retrospective Bicentre Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2013:730829. doi:10.1155/2013/730829
9. Schechter W. & alt. Open abdomen after trauma abdominal sepsis: a strategy for management. *J Am Coll. S2006;203:390-396*
10. Jamshidi R, Schechter W. Biological dressing for management of fistula in the open abdomen- a preliminary report. *Arch Surg* 2007; 142: 793
11. Cheatham M. & alt. Prospective study examining clinical outcomes associated with a NWP system and Barkers vacuum packing technique. *World J Surg* 2013; 37:2018-2030
12. Carlson G. & alt. Management of the open abdomen: a national study of clinical outcome and safety of negative pressure wound therapy. *Ann Surg*. 2013;257,1144- 59
13. Miller R. & alt. Complications after 344 damage-control open celiotomies. *Journal Trauma: Injury, Inf. Critical Care* 59:1365–71, 2005. Discussion 71–4. 11.
14. Polk T. & alt. Metabolic and nutritional support of the enterocutaneous fistula- a three phase approach. *World J Surg* 2012; 36:524-533
15. Gerzof G. & alt. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscess guided ultrasound and computerized tomography. *Am J Ro.* 1979; 133.-8
16. Marinis A. & alt. Enteroatmospheric fistula- gastrointestinal in the open abdomen: a review and recent proposal of surgical technique. 2013, *Scand J Surg*; 102, 61-65
17. Adkins A. & alt. Open abdomen management of intra-abdominal sepsis. 2004, *American Surgeon.*;70(2):137–140
18. Navsaria P. & alt. Temporary closure of open abdominal wounds by the modified sandwich vacuum pack technique. *Br J Surg* ;90:71, 2003
19. Al-Khoury G. & alt. Improved control of exposed fistula in the open abdomen. *J Am Coll Surg* ; 206:397, 2003
20. Layton B. & alt. Pacifying the open abdomen with concomitant intestinal fistula: a novel approach. *Am J S.* 199.; 2010
21. Rekstad L. & alt. Topical negative-pressure therapy for small bowel leakage in a frozen abdomen. *J Tr. Ac. Care Surg* ;75:487, 2013
22. Timmons J. & alt. The use of negative-pressure wound therapy to manage enteroatmospheric fistulae in two patients with large abdominal wounds. *Int Wound J*; 11: 7239.
23. D'Hondt M, & alt. Treatment of small-bowel fistulae in the open abdomen with topical negative-pressure therapy. *Am J Surg* ;202:20–4, 2011
24. Goverman J. & alt. The “fistula VAC,” a technique for management of EAC arising within the open abdomen: report of 5 cases. *J Trauma*; 60:428–31, 2006.
25. Al-Khoury G. & alt. Improved control of exposed fistula in the open abdomen. *J Am Coll Surg* 2008; 206:397e398.
26. Chiara, S & alt. International consensus conference on open abdomen in trauma. *J Trauma Ac Care.* 80; 173- 83, 2015
27. Latifi R. & alt. Enterocutaneous fistulas and a hostile abdomen: reoperative surgical approach. *World J Surg.* 36; 516-23, 2012

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**НОВ ПОДХОД ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕ НА
ТОМОГРАФСКИ КОНТРАСТ
НА ГАМА-КАМЕРА**

**Милена Димчева¹, Петър Триндев²
1СБАЛОЗ София,
2Консултант по контрол на качеството**

**NEW APPROACH TO DETERMINING
TOMOGRAPHIC CONTRAST
OF GAMMA-CAMERA**

**Milena Dimcheva¹, Peter Trindev²
1SBALAZ Sofia, 2Quality Control Consultant**

Abstract

Introduction: In the quality control program the contrast resolution is one of the main parameters, characterizing the functional condition of the SPECT systems. There are significant variations in the tomo contrast value assessment. The purpose of this study is to find the reasons for that and to propose a solution. **Methods:** The tomo contrast is determined using a Jaszczak phantom filled with water and 900 MBq activity of ^{99m}Tc. Tomo contrast is defined on a composite image of solid spheres insert. **Results:** The critical analysis shows that it is more accurate to use a single transverse slice instead of a composite image because the composite image leads to artificial increase of the final result. **Conclusion:** It is important to choose a proper position for a correct background assessment. This approach assures better reproducibility of the tomo contrast results.

Key words: quality control, tomo contrast, gamma cameras

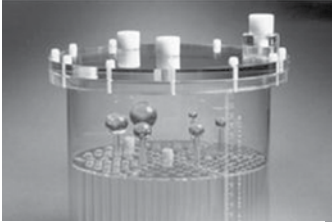
Въведение:

Томографският контраст (ТК) е един от основните параметри, които показват функционалното състояние на гама камерата (Trindev, 2008). Прави впечатление, че се среща сравнително рядко в програмите за контрол на качеството, публикувани в литературата. Няма дори препоръчван интервал на очакваните стойности при измерването му (IAEA, 2003). Предполагаме, че причина за рядкото използване на този параметър са липсата на добра възпроизводимост на получаваните стойности.

Цел на изследването

Да се уточнят условията за получаване на точно и възпроизводимо определяне на стойността на параметъра „томографски контраст” при контрол на качеството на работата на гама камера.

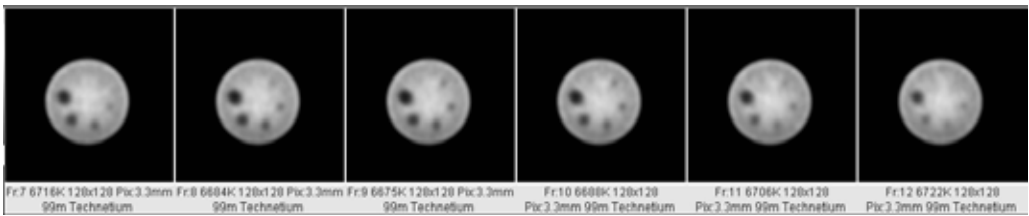
Материали и методи



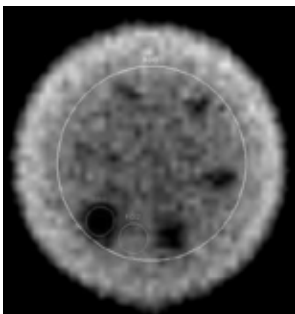
Фиг. 1. Jaszczak фантом

Томографският контраст (ТК) се определя с помощта на Jaszczak фантом, напълнен с хомогенизиран разтвор на елюат на ^{99m}Tc с активност около 900 MBq Фиг.1. Във фантома се намират две вложки: вложка от стълбчета с различна дебелина за определяне на разделителната способност и вложка от 6 плътни плексигласови сфери за определяне на ТК. Фантомът се сканира с матрица 128x128, 120 проекции.

При конвенционалния подход за определяне на ТК се формира събирателен (композилен) образ от образите, в които се визуализират сферите за да се гарантира по-висока достоверност, респективно – по-малка неопределеност на резултата Фиг. 2 (IAEA, 2003).



Фиг. 2. Поредица от томографски, трансверзални срезове реконструирани с гама филтър, включващи образите на шесте плексигласови сфери.



Фиг. 3

Върху получения композилен образ се очертава зона на интерес (ЗИ_{сфера}) върху образа на най-голямата сфера. ЗИ със същата големина се очертава извън сферата върху “фона” - ЗИ_(фон). Фиг 3.

Отчита се броя импулси в двете зони на интерес и се изчислява томографският контраст по формулата:

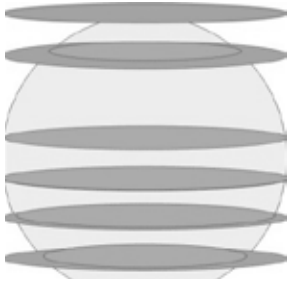
$$\text{TK} = (\text{ЗИ}_{(\text{сфера})} - \text{ЗИ}_{(\text{фон})}) / \text{ЗИ}_{(\text{фон})} \times 100\% \quad (1)$$

Тук се наблюдава следния парадокс: тъй като плексигласовата сфера е плътна, в нея не следва да се отчита активност и в идеалния случай стойността на ТК би трябвало да клони към 100 %. Но на практика се получава стойност на ТК около 40-60%, което се дължи на несъвършенствата на алгоритъма на реконструиране на томографски образ.

Ако двете ЗИ върху композилен образ се определят от двама независими наблюдатели, неминуемо ще се получат два различни резултата.

Критичен анализ на конвенционалния подход за определяне на ТК показва, че трябва да се уточнят (прецизират) условията за отчитане на данните, за да се постигне възпроизводимост на резултата на ТК.

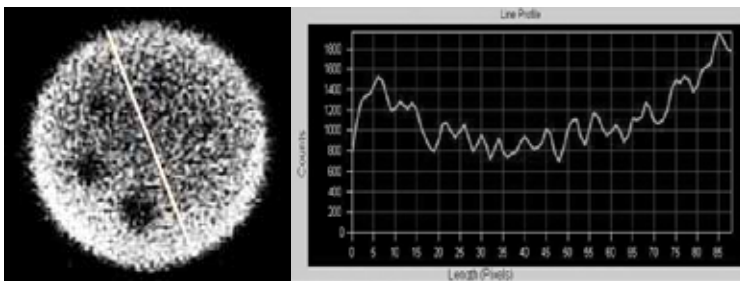
На първо място е по-добре да се работи с образ от единичен срез, вместо с композитен образ от няколко среза. Причината е, че $ZI_{(сфера)}$ при работа с композитен образ в аксонометрична проекция представлява цилиндър, в който е вписана сферата Фиг. 4. Очевидно, по този начин в ZI събираме данни, които не принадлежат на обема на сферата, а са извън нея. Ако вместо композитен образ (който се състои от няколко томографски среза) се използва единичен томографски срез (този, който е през центъра на сферата), посоченият недостатък се елиминира.



Фиг. 4

На второ място трябва да се определи подходящо място на очертаване $ZI_{(фон)}$, тъй като отчетената стойност на фона не е еднаква в целия образ. На пръв поглед преобладаващата част от образа е заета от фон и позиционирането на $ZI_{(фон)}$ може да е на произволно място, но това е подвеждащо и води до грешка, ако не се отчете ефекта на отслабване на лъчението. Този ефект води до регистриране на по-малка активност от вътрешността на фантома, който (припомняме) е запълнен с хомогенизиран разтвор на елюат Фиг.5(а).

Регистрираното разпределение на активността във фантома се илюстрира с профилограма през центъра на образа Фиг. 5(б). Графиката е със спад в средата, което е резултат от отслабване на лъчението емитирано от центъра на фантома.



Фиг. 5

(а)

(б)

Затова е логично да се разположи ZI за фона на същото разстояние от центъра, както и първата ZI за сферата. Логично да се избере място до самата сфера.

Резултати

Предложеният нов метод за количествена оценка на томографския контраст уточнява условията за еднозначно и възпроизводимо снемане на изходните данни. Първото условие е заместване на композитния образ с образ от единичен томографски срез. Отчита се и неравномерното разпределение на фона в образа, поради ефекта на отслабване на лъчението. За да се елиминира влиянието на този ефект $ZI_{(фон)}$, трябва да се позиционира на същото разстояние от центъра на образа както $ZI_{(сфера)}$.

Заклучение

Предложеният подход дефинира условията, които осигуряват еднозначно и възпроизводимо определяне на томографския контраст на гама камерата..

Литература:

1. Триндев П., „Апаратура в нуклеарната медицина – поглед отвътре”, първо издание, София, 2008
2. IAEA Quality Control Atlas for Scintillation Camera Systems. STI/PUB/1141, Vienna, Austria. April 2003

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

КЪСНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ОПЕРАТИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА СПОНТАННИТЕ СПОНДИЛОДИСЦИТИ

Анета Петкова¹, Мариана Джегълова², Иво Кехайов¹,
Атанас Даварски¹, Денис Милков¹, Борислав Китов¹
¹Медицински Университет Пловдив, ²УМБАЛ Каспела, Пловдив

LATE RESULTS OF OPERATIONAL TREATMENT OF SPONTANEOUS SPONDYLODISCITIS

Aneta Petkova¹, Mariana Dzhegalova², Ivo Kehayov¹, Atanas Davarski¹,
Denis Milkov¹, Borislav Kitov¹
¹ Medical University Plovdiv, ²UMBAL Kaspela, Plovdiv

Abstract: Purpose: To investigate the late results of various surgical methods and techniques used in the treatment of patients with spontaneous spondylodiscitis.

Material and Methods: The clinical results and changes of the spine were studied, by magnetic resonance tomography, in 5 women and 5 men aged between 39 and 72 years and surgically operated at the Clinic of Neurosurgery at “St.George” EAD, Plovdiv.

Results: All patients had neurological evidence of persistent post-inflammatory changes in the disease-affected segment. The patients without instrumentation experienced varying deformities – wedge-shaped vertebrae, knee-capillary angulation, scoliosis and spinal stenosis.

Conclusion: Stabilization is needed to avoid late distortions and instability of the affected segments, regardless of the type of operation.

Keywords: spontaneous spondylitis, late postoperative results

Въведение

Спонтаният спондилодисцит (СС) е рядко заболяване без специфични клинични симптоми, поради което често времето от първите симптоми до диагнозата варира от два до шест месеца [1]. В развитите страни честотата на спондилодисцита варира между 1:100 000 и 1:250 000 [1,2]. Най-често се засягат пациенти над 50 годишна възраст и представляват около 3-5% от случаите на остеомиелити.[3]

Основните изисквания за успешно лечение на СС, позволяващо пълно възстановяване включват имобилизация или фиксирането на засегнатите гръбначни сегменти, адекватна антибиотична терапия и в зависимост от тежестта на заболяването дебридман и декомпресия на спиналния канал.[3] Разнородността на различните популации пациенти, както и вариациите в прилаганото лечение, не позволяват установяване на стандартни терапевтични алгоритми. Понастоящем липсват рандомизирани контролирани проучвания,

които да установят най-удачния път на прилагане и времетраенето на антибиотичната терапия.[4] Според Grados et al. нивото на достоверност относно препоръките за лечение не надхвърлят ниво С.[5]

Цел: Да се проучат късните постоперативни клинични резултати и промените на гръбначния стълб чрез магнитно резонансна томография (MRT) при различни оперативни методи и техники, използвани при лечение на пациенти със спонтанни спондилодисцити.

Материал и методи: Проучени са, както предоперативната клинична симптоматика, образно-диагностичните данни и оперативните протоколи, така и късните резултати и промените на гръбначния стълб при 5 жени и 5 мъже на възраст между 39 и 72 години (mean 60±8,731; CI 95% 53,755-66.245 P>0,10), оперирани в Клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив по повод СС. Контролните клинични и MRT изследвания са осъществени в период от 1 до 6 години след оперативното лечение. Силата на болката е оценявана със скалата на Denis за сила на болката, степента на инвалидност посредством модифицираната Rankin Scale (mRS).

Резултати: При всички пациенти заболяването е дебютирало с болки в кръста и/или гърба, като при 8 (80%) от тях са се прибавили и болки в краката, а при останалите и слабост на долните крайници. Периодът от началото на заболяването до неговото диагностициране е вариал от 10 до 100 дни. (mean 36,5± 26,776; CI 95% 17,347-55,653 Седем пациенти (70%) при приемането си са имали различна степен на моторен дефицит: един (10%) централна параплегия, 2-ма (20%) централна паразеза, 4-ма (40%) пълен или частичен синдром на cauda equine. Радикулалгия и/или сетивна радикулопатия е била на лице при 8 пациенти (80%).

При всички пациенти С реактивния протеин е бил значително повишен - mean 124,33± 76, 79; CI 95% 65,31-183,36 P>0,10, както и скоростта на утаяване на еритроцитите - mean 87,9± 30,04; CI 95% 66,416-109,38 P>0,10. При 9 болни (90%) е налице умерена левкоцитоза - mean 15,224± 5,303; CI 95% 11,43-19,02 P>0,10.

При 5 болни (50%) инфекцията е била локализирана в лумбалния гръбнак, при 4-ма – в торакалния и при 1 – в лумбалния и торакалния. При 9 пациенти (90%) са засегнати 2 нива, при една болна са засегнати две нива в лумбална и две нива в торакална област. При 6-ма (60%) СС е бил съчетан с епидурален абсцес.

Хирургично лечение

При всички пациенти е проведено хирургично лечение. При 6 болни (60 %) оперативната интервенция е осъществена по спешност, поради изразен и бързо прогресиращ неврологичен дефицит. При останалите 4 пациенти (40%) оперативната интервенция е показана поради изразен болев синдром, неповлияващ се от медикаментозна терапия и е осъществена в планов порядък. Постоперативно антибиотичната терапия е съобразена с резултата от микробиологичните посявки, а когато те са били стерилни, е прилагана комбинация от широкоспектърни антибиотици. Интравенозната апликация е с продължителност от минимум 14 дни, последвана от орален прием за срок от 2-3 месеца след операцията.

При всички оперирани болни сме използвали заден оперативен достъп. Целта на оперативното лечение е била декомпресия на невралните структури, дебридман на засегнатите прешленни тела и дискове с премахване на некротичните тъкани и евакуиране на наличен епидурален абсцес. При пациенти само с болка и коренчев синдром е осъществена само декомпресия на засегнатите коренчета и конската опашка, както и дебридман на засегнатите нива, посредством интерламинотомии на едно или повече нива.

Извършените оперативни интервенции при пациентите са: интерламинотомия на едно ниво (едно- и двустранно) – при 2-ма; на две нива – при 1; хемиламинектомия – при 2-ма; ламинектомия – при 5-ма. При последните два вида оперативна интервенция на пациентите е предложено извършване на задна педикулна стабилизация, но трима от тях са отказали.

Контролният преглед при всички пациенти установи наличие на изразен в различна степен вертебрален синдром (болка и напрегната паравертебрална мускулатура). Радикулалгия и/или радикулопатия са намерени при 4-ма пациенти, като при болен с изразен cauda equina синдром при постъпването, последният е в значителен регрес. При пациент с параплегия при постъпването, контролният преглед установява наличие на парапареза, позволяваща му да се движи с помощни средства. От 4-ма пациенти със засегнати тазово-резервоарни функции при приемането, непълно възстановяване се наблюдава само при един. Степента на инвалидност при приемането, изписването и контролният преглед според mRS е показана на Табл. 1.

При всички изследвани пациенти контролните МРТ изследвания показват неврообразни данни за персистиращи поствъзпалителни промени в засегнатия от заболяването сегмент – намаляване на кранио-каудалния размер на прешлените и дискалната междина, неравни повърхности и наличие на ерозии субкортикално. При пациентите, без инструментация се наблюдават изразени в различна степен деформации – клиновидно сгъване на прешлените, кифотична ангулация, сколиоза, спинална стеноза.[Фиг.1 – Фиг.3]. При стабилизирани болни засегнатите сегменти са добре алинирани.[Фиг.4]

Таблица 1. Степен на инвалидност при приемането, изписването и контролният преглед според mRS

Скала	Състояние преди операцията/брой пациенти	Състояние след операцията/брой пациенти	Състояние по време на контролния преглед/брой болни
0/6	-	-	-
1/6	-	1	5
2/6	1	5	3
3/6	5	2	1
4/6	3	2	1
5/6	1	-	-
6/6	-	-	-

Обсъждане

Навреме поставената диагноза на спонтанните спондилодисцити предотвратява развитието на значителна тъканна деструкция, нестабилност на засегнатите сегменти и прогресивен неврологичен дефицит [6]. Въпреки напредъка в неврообразните техники и лечението на спиналните инфекции, ранната диагностика и оперативното лечение продължава да изпитва значителни трудности [7]. Коректната диагноза се забавя с повече от месец при по-голямата част от пациентите, което се потвърждава и от нашето изследване.

Консервативно или оперативно лечение?

Лечението на гнойните спинални инфекции без неврологичен дефицит включва интравенозна антибиотична апликация според чувствителността на инфекциозния причинител в продължение на 2-6 седмици, продължена в следствие от перорална за още 6 седмици [8]. През последните години значителен брой големи серии от пациенти със СС показваха, че между 43%-57% от болните са показани за оперативно лечение поради наличие на неврологичен дефицит, гръбначна деформация, нестабилност или резистентна на медикаменти болка [9].

В литературата няма единно мнение относно избора на хирургична техника, достъпа, вида на инструментацията и времето на осъществяване на интервенцията [10]. Възможните опции включват предни и задни достъпи, едно- или двуетапни операции с или без прилагане на инструментация [11]. Изборът на достъп и използваната техника

задължително трябва да се определя от вида на неврологичния дефицит и степента на нестабилност.[12]



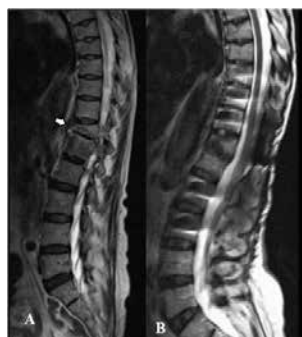
Фиг. 1. МРТ T2 след ламинектомия: А/ Предоперативна – спондилодисцит и епидурален абсцес на ниво Th8-Th9; В/ контролна (след 1 година) – клиновидно снишаване на телата на Th8-9 с изразена нестабилност на сегмента.



Фиг. 2. МРТ T2 след хемиламинектомия. А/ предоперативна – спондилодисцит и епидурален абсцес на ниво L1-L2; В/ контролна (след 1 година) – променена форма на телата на L1 и L2, умерена кифотична деформация с изразена нестабилност на сегмента.



Фиг. 4. МРТ T2 на пациентка след интерламинотомия на L4-L5 двустранно и стабилизация. А/ предоперативна – спондилодисцит на нива L4-L5 и Th11-Th12. В/ контролна (след 1 година) – добро алиниране на ниво L4-L5. Неоперираното ниво (Th11-Th12) – налице е деформация на Th11 и оформяне на умерена кифоза и нестабилност на сегмента



Фиг. 3. МРТ T2 на пациентка след ламинектомия и задна стабилизация. А/ предоперативна - спондилодисцит на ниво Th12-L1; В/ контролна (след 1 година) – добро алиниране на гръбнака

Предна или задна инструментация?

Осъществяването на дебридманът чрез преден достъп без инструментация често води до последваща кифоза [13]. Употребата на инструментация позволява постигане на добър сагитален баланс и висока степен на фузия [14]. Задната стабилизация избягва директния контакт с инфектираната зона, поради което се препоръчва от редица автори [15].

Инструментация на един или два етапа ?

В литературата няма единно мнение дали инструментацията да се осъществи на един или два етапа. Според някои автори извършената на втори етап инструментация дава възможност да се подобри състоянието на болните [13]. Според други, едноетапната

оперативна процедура има определени предимства, като избягване на втора анестезия, намалена кръвозагуба, по-ранна мобилизация на пациентите и по-малък болничен престой и намаляване цената на лечението [9]. Според Т. Eftimov et al. поставянето на винтова стабилизация не увеличава следоперативните усложнения, но повлиява по-добре болковия синдром, особено при локализация в поясна област, което се потвърди и от нашето изследване.[16]

Рецидив на инфекцията след извършване на дебридман и антибиотична терапия по повод на СС се съобщава между 2 и 18%.[11,17] Проследяването на пациентите от нашата не голяма серия, (с и без стабилизация) не установява данни за рецидив на инфекцията, подобно на сериите на Dimar et al и Emery et al. [7,13].

Клиничният резултат бе оценяван според The Modified Rankin Scale (mRS) и скалата на Denis за сила на болката. При всички пациенти се отчете подобрене на степента на инвалидност (преминаване в по-ниска степен на скалата). Интензитетът на болката в сравнение с тази преди операцията също показва подобрене – mean $2,6 \pm 0,5164$ при контролния преглед спрямо mean $3,8 \pm 0,4216$ преди операцията. Контролният неврологичен статус установи подобрене на неврологичен дефицит (централен и периферен) при всички пациенти, но при нито един пациент не беше отчетена липса на всякакви неврологични симптоми. Тези резултати съвпадат с данните съобщени в литературата.[6]

На осъществените контролни МРТ при пациентите, при които не е направена стабилизация, се наблюдават изразени в различна степен деформации – клиновидно сгъване на прешлените, кифотична ангулация, сколиоза, спинална стеноза. Това дава основание да се приеме, че дори минимална интервенция, като интерламинотомия с/или без дискектомия могат да се асоцират с развитие на нестабилност в бъдеще. Контролните МРТ до голяма степен дават отговор на въпросите какво лечение да се провежда (консервативно или оперативно), както и дали трябва да се осъществи инструментация. Нашето изследване потвърждава изказаното от Lee et al., че задната педикулна стабилизация предоставя възможност да се коригира наличния деформитет и едновременно да се премахне и спиналната стеноза при възрастни пациенти и позволява на пациентите да се върнат към нормалния си начин на живот в сравнително къс период от време [18].

Библиография

1. Butler JS, Shelly MJ, Timlin M, et al. Nontuberculous pyogenic spinal infection in adults: a 12-year experience from a tertiary referral center. *Spine* 2006; 31(23):2695 – 2700
2. Acosta FL Jr, Chin CT, Quinones-Hinojosa A, et al. Diagnosis and management of adult pyogenic osteomyelitis of the cervical spine. *Neurosurg Focus* 2004; 17(6):E2: 1 – 9.
3. Sobottke R, Seifert H, Fatkenheuer G, et al. Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(10):181 – 187.
4. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(Suppl 3):ii11 – ii24.
5. Grados F, Lescure FX, Senneville E, et al. Suggestions for managing pyogenic (nontuberculous) discitis in adults. *Joint Bone Spine* 2007; 74(2):133 – 39.
6. Sundararaj GD, Babu N, Amritanand R, et al. Treatment of haematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis by single- stage anterior debridement, grafting of the defect and posterior instrumentation. *J Bone Joint Surg* 2007 ; 89-B : 1201 - 1205.
7. Emery SE, Chan DP, Woodward HR. Treatment of hematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis with anterior debridement and primary bone grafting. *Spine* 1989 ; 14 : 284-291.
8. Deininger MH, Unfried MI, Vougioukas VI, Hubbe U. Minimally invasive dorsal percutaneous spondylodesis for the treatment of adult pyogenic PVO. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151:1451 - 1457.

9. Ozalay M, Sahin O, Derincek A, et al. Non-tuberculous thoracic and lumbar spondylodiscitis : single-stage anterior debridement and reconstruction, combined with posterior instrumentation and grafting. *Acta Orthop. Belg.*, 2010, 76: 100 - 106.
10. Korovessis P, Repantis T, Iliopoulos P, Hadjipavlou A. Beneficial influence of titanium mesh cage on infection healing and spinal reconstruction in hematogenous septic spondylitis: a retrospective analysis of surgical outcome of twenty five consecutive cases and review of literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33:E 759 - 767.
11. Chen WH, Jiang LS, Dai LY. Surgical treatment of pyogenic vertebral osteomyelitis with spinal instrumentation. *Eur Spine J* 2007; 16:1307 - 1316.
12. Veillard E, Guggenbuhl P, Morcet N, et al. Prompt regression of paravertebral and epidural abscesses inpatients with pyogenic discitis. Sixteen cases valuated using magnetic resonance imaging. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 219 -2 27.
13. Dimar JR, Carreon LY, Glassman SD et al. Treatment of pyogenic vertebral osteomyelitis with anterior debridement and fusion followed by delayed posterior spinal fusion. *Spine* 2004 ; 29 : 326 - 332.
14. Hee HT, Majd ME, Holt RT, Pienkowski D. Better treatment of vertebral osteomyelitis using posterior stabilization and titanium mesh cages. *J Spinal Disord Tech* 2002 ; 15 : 149 - 156.
15. Carragee E, Iezza A. Does acute placement of instrumentation in the treatment of vertebral osteomyelitis predispose to recurrent infection : long-term follow-up in immunosuppressed patients. *Spine* 2008 ; 33 : 2089 - 2093.
16. Tihomir Eftimov T, Kristian Ninov K, Vladimir Prandjev V, et al. Results of surgical treatment in patients with primary non-specific spondylodiscites. *Bulg Neurosurg*, 2014; 19(1-2): 21 – 27.
17. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine* 2000; 25: 1668-1679.
18. Lee JS, Moon KP, S. Kim SJ, Suh KT. Posterior lumbar interbody fusion and posterior instrumentation in the surgical management of lumbar tuberculous spondylitis. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2007; 89-B,(2): 210 – 214.

**Проучването е с финансовата подкрепа по програмата СДП/2016 на МУ
Пловдив**

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**MNSI КАТО ИНСТРУМЕНТ ЗА СКРИНИНГ И РАННА ДИАГНОЗА
НА ДИАБЕТНАТА НЕВРОПАТИЯ В УСЛОВИЯТА НА ОБЩАТА
ПРАКТИКА – ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕ НА
НАД 8000 ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ**

**Павлина Николова, Любима Деспотова – Толева
Тракийски Университет, Стара Загора**

**MNSI AS INSTRUMENT FOR SCREENING AND EARLY DIAGNOSIS
OF DIABETIC NEUROPATHY IN PRIMARY CARE PRACTICE –
PRELIMINARY RESULTS FROM SCREENING OF MORE THAN 8000
DIABETIC PATIENTS**

**Pavlina Nikolova, Lyubima Despotova-Toleva
Trakia University, Stara Zagora**

Abstract

Background: General practitioners have more and more patients with diabetes and its chronic complications. Diabetic neuropathy (DNP) is among most frequent complications in diabetes and it can progress to diabetic foot. Lost sensation of feet is a frequent symptom of DPN. Although it causes no patient complains and is often undetected, it is independent risk factor for progression of DPN to diabetic foot.

Aim: To assess the effectiveness and reliability of MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) as an instrument for screening and early detection of DNP in primary care setting.

Method: MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) was used for screening of diabetic patients. It includes both anamnestic questionnaire and clinical check-up of feet and is proven as a reliable tool for early detection of DNP. In addition, it has predictive ability and can be used for monitoring of the disease.

Results: Results, presented here, are preliminary. In our investigation took part more than 8000 diabetic patients from all regions of the country and 485 doctors (general practitioners, endocrinologists and neurologists). Patients were not preliminary selected by any criteria. They were offered to participate in the screening by their GP. Patients fulfilled the questionnaire (anamnesis) themselves, feet check-up was performed by neurologist or endocrinologist

Conclusion: MNSI is appropriate screening and diagnostic tool for everyday primary care practice. It is fast and easy to use, cheap and does not require special education. It is able to detect lost sensation of feet, even in patients without pain or other clinical complains.

Key words: diabetic neuropathy, MNSI, monofilament testing, diabetic neuropathy and primary care

зависимост от диагностичните методи и се движи между <20% и >50% [4, 5]. Самата диабетната невропатия също може да прогресира и да се усложни с диабетно стъпало. То на свой ред се извява с улцерации, инфекция, деформации на ходилата, които мога да завършат с ампутация. 85% от тези ампутации могат да бъдат предотвратени чрез скрининг за ранна диабетна невропатия, обучение на пациентите и лекари и адекватна грижа за краката [6]. Загубата на сетивност на долните крайници е самостоятелен рисков фактор за прогресия на ДНП към диабетно стъпало [7]. Бидейки отпаден сетивен симптом обаче, загубата на сетивност не се долавя от пациента, той не търси лекарска помощ и не съобщава наличието му при снемане на анамнеза. Ако бъде търсена обаче, хипестезията е лесен за долавяне симптом в условията на амбулаторната практика на семейните лекари. Такива пациенти не са рядкост - честотата на хипестезиите на долни крайници се срещат при 8 до 34% от пациентите с диабет [8 – 11] и ако тези пациенти не бъдат прегледани, а само разпитани, те биха останали неадекватно диагностицирани.

Цел: Да се установи дали MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) може да бъде използван от общопрактикуващите лекари (ОПЛ) като лесен, бърз и надежден метод за скрининг и диагноза на диабетната невропатия така, че да бъдат диагностицирани дори и пациентите без клинични оплаквания и намалена сетивност на долните крайници – рисков фактор за прогресия към диабетно стъпало.

Методи: За целите на изследването беше използван MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument), който включва в себе си както анамнестична, така и клинична част. Анамнестичната част се състои от 15 затворени въпроса с отговор ДА или НЕ, а клиничната включва оглед на краката, търсене на улцерации по стъпалата, изследване на две сетивни модалности – за допир (с 10g - монофиламент) и вибрационна чувствителност (с камертон на Rydel-Seiffer), изследване на моторна функция – ахилови рефлеки – Фиг. 1.

MNSI | MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT

БЛАНКА ЗА ОЦЕНКА НА СЪСТОЯНИЕТО НА КРАКАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

БЛАНКА А. Анамнез - попълва се от пациента с диабет

Уважаем господин / господине,

Моля ви да отделите няколко минути, за да отговорите на следващите въпроси относно състоянието на Вашите крака и стъпала.

Обележете „да“ или „не“ според това как най-често се чувствате. Това ще помогне на Вашият лекар при избора на най-подходящо за Вас лечение.

Благодарим Ви!

1. Усещате ли краката си изтръпнали?	ДА	НЕ
2. Имате ли сте много-парещ болка в краката?	ДА	НЕ
3. Усещате ли краката си прекалено чувствителни на допир?	ДА	НЕ
4. Имате ли мускулни крампи или спазми на краката?	ДА	НЕ
5. Имате ли чувство на бодане / бодене по краката?	ДА	НЕ
6. Усещате ли болка когато заварите се доперат до краката Ви?	ДА	НЕ
7. Когато се махате краката или се сълвате, можете ли да разпознаете топлата вода от студената?	ДА	НЕ
8. Имате ли сте много-дрънели / лющени на крака?	ДА	НЕ
9. Каква ли Ви е Вашата тежест, че имате диабетна невропатия?	ДА	НЕ
10. Чувствате ли се отпаднал през по-голямата част от времето?	ДА	НЕ
11. Вашите оплаквания по-сетивни ли са през нощта?	ДА	НЕ
12. Имате ли бели в краката когато ходите?	ДА	НЕ
13. Усещате ли си краката досади когато ходите?	ДА	НЕ
14. Суня ли е кожата на краката Ви до степен, че да се напука и люскат?	ДА	НЕ
15. Имате ли дупка в част от стъпалото?	ДА	НЕ

СБОР: _____ (макс. сбор – 15т.)

MNSI | MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT

БЛАНКА ЗА ОЦЕНКА НА СЪСТОЯНИЕТО НА КРАКАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

БЛАНКА В. Преглед - попълва се от медицинския специалист

1. Оглед на краката

ЛЕВО	ДЪСНО
НОРМА ДА (т.) НЕ (т.)	НОРМА ДА (т.) НЕ (т.)
ПАТОЛОГИЯ – абнормален	ПАТОЛОГИЯ – абнормален
• Деформации на ходилото	• Деформации на ходилото
• Сува кожа, калуси	• Сува кожа, калуси
• Болки на инфлексия	• Болки на инфлексия
• Фисури	• Фисури
• Други – напишете: _____	• Други – напишете: _____

2. Улцерации

ЛЕВО	ДЪСНО
Отсутстват (т.)	Налични (т.)
Отсутстват (т.)	Налични (т.)

3. Ахилови рефлекс

ЛЕВО	ДЪСНО
Нормален (т.)	Нормален (т.)
Ослабен (0,5т.)	Ослабен (0,5т.)
Липсва (1т.)	Липсва (1т.)

4. Вибрационен усет на пателца на стъпалото

ЛЕВО	ДЪСНО
Нормален (т.)	Нормален (т.)
Нормален (0,5т.)	Нормален (0,5т.)
Липсва (1т.)	Липсва (1т.)

5. Монофиламент – изследване на усет за допир

ЛЕВО	ДЪСНО
Нормален (т.)	Нормален (т.)
Нормален (0,5т.)	Нормален (0,5т.)
Липсва (1т.)	Липсва (1т.)

СБОР: _____ (макс. сбор – 10т.)

ДАТА: _____

Медицински специалист: _____

Фиг. 1: MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) с двете му части – анамнестична част (Бланка А) и клинична част (Бланка В)

Този метод беше избран поради своята лекота и бързина на прилагане, съчетава в себе си както анамнеза, така и обективен преглед и може да долови патологични изменения дори и при пациентите без клинични оплаквания. В същото време той притежава достатъчно високи чувствителност и специфичност [12]

Резултати: Представените резултати са предварителни. Изследвани бяха повече от 8638 пациенти с диабет от цялата страна без предварителна селекция по никакъв критерий. В изследването взеха участие 485 OPL, ендокринолози и невролози от цялата страна. Пациентите, включени в изследването, бяха информирани за същността на метода MNSI и при съгласие - насочени към преглед от своя ОПЛ. Всеки пациент попълни сам за себе си анамнестичната част (бланка А). Клиничният преглед беше извършен в същия ден и описан в бланка В от ендокринолог или невролог. При предварителната обработка на първичните резултати само около 100 бланки бяха изключени поради непълно или неадекватно попълване.

Заключение: MNSI е удобен, лесен за прилагане и бърз метод за скрининг и ранна диагностика на ДПН при пациентите със захарен диабет в амбулаторни условия. Той не изисква специално предварително обучение, не е скъп и притежава достатъчно висока чувствителност и специфичност. Поради факта, че съчетава в едно анамнеза и клиничен преглед, MNSI позволява диагностицирането и на пациентите, които нямат клинични оплаквания и на пациентите със загуба на сетивност на долните крайници – независим рисков фактор за прогресия на ДНП към диабетно стъпало.

Използвана литература:

- 1 - IDF DIABETES ATLAS Sixth edition 2014 update
- 2 - Borissova A-M, Shinkov A, Kovatcheva R, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T Medical University of Sofia, University Hospital of Endocrinology, Sofia, Bulgaria. Changes in the Prevalence of Diabetes Mellitus in Bulgaria (2006–2012)
- 3 - Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H (2013) Diabetic Neuropathy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 42:747–787.
- 4 - Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM and the Eurodiab IDDM study group: Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the Eurodiab IDDM complication study. *Diabetologia* 39:1377–1386, 1996
- 5 - Young MJ1, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993 Feb;36(2):150-4.
- 5 - www.idf.org
- 6 - Diabetes and Foot Care. Time to Act. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines on the Management and the Prevention of the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot, Amsterdam, 2003 pp.8-19.
- 7 - (International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 3rd edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2006.)
- 8 - Cheng WY, Jian YD, Chuang LM, Huang CN, Heng LT, Wu HP, Tai TY, Lin BJ: Quantitative sensory testing and risk factors of diabetic sensory neuropathy. *J Neurol*246:394–398, 1999 .
- 9 - Sosenko JM, Gadia MT, Fournier AM, O’Connell MT, Aguiar MC, Skyler JS: Body stature as a risk factor for diabetic sensory neuropathy. *Am J Med* 80:1031–1034,1986
- 10 - Wiles PG, Pearce SM, Rice PJS, Mitchell JMO: Vibration perception threshold: influence of age, height, sex, and smoking, and calculation of accurate percentile values. *Diabet Med* 8:157–161, 1991
- 11 - Klein R, Klein BEK, Moss SE: Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 124:90–96, 1996
- 12 - Moghtaderi A1, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Jul;108(5):477-81.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ФАМИЛНО ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНИЕ ПРИ ХОДЖКИНОВ ЛИМФОМ

**Ненова Иванка¹, Спасова Мария², Тумбева Дора¹, Белева Елина¹,
Георгиева Антоанета¹, Грудева-Попова Жанет¹
Медицински университет Пловдив, Медицински факултет
¹Катедра по клинична онкология
²Катедра по педиатрия и генетични заболявания
Университетска болница „Св. Георги ЕАД, Пловдив**

**FAMILIAL PREDISPOSITION OF HODGKIN'S DISEASE
Nenova Ivanka¹, Spassova Maria², Tumbeva Dora¹, Beleva Elina¹,
Georgieva Antoaneta¹, Grudeva-Popova Janet¹.
Medical university, Plovdiv, Medical Faculty
Department of clinical oncology
Department of pediatrics and genetics
University Hospital "Sv.Georgy", Plovdiv**

Abstract

Introduction: It can be reckoned that there is a strong familial aggregation of 5,4% of cases of Hodgkin's lymphoma, which is comparatively rare in comparison with some non-Hodgkin 's lymphoma such as chronic lymphocytic leukemia. The efforts connected with the identification of the genetic cause can be traced back to the beginning of the 20th century. Recently a mutation of one of the key genes responsible for the angiogenesis – a gene for VEGFR2 is deemed causal. The gene product (KDR) is a receptor tyrosine-kinase which genetic variant p.A1065T has a constant activity in the absence of ligand and causes an incontrollable cell proliferation. It is identified in HRS cell lines with molecular genetic analysis. The families mentioned in the medical literature have some typical characteristics – they have a small number of members, an increased risk of other malignancies and malformations. According to the majority of authors, there is a strong genetic aggregation in monozygotic twins, brothers and sisters, and men. **Patints and methods:** Presentation of two families: In the first family, the patients are a brother and a sister with a lymphoma found respectively at the age of 10 and at the age of 15. After a chemotherapy, a short remission is achieved. However, the following relapse has the features of an aggressive disease with a fatal end for the both patients. In the second family, the patients are a 50-year-old mother and a 29-year-old son who have unfavorable prognosis. After a chemotherapy, a remission of both of them is achieved. No genetic abnormalities were found in both families. In these cases, the patients are close relatives from different generations. It is important to pay attention on the short interval between the onset of the disease in the members of each family – 7 years in the first as well as 3 years in the second one. Many authors have outlined such a tendency. **Conclusion:** The presented cases may bring up a discussion about the genetic predisposition and identical environmental factors. Unfortunately, a statistically valid conclusion cannot be reached.

Key words: M. Hodgkin, heredity , VEGFR2, p.A1065T

Въведение: При болестта на Ходжкин може да се приеме наследствено предразположение при 5,4% от случаите, което в сравнение с някои неходжкинови лимфоми, например хронична лимфоцитна левкемия, е сравнително рядко.

Според Serhan 2015 при близки родственици на болни с ХЛ има 3,1 пъти по-висок релативен риск в сравнение със здравата популация, а при хронична лимфоцитна левкемия този показател е 8,5.

Цел: на настоящата презентация е демонстрация на две семейства с няколко родственици, боледуващи от Ходжкинов лимфом (ХЛ), което поставя на обсъждане възможността за наследствено предразположение.

Клинични случаи:

Случай 1:

В семейството боледуващи са брат и сестра. Момчето е на 10 години, с ХЛ, смесен целуларитет, II В кл.ст. (наддиафрагмален), диагностициран 2001 г. Лекуван е с химиотерапия (ХТ) и лъчетерапия. Следват два рецидива на 5 и 6-та година от диагностицирането. Регистрира се нарастваща периферна и медиастинална лимфоаденомегалия и хепато-спленомегалия, суспекция за белодробни инфилтрати. Опитът да се контролира болестта с втора линия химиотерапия е неуспешен. Изходът е летален.

Сестрата е на 15 години, ХЛ, нодуларна склероза, II В кл.ст. (наддиафрагмален), диагностицирана през 2009 г. Постигната е краткотрайна 1 годишна ремисия. Следва рецидив, съвпадащ с бременност. Въпреки прекратяването на бременността еволюцията на лимфома е бърза и неблагоприятна, с последващо костно-мозъчно ангажиране, хемофагоцитарен синдром, резистентност на лечение. Развива се хепато-ренален синдром, следва летален изход.

Случай 2.

В семейството са засегнати майка и син. Майка на 50 г. възраст, диагностицирана през 2011 г. с ХЛ, нодуларна склероза, IVB,Е кл.ст. с екстранодално ангажиране на черен дроб, гръдна стена, перикарден и плеврален изливи. Иницирано е лечение и е постигната пълна ремисия, верифицирана с PET след химио-лъчетерапия. Регистриран един рецидив, следва лъчетерапия и втора ремисия.

Синът е на 29 год., от 2014 г. с ХЛ нодуларна склероза, bulk – конгломерат от лимфни възли шийно над 10 см с дислокация на големи съдове в гръдния кош и плеврален излив. Има и други усложнения – тежка симптоматична анемия. Лечението включва полихимиотерапия, видеоасистирана торакоскопия (VATS) с плевродеза, имунотерапия с Brentuximab vedotin. Постигната е стабилна болест.

Не са намерени цитогенетични аномалии и при двете засегнати семейства.

Дискусия:

Опитите да се идентифицира генетична причина при болестта на Ходжкин датират от началото на 20 век. (Ferraris 1997)

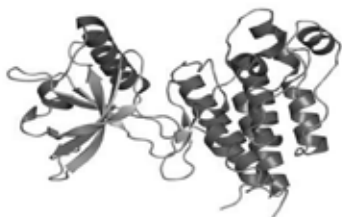
Съвременни генетични изследвания на засегнати от ХЛ семейства установяват няколко абнормности: мутации на NPAT ген при ХЛ с лимфоцитно преобладаване, нодуларен тип; хомозиготна делеция в ACAN ген при класически ХЛ. Има някои насоки и за имуногенетичен механизъм, свързан с присъствие на определени HLA-клас II локуси при близки родственици на болни с Ходжкин (Greene 1979, Harty 2002).

В последните години (Rotunno M, 2016) се установи генеративна мутация, считана за каузална, в един от основните гени отговорни за ангиогенезата – ген за VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2), разположен в 4-та хромозома при човек (фиг 1). Продуктът на този ген (KDR- Kinase insert domain receptor) е рецепторна тирозин-киназа, чийто генетичен вариант p.A1065T се отличава с постоянна активност в отсъствие на лиганд и предизвиква неконтролируема клетъчна пролиферация. Идентифицирана е в Hodgkin и Reed-Sternberg клетъчни линии с метод на молекулярно-генетичен анализ. (фиг 2)

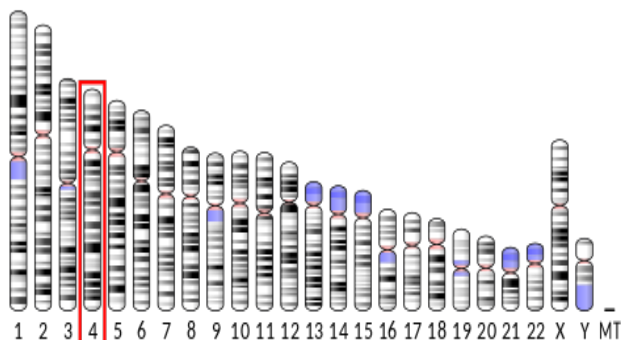
В представените от нас случаи са засегнати близки родственици от различни поколения. Прави впечатление сравнително краткият интервал на изява на болестта между

лицата от всяко семейство 7 години (брат-сестра) и 3 години (майка-син). Тази тенденция е отбелязана и от други автори и поставя въпроса за каузален ефект на средата.

Описаните в литературата семейства (най-голямото проучване обхваща 64) се отличават с някои характеристики – те са с малко родственици, имат повишен риск за други малигнени заболявания и за малформации (Chang 2004). По мнение на повечето автори има генетична предразположеност с повишен риск при еднородни близнаци (Ferraris 1997, Mack 1995), братя/сестри, мъжки пол. (Goldin 2004, Lynn 1984)



Фиг 1. Структура на KDR протеин



Фиг 2. Локализация на KDR ген

Заклучение: Демонстрираните от нас случаи допълват съществуващите в литературата данни и могат да бъдат повод за дискусия – генетичната предиспозиция или идентични фактори на средата, но без статистически обосновано заключение.

Литература:

1. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*. 2015; 126(20):2265-73
2. Ferraris AM, Racchi O, Rapezzi D, Gaetani GF, Boffetta P. Familial Hodgkin's disease: a disease of young adulthood? *Ann Hematol*. 1997;74:131- 134
3. Greene MH, McKeen EA, Li FP et al. HLA antigens in familial Hodgkin's disease. *Int J Cancer*, 1979, 23,(6), 1979 , 777–780
4. Harty LC, Li AY, Goldstein AM, et al. HLA-DR, HLA-DQ, and TAP genes in familial Hodgkin disease. *BLOOD*, 2002;99 (2), 690-693
5. Rotunno M, McMaster M, Boland J et al. Whole exom sequencing in families at high risk for Hodgkin lymphoma: Identification of a predisposing mutation in the KDR gene. *Haematologica* 2016;101 (7); 853-60.
6. Mack T M, Endy W, Ozen C et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *New England J Med*, 1995, 332, 7; 413-18
7. Chang ET, Montgomery SM, Richiardi L et al. Number of Siblings and Risk of Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(7):1236-43.
8. Goldin LR, Landgren O, McMaster ML et al . Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer*, 2004; 100; (9):1902-1908
9. Lynn R C, Morioka H, Terra VM et al. Hodgkin's disease in four siblings. *Ann Pathol*. 1984 Jun-Aug;4(3):241-4.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ИЗСЛЕДВАНЕ ЧРЕЗ ДИФЕРЕНЦИАЛНА СКАНИРАЩА
КАЛОРИМЕТРИЯ НА ЕФЕКТА НА МИРТЕНАЛ ПРОТИВ
СКОПОЛАМИН-ИНДУЦИРАНА ДЕМЕНЦИЯ ПРИ ГРИЗАЧИ**

**Силвия Абарова¹, Румяна Койнова², Стела Захарина¹,
Стела Драгоманова³, Любка Танчева⁴, Борис Тенчов¹
¹Катедра Медицинска Физика и Биофизика, Медицински
Университет-София, 1431 София, България
²Ohio State University College of Pharmacy, Columbus, OH 43210, USA
³Медицински Университет, 9000 Варна, България
⁴Институт по Невробиология, БАН, 1113 София, България**

**DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY INVESTIGATION
OF DRUG EFFICACY OF MYRTENAL AGAINST SCOPOLAMINE-
INDUCED DEMENTIA IN RODENTS**

**Silviya Abarova¹, Rumiana Koynova², Stella Zaharina¹,
Stella Dragomanova³, Lyubka Tancheva⁴, Boris Tenchov¹
¹ Dept. Med. Phys. Biophys.,
Medical University – Sofia, 1431 Sofia, Bulgaria
² Ohio State University College of Pharmacy, Columbus, OH 43210, USA
³ Medical University, 9000 Varna, Bulgaria
⁴ Inst. Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, 1113 Sofia, Bulgaria**

ABSTRACT

In this study, we employed differential scanning calorimetry (DSC) to characterize the changes in the denaturational profiles of the brain proteome of mice associated with scopolamine-induced cognitive neurodegenerative disorder (dementia) induced by Scopolamine (Sc) and to evaluate the efficacy of a preventive treatment with Myrtenal (Myr), a natural product of plant origin expected to hinder dementia development. The DSC measurements performed on supernatants of brain tissue homogenates revealed large differences between the heat capacity profiles for healthy animals and for animals with scopolamine-induced dementia. The heat capacity profiles of brain tissue supernatants from healthy animals displayed well expressed low-temperature exothermic

transitions peaking in the range 35-45°C, thus preceding in temperature the endothermic denaturational transitions. The exothermic transitions were only observed in supernatants of brain tissue homogenates, and not in other samples from the same animals, e.g., centrifugation sediments of brain tissue homogenates, liver homogenates, blood plasma. Remarkably, the low-temperature exotherms were completely eliminated by the scopolamine treatment and replaced with high-temperature exothermic transitions. A most notable result of this study was that treatment with Myr applied simultaneously with the Sc treatment, neutralized the Sc effect and resulted in preservation of the low-temperature exothermic transitions. In principle, exothermic transitions might result from processes of protein aggregation or fibrillization, or from reversal of protein cold denaturation processes. The enthalpy (area) of the exothermic transitions is similar in magnitude to that of the endothermic denaturational transitions, thus suggesting that a substantial portion of the brain proteins was involved in the exothermic processes. These experiments demonstrated that DSC is an appropriate method with great potential for detection and characterization of brain proteome changes taking place in brain tissues affected by neurodegeneration.

Key words: DSC, dementia, myrtenal

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is a progressive brain disorder characterized by the memory and cognitive impairments. Presently, there is no unified theory of AD pathogenesis and available treatments are only symptomatic, mainly with acetylcholinesterase inhibitors such as memantine, antioxidants, etc. Various plant extracts are used for therapeutic purposes because they contain several active substances, some of which are used to treat central nervous system diseases.

Studies provided evidence that monoterpenes, in particular myrtenal (Myr), have the potential to affect AD. Myr is a terpenoid aldehyde, related to myrtenol, a bicyclic monoterpene found in many plants (*Myrtus communis*, *Hyssopus officinalis* and others). The natural compound Myr combines in its *in vitro* effects both antioxidant and anti-acetylcholinesterase activity [Kaufmann et al., 2011]. Our previous data revealed significant improving effect of Myr on cognitive function of experimental rodents [Dragomanova et al., 2015]. The mechanism of the preventive effects Myr on the processes of neurodegeneration in mice is less well studied and data are primarily from the last few years.

In this study we used an experimental animal (mice) model of drug-induced dementia, by means of manipulation of the central neuronal/neurotransmitter pathways by a chemical substance, scopolamine (Sc). Sc blocks the binding sites of the muscarinic acetylcholine receptors in the cerebral cortex and causes a strong release of acetylcholine, which impairs hippocampal nerves and causes a reduction in the memory in a dose-dependent manner in mice [Riedel et al., 2009]. As highlighted in a recent study, the Sc-induced dementia is an appropriate dementia model to reveal AD-type cognitive impairments and for planning therapeutic strategies against cognitive dysfunctions [Haider et al., 2016].

The idea of the present DSC study is to show that distinct differences exist between the characteristic heat capacity profiles of brain tissue supernatants isolated from healthy animals and from demented animals. Our aim was to utilize these differences in the signature thermograms as a tool for assessment of the efficiency of preventive treatments with biologically active substances, such as Myr.

MATERIALS AND METHODS

Scopolamine animal model of dementia. For the induction of dementia, the experimental animals (Albino male, sexually mature ICR mice, 18-20 g) were treated daily for 11 days with Sc

(1 mg/kg b.w., i.p.). Controls (healthy animals) were injected daily (i.p.) with 0.1 ml of physiological saline per 10 g b.w.

Treatment with Myrtenal (Myr). Simultaneously with the treatment with Sc, the animals were injected with Myr in doses of 20 mg per 1 kg b.w. [Kaufmann et al., 2011]). Control animals received physiological saline in the same volume (0.1 ml/10 g b.w.). The experiments with animals were conducted according to the ethical principles and professional responsibility of scientists established by the Ethics Commission at the Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences.

Preparation of brain tissue homogenates and supernatants. The experimental animals were decapitated under light ether anesthesia 24 h after the last treatment. Brains were removed rapidly on ice and homogenized in phosphate buffer at 10-fold dilution with PBS and centrifuged at 3000 g to obtain the 10% supernatant.

DSC measurements. The DSC measurements were performed using a Nano DSC from Thermal Analysis Instruments with 300 μ l measuring cell volume. Heating and cooling scans were performed at 1 K/min scan rate in the range 20-110 $^{\circ}$ C.

RESULTS AND DISCUSSION

In order to determine whether the induction of dementia by Sc results in detectable changes in the thermal denaturation profile of affected by the disease tissues we measured the heat capacity profiles of mice brain supernatants from healthy and animals with dementia (Fig.1.)

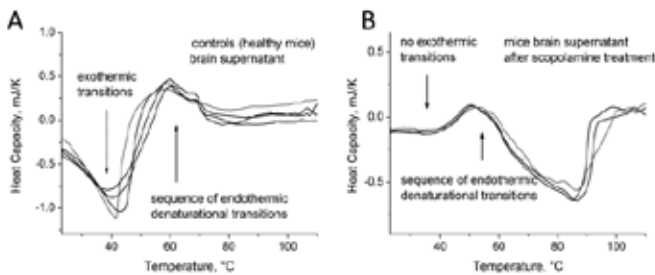


Fig. 1. DSC heat capacity profiles of brain supernatants derived from mice brain homogenates. (A) Samples from healthy animals; (B) Samples from animals treated with scopolamine.

The supernatants of brain tissue homogenates showed large differences between the heat capacity profiles for healthy animals and for animals with scopolamine-induced dementia: the heat capacity profiles of brain homogenates from healthy animals displayed well expressed exothermic transitions with peak temperatures typically at 40-45 $^{\circ}$ C (Fig. 1A), which exceed by few degrees the mice body temperature (36.9 $^{\circ}$ C) but still precede in temperature the endothermic denaturational transitions; the low-temperature exotherms were completely abolished by the Sc treatment (Fig. 2B).

This notable result indicates that the scopolamine-induced neurodegenerative process is associated with the water-soluble protein fractions, which exhibit the exothermic transitions.

Another interesting result of the present study relates to the healing effects of protectant Myr when this protectant is administered concurrently with Sc to the test animals. DSC measurements showed that upon co-treatment of mice with Sc and Myr, the exothermic transitions, typical for healthy animals, were preserved to significant extent (Fig. 2). This result demonstrates a well expressed neuroprotective effect of the above compounds, which partially or completely blocked the action of Sc.

The present DSC results well correlate with the results obtained from a behavioral step-through test as shown in our previous work [Abarova et al., 2017].

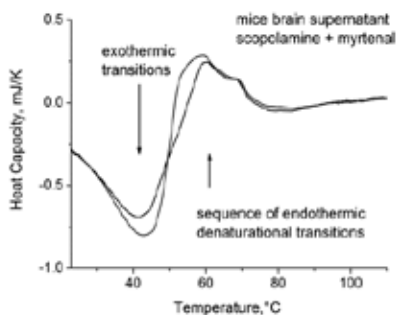


Fig. 2. DSC heat capacity profiles of brain supernatants from mice treated simultaneously with Sc and Myr (see Materials and Methods).

CONCLUSION

The present DSC study reports the characteristic heat capacity profiles upon thermal denaturation of tissue homogenates. The results presented here provide evidence that DSC can be used for detecting changes in the brain proteome accompanying the development of neurodegenerative disorders. Another important outcome of the data shown is that DSC provides new means to characterize and verify the protective effects of promising substances, such as Myr, potentially useful as a protectant in the treatment of cognitive diseases such as Alzheimer's disease.

Acknowledgement. Support of the Medical University - Sofia, Bulgaria, grant 8-C/2016, and of the Bulgarian National Science Research Fund, NSRF grant DN03/13/2016, is acknowledged.

References

- [1] Kaufmann D, Dogra AK, Wink M. 2011. Myrtenal inhibits acetylcholinesterase, a known Alzheimer target, *J Pharm Pharmacol* 63(10):1368-71.
- [2] Dragomanova S, Tancheva L, Georgieva M, Georgieva A, Dishovsky C, Kalfin R, et al., 2015. Preventive effect of the natural monoterpene myrtenal on cognitive disorders in dement mice, *Eur Neuropsychopharmacol* 25:S578-S9.
- [3] Riedel G, Kang SH, Choi DY, Platt B. 2009. Scopolamine-induced deficits in social memory in mice: Reversal by donepezil, *Behav Brain Res* 204(1):217-25.
- [4] Haider S, Tabassum S, Perveen T. 2016. Scopolamine-induced greater alterations in neurochemical profile and increased oxidative stress demonstrated a better model of dementia: A comparative study, *Brain Res Bull* 127:234-47.
- [5] Abarova S, Koynova R, Tancheva L, Tenchov B. 2017. A Novel DSC Approach for Evaluating Protectant Drugs Efficacy against Dementia, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1863:2934-41.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛЕНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА ПЕРИОДА 2014-2016 Г.

Даниела Грекова, Калина Андреевска
Медицински Университет-Пловдив, Фармацевтичен факултет,
Катедра Фармацевтични науки

COMPERATIVE ANALYSIS OF SOME NON STEROIDAL ANTI- INFLAMMENTORY AGENTS (NSAID_s) FOR THE PERIOD 2014-2016

Daniela Grekova, Kalina Andreevska
Medical university-Plovdiv, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical sciences

Abstract.

In 2016 the global rheumatology therapeutics market is estimated US \$41.88 billion. The global rheumatology therapeutics market will rise at a lackluster CAGR of 2.7% from 2017 to 2025 to become worth US\$ 52.96 billion by 2025. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) are mostly used. The aim of this study is to compare the market of NSAID's in 2014 and 2016. The methods used in this analysis are IMS 2014-2016, documentary analysis. NSAIDs market share form Plovdiv region is about 9% from all NSAIDs market in Bulgaria. The most common used medicine is Aulin sachets, representing by Angelini Bulgaria, followed by Enetra tabs and Diclac ID. That responds for good collaboration between medical representatives and doctors, because these are prescription only medicines.

Key words: marketing analysis, NSAID's market, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Въведение. Според СЗО и някои епидемиологични проучвания между 10% и 50 % от населението страдат от скелетно-мускулни нарушения. По-голяма част са възрастни индивиди. Около 3% се класифицират като инвалиди, поради нарушения в структурата на костите, ставите и съпътстващата болка. Почти всяко от тези състояния изисква включването на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛП) или друг клас аналгетици. НСПВЛП (M01A ANTIRHEUMATIC N-STEROID), защото повлияват болката и участват в контрола на процеса на възпалението, като блокират циклооксигеназата (COX). (Walter, 2005)

За 2016 година световният пазар на анти-ревматоидни лекарствени продукти е оценен на 41.88 милиарда долара. Очаква се световният пазар на анти-ревматоидните лекарствени продукти да нарасне с около 2,7 % от 2017 до 2025 година. Като през 2025 година се очаква

да достигне стойности от 52.96 милиарда долара. Тук се включват лекарствени продукти от различни терапевтични групи-кортикостероиди, нестероидни противовъзпалителни (НСПВЛП), метотрексат, лекарствени продукти, контролиращи нивата на пикочната киселина и др. (Jeffrey D, 2006)

Целта на настоящият анализ е да се сравни пазара на нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти през 2014 и 2016 в България.

Материали и методи: Използвани са документален анализ и IMS данни за 2015 и 2016 г., графичен и табличен метод, статистическа обработка на данните.

Резултати.

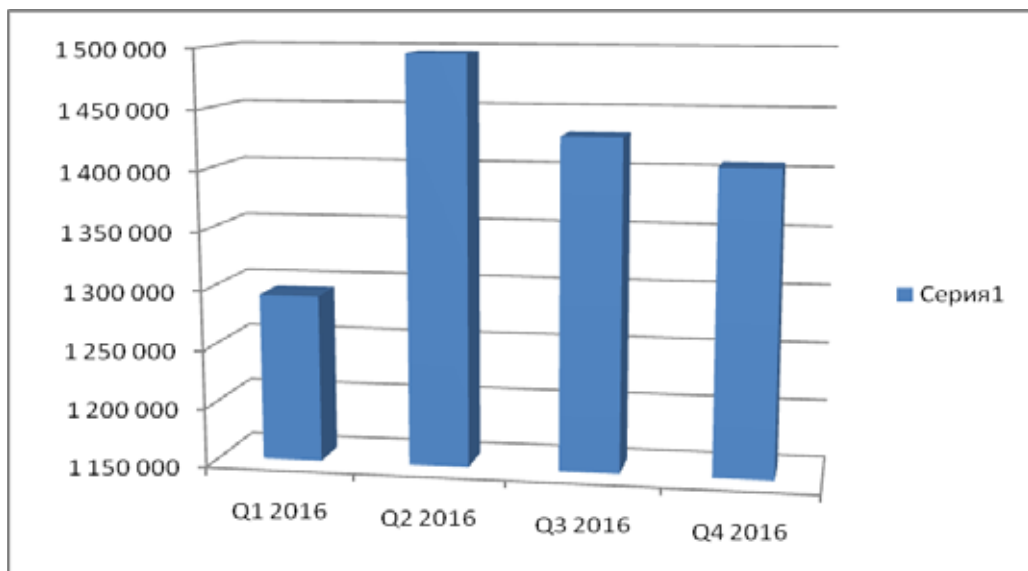
В предишно наше проучване разгледахме пазара на най-често използваните лекарствени продукти за облекчаване на болката при ревматоиден артрит за 2014 година и първото тримесечие на 2015. В частност разгледахме голям клас лекарствени продукти-нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти. Общият брой опаковки за 2014 г. е 5 725 799. Като за регион Пловдив е 539 739 броя опаковки, или това е 9% от общия пазарен дял на лекарствени продукти в тази категория. Пазарът е динамичен и най-вероятно това е свързано и със сезонното обостряне на болката при пациенти с РА.

За 2016 година общият брой продадени опаковки НСПВЛП за България е 5 624 968. Като за регион Пловдив общият брой е 548 679, като това е 9 % от общия пазарен дял, което показва че съотношението се е запазило същото, както през 2014 година. (фиг.1)



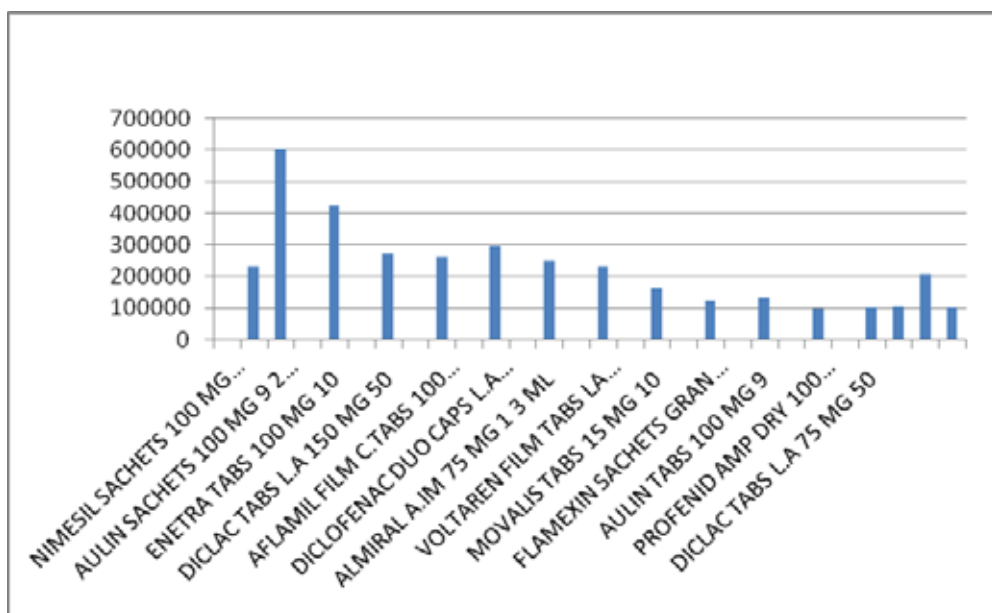
фиг.1. Пазарен дял на НСПВЛП за 2016 година-Регион Пловдив

На фиг.2 е представен броят опаковки на НСПВЛП (M01A ANTIRHEUMATIC N-STEROID) през различните тримесечия на годината. Както и при предишния анализ на пазара, така и анализът за 2016 година показва, че пикът на продажбите на този клас лекарствени продукти е през второто тримесечие на годината (месеците април, май, юни). Този факт потвърждава направените ни тогава изводи за връзка между сезоните и ревматоидния артрит и за сезонна обусловеност на болката.



фиг.2. Общ брой продадени опаковки на НСПВЛП през четирите триместъра на 2016

Лидер е лекарствения продукт на Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Ирландия, чийто притежател на разрешението за употреба за България е Angelini, е Aulin sachets 604 466 броя опаковки, следван от лекарствения продукт на фирма Актавис- Enetra 100 mg tabs.-427 251 бр. На трето място се нарежда лекарствения продукт на Hexal AG, част от компанията Sandoz-Диклак ретард таблетки (150 и 75 мг), който има общо 375 663 бр. опаковки, съответно Диклак 150 мг- 274 138 и Диклак 50 мг -101 525 бр. опаковки.



фиг.3. Количество опаковки на различните лекарствени продукти за 2016 година

След това са лекарствения продукт на Pharma Swiss-Диклофенак Дуо капсули с удължено освобождаване-295 571 бр., Gedeon Richter (Aflamil 100 mg tabs.) 263 691 бр. и Berlin-

Chemie AG (Menarini Group) Nimesil sachets-232 799 бр. След тях се нареждат Boehringer Ingelheim GmbH (Movalis tabs)-164 579), Aulin tabs 133 719 бр., Flamexin sachets-123 852 бр, Наклофен табл.-106 681 бр.(фиг.3.)

Заклучение

Пазарът на НСПВЛП е динамичен и най-вероятно това е свързано и със сезонното обостряне на болката при пациенти с РА.

Лидер на пазара за 2016 г. е лекарствения продукт на Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Ирландия, чийто притежател на разрешението за употреба за България е Angelini,-Aulin sachets 604 466 броя опаковки, следван от лекарствения продукт на фирма Актавис- Enetra 100 mg tabs.-427 251 бр. На трето място се нарежда лекарствения продукт на Hexal AG, част от компанията Sandoz-Диклак ретард таблетки (150 и 75 мг), който има общо 375 663 бр. опаковки. Това са лекарствени продукти само по лекарско предписание (Rx/), високият ръст на определени лекарствени продукти в сравнение с останалите, може би е резултат на добри маркетингови подходи, които включват активна работа на медицинските представители със лекари, специалисти, фармацевти и правилно и адекватно поднесена информация, както и достъпна цена на тези лекарствени продукти.

Литература

Walter F. Kean, W. Watson Buchanan, The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective, *Inflammopharmacology*, 2005, Volume 13, Issue 4, ISSN: 0925-4692 E-ISSN: 1568-5608, pages 343 – 370

Jeffrey D. Greenberg, Clifton O. Bingham III, Steven B. Abramson, George Reed, Mitsumasa Kishimoto, Kim Hinkle, Joel Kremer, Assessment of coxib utilization by rheumatologists for nonsteroidal antiinflammatory drug gastroprotection prior to the coxib market withdrawals, *Arthritis Care and Research*, Volume 55, Issue 4, 2006, Pages 543–550

Stuart J. Warden, PT, PhD, FACSM. Prophylactic Use of NSAIDs by Athletes:A Risk/Benefit Assessment. // *The Physician and SportsMedicine*. 38 (1). April 2010. DOI:10.3810/psm.2010.04.1770. c. 132–138.

Götzsche, P. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. // *Controlled clinical trials* 10 (1). March 1989. DOI:10.1016/0197-2456(89)90017-2. c. 31–5

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

БИОЛОГИЧНИТЕ АГЕНТИ И ТЕХНИТЕ АНТИЛЕКАРСТВЕНИ АНТИТЕЛА

Красимир Краев 1,2, Мариела Генева-Попова1,3, Константин Баталов 1, Величка Попова1,2, Лина Краева 1,2, Йорданка Башева4, Мария Краева1, Станислава Попова1

1. Медицински Университет-Пловдив, Катедра по Пропедевтика на Вътрешните болести., 2. УМБАЛ „ Каспела“, клиника по Ревматология

3. МБАЛ „ Тримонциум“, отделение по Вътрешни болести., 4. МБАЛ „Централ онко хоспитал“, отделение по Очни болести

BIOLOGIC AGENTS AND THEIR ANTIDRUG ANTIBODIES.

Krasimir Kraev 1,2, Mariela Geneva-Popova 1,3 , Konstantin Batalov 1 , Velichka Popova 1,2, Lina Kraeva 1,2, Yordanka Basheva 4, Mariya Kraeva1, Stanislava Popova 1

1. Medical University-Plovdiv, Department of Propedeutic of the Internal Diseases, 2. UMHAT “Kaspela”, clinic of Rheumatology, 3. MHAT “ Trimontium”, department of Internal diseases, 4. MHAT “ Central Oncohospital”, department of Ophthalmology

Abstract: Biologic agents are wide group of vaccines, blood, blood components, allergens, somatic cells, gene therapy, tissues and recombinant therapeutic proteins. This product may consist of sugars, proteins, nucleic acids or a combination of them.

Unfortunately many of these products are triggering adverse drug reactions and antidrug antibodies are produced thus lowering the effect of the drug or causing hypersensitivity reactions.

Keywords: biologic agents, biologic drugs, antidrug antibodies, cytokines.

Благодарение на напредъка на науката и медицината беше възможно да бъдат синтезирани авангардни лекарствени средства, наречени биологични агенти.

Те са използвани ежедневно в много медицински специалности и биват различни видове-да доставят липсващи фактори-хемофилия, да участват в процеса на имуномодулация- при МС, да блокират патогенно сигнализиране- TNF алфа при РА, Крон.

Поради хроничния характер на тези заболявания лечението им изисква регулярна употреба на лекарствата през целия живот, което води до риск от сенсibiliзация на имунната система на организма.

В резултат на това се образуват антилекарствени антитела, които довеждат до загуба на отговор към лечението- Loss of Response (LOR). Тази загуба на отговор се дължи на два основни вида невзаимноизключващи се антитела- свързващи (Binding-BAbs) и неутрализиращи (Neutralizing-NAbs).

Свързващите антитела се свързват с лекарствения продукт като по този начин се формират имунни комплекси, които променят неговата фармакокинетика, засилват клирънса на медикамента, намаляват бионаличността му, а от там и желания ефект.

Вторият тип антитела са т.нар. неутрализиращи антитела, които по своя характер са свързващи антитела с по-висок афинитет. Те се свързват с молекулите на биологичния агент и редуцират биоактивността му чрез свързване с епитопи, отговарящи за неговата активност.

Освен опасността от редуция на ефективността от терапията АЛА са отговорни и за появата на реакции на свръхчувствителност, което се обяснява със свързването им с ендогенните хомолози на лекарствата. Такива случаи са описани при пациенти лекувани с еритропоетин и тромбopoетин, при което се образува кръстосана реакция с ендогенните им хомолози.

Образуването на АЛА антитела не следва строго определен стереотип. През годините са направени множество проучвания, които се стремят да открият факторите, влияещи върху формирането на антителата. Преди всичко трябва да бъде отбелязано, че човешкият организъм има т.нар. имунотолерантност, която в конкретния пример е от особено голямо значение, поради биоподобността на биологичните агенти и съответстващите им протеини в човешкия геном.

Скоро след бурното начало на терапията с биологични агенти се появиха и първите пациенти, които учудващо за лекуващите ги лекари, нямат ефект от лечението. Съвсем неочаквано се оказва, че броят на т.нар. non-респондери не е малък - около 30 % от лекуваните с биологични агенти. В статията си „Лекарствено индуцирани неутрализиращи антитела при пациенти с ревматоиден артрит, псориазичен артрит и анкилозиращ спондилит, лекувани с блокери на TNF- α “ М. Генева-Попова и съавтори, 2017 г., е направила обзор на наличните до момента данни по въпроса с имуногенността на биологичните продукти и образуването в резултат от тази имуногенност антитела. Авторите отбелязват, че „в последните години все повече се заговори за развитието на различни антитела, появили се в серума на пациенти, лекувани с анти TNF- α блокери. И докато преди 5-6 години ревматолозите приемаха, че тези биологични медикаменти са панацея за всички пациенти, към настоящия момент настъпва отрезвяване и причина за това са антителата, които се синтезират в организма на пациентите срещу прилаганите медикаменти. Появата на тези неутрализиращи антитела правят излишно лечението на болните с тези медикаменти“.

Първите съобщения за наличие на неутрализиращи антитела към TNF- α -блокери са от 2006 година. Резултатите доказват, че всички биологично активни медикаменти, дори тези, които са напълно хуманизирани, инжектирани в хората могат да подбудят имунна реакция, водеща до образуване на антитела срещу тях. Този имунен отговор най-често намалява или дори заличава активността на медикамента, вследствие на което не се получава терапевтичен резултат. Лечението с имunosупресанти като MTX е важен фактор в намаляването на този имунен отговор срещу други лекарства. Наличната информация потвърждава, че MTX намали риска от формиране на анти-лекарствени антитела (AT). Важно ново откритие от това проучване е, че пациенти, които преди са образували AT срещу инфликсимаб са по-склонни да образуват и AT срещу адалимумаб."

След анализ на множество статии и обзори събрахме информация за факторите, които оказват влияние на образуването на лекарствени антитела. Те могат да бъдат групирани по следния начин:

Фактори, свързани с пациента – Те са генетично кодираната възприемчивост, значението на серумното ниво на IL-10 у пациентите, високата начална активност на заболяването (27), съпътстващи инфекции.

Фактори, свързани със самото лечение - дозата на лекарството, начина на приложение, честотата, както и продължителността на лечението са често свързани с риск от сенсibiliзация. Ниските дози, приложени интермитентно, са доказано по-имуногенни от големите болус дози. Лечението с МТХ и други имunosупресивни БМАРДС доказано намаля имуногенността на БА. Мониторирането на лекарственото средство може да е полезно при лечението на пациентите, а също така може да допринесе при разбирането на индивидуалната вариабилност на имунните отговор

Заклучение: Въпреки актуалността на проблема все още в световен мащаб сведенията за нивото на неутрализиращите лекарствени антитела при пациенти с ревматологични заболявания, лекувани с биологична терапия, са противоречиви и недостатъчни . В България не е правено проучване относно нивата на тези антитела, както и динамичното им проследяване във времето, няма монографии и публикации относно тези проблеми.

Библиография:

1. Божков Б., „Автоимунитет и автоимунни болести“, Арсо „ С., 1997, 283 стр.
2. Генева-Попова М. et al., „Лекарствено индуцирани неутрализиращи антитела при пациенти с ревматоиден артрит, псориазичен артрит и анкилозиращ спондилит, лекувани с блокери на TNF- α , Medical magazine, vol.38/02.2017;86-88
3. Maini R., F., Breedveld, A. Kalden et al., “Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis”, *Arthritis Rheum*, 1998 Sep;41(9):1552-63.
4. Anderson, J., A., Wells, G. Verhoeven et al, Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: The importance of disease duration. *Arthritis & Rheumatism*, 2000 43: 22–29.
5. Rudwaleit M., J. Listing ,J. Brandt et al., “Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis”, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63:665-670.
6. Hyrich K., K.Watson, A. Silman et al., “The BSR Biologics Register; Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register”, *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (12): 1558-1565.
7. Arends S., E. Brouwer, E. van der Veer et al., “Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study”, *Arthritis Research and Therapy*. 2011;13(3):R94.
8. Gremese E., S. Bernardi, S. Bonazza et al., “Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis”, *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (5): 875-881.
9. Lapadula G., G. Ferracioli, C. Ferri et al., “GISEA: an Italian biological agents registry in rheumatology”, *Reumatismo*, 2011 Nov 9;63(3):155-64

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ИНГВИНАЛНА ХЕРНИЯ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

**Пенка Стефанова , Мартин Симеонов, Евгений Мошеков,
Данаил Митковски, Стоян Лупанов,Таньо Стефанов**

**МУ – Пловдив, България,УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД,
Клиника по Детска хирургия**

CLINICAL APPROACH AND TREATMENT OF INGUINAL HERNIA IN INFANCY

**Penka Stefanova, Martin Simoenov, Evgenij Moshekov, Danail Mitkovski,
Stojan Lupanov, Tayo Stefanov**

**Medical University – Plovdiv, Bulgaria, St. George University Hospital,
Plovdiv, Bulgaria, Pediatric Surgery Department**

ABSTRACT

Inguinal and scrotal swelling is one of the most common problems in surgical practice, especially in childhood. Inguinal hernia is the most common cause of planned surgical treatment in pediatric surgery. There are many ways for operative correction of the inguinal hernias and the choice between them is strictly individual. The current tendency is to perform elective herniotomy and herniorrhaphy with minimal hospital stay.

The present study aims to elucidate the epidemiological and clinical characteristics of the inguinal hernias and the main approaches in their treatment.

Presented and analyzed is a clinical material collected for a 5-year period by a clinic of Pediatric Surgery, Plovdiv.

1305 hernias were operated on a total of 1,182 patients, up to 12-13 years age. 652 (55%) had right-sided, 407 (34%) had left-sided, and 246 (20%) had bilateral hernia. Boys were 1010 (85%) and girls - 172 (15%). The most serious complication - recurrence of the hernia was observed in 11 cases (0.8%).

In 911 cases (70%), the Roux plasty of the inguinal canal was made, in 225 - Duhamel, 120 - Koher (in girls), in 16 by Martinov.

Inguinal hernia is a common, congenital condition in children. Experience shows that it occurs mainly in children from 1 to 5 years of age, chiefly boys and more from in the right side. To a large extent, there is a unified understanding of treatment periods and methods offering optimum outcome for minimum hospital stay.

Key words: Hernia, surgery, children

Въведение

Подутините в ингвиналната и скроталната област са едни от най-често срещаните проблеми в хирургичната практика, особено в детската възраст. Най-често те са вродени и свързани с десцензуса на тестиса и processus vaginalis peritonei. Аномалното слизване на тестиса води до ектопичен или задържан тестис, което в 90% от случаите е придружено с херния. Слабинната херния е най-честата причина за планово оперативно лечение в детската хирургия. Няколко са основните проблеми, които определят клиничното поведение. Първият е сигурната и точна диагноза, особено при анамnestични данни от родителя за подутина и негативна обективна находка в момента на прегледа.^[2] Задържаният тестис със съпътстваща херния има специфични особености в диагностиката, времето и методите на лечение и трябва да бъде своевременно отграничен. При сигурна диагноза лечението е само оперативно, но е важно да се определи кога е най-подходящият срок да се извърши. Съществуват множество варианти за оперативна корекция на слабинната херния и преценката кой да се приложи е строго индивидуална. По-различно е клиничното поведение при заклещените, рецидивиращите, директните и редките видове хернии.^[7] Настоящата тенденция е да се извършва херниотомия и херниорафия в планов порядък и при минимален болничен престой. Въпреки че лапароскопското лечение е широко застъпено при възрастните, няма почти никакви показания за използването му при бебета и деца.^[7]

Цел

Настоящото проучване има за цел да изясни епидемиологичните и клинични характеристики на слабинните хернии и основните подходи в лечението им в детската възраст, използвайки нашия опит за 5-годишен период.

Материали и методи

Представен и анализиран е клиничен материал събран за 5-годишен период, от клиника по Детска хирургия – УМБАЛ „Св.Георги“, гр. Пловдив. Възрастта на децата е от 1 месец до 14 години. По правило момчетата се оперират скоро след диагностицирането, а момчетата след навършване на 6-7 месеца. Общо 1305 са били случаите на ингвинална херния, които представляват и предмет на настоящата извадка. Случаите на хидроцеле, въпреки сходното си клинично и терапевтично поведение не са включени. Децата са били диагностицирани с детайлна анамнеза от родители и близки, последвана от обективно изследване. Това включва преглед на ингвиналните и слабинни области, на скротума и структурите в него. Локализацията, размерите и промяната им, репонируемостта и консистенцията на подутината се уточняват, като се търси наличието на тестис при момчетата или на яйчник при момичетата. Детето се преглежда обстойно, по системи, и за други вродени аномалии. Рутинно се изследват ПКК и урина. Момчетата с ингвинални хернии се изследват за разстройства в половото развитие. След предоперативна оценка и подготовка детето се въвежда в пълна анестезия и се подготвя оперативното поле. Обикновено се прониква с малък разрез в естествената гънка на кожата (разрез по Felicet) и при стриктна хемостаза, след прерязване на фасцията на Thompson (Scarpa) се достига външния отвор на ингвиналния канал. При по-малки деца и неусложнени хернии ние обработваме херниалния сак без да дисецираме външния отвор на ингвиналния канал (апоневрозата на m. m. obliquus abdominis externus), т.нар. метод на Mitchell-Banks. В по-комплицирани случаи, по-големи деца или рутинно в други центрове, апоневрозата се отваря и се достига до вътрешния отвор на ингвиналния канал (метод на Ferguson). Продължава се с отпрепарирание на сака от елементите на кордона, отварянето му и последващо високо лигиране и резекция. Тъй като при момичета херниалния сак съдържа елементи от lig. rotundum (teres) uteri, след резекцията му чукаът се фиксира до отвора на ингвиналния канал (по Barker), с оглед предотвратяване дислокация на матката. Пластика на ингвиналния канал се извършва в зависимост дали е отваряна или не предната стена на канала, пола на болния и предпочитанията на оператора. При неусложнени хернии на момчета обикновено се подsigурява единствено предната стена (пластика по Roux), докато

при отваряне на канала, по-големи деца или усложнени хернии се прилагат пластики на два етажа по методите на Duhamel, Мартинов, Bassini и др. Нямаме практика да прилагаме антибиотици следоперативно и изписваме децата в минимални срокове – 1-2 дни. В случаите на двустранна херния оперираме първо по-голямата или тази с данни за заклещване и на втори етап, след около един-два месеца, следващата. Инкарцериралата херния се представя с напрегнатост, болезненост, зачервена кожа и общи симптоми – неспокойствие, повръщане и др. Ако не се отдаде мануален таксис от 1-2 опита, оперативната намеса е в спешен порядък.

Резултати

Оперирани са 1305 хернии, на общо 1182 пациенти, като възрастта на децата варира от новородени до 12-13 години. 652 (55%) са били с десностранна, 407 (34%) с левостранна, а 246 (20%) от тях са били с двустранна херния. Момчета са били 1010 (85%), а момичетата – 172 (15%). В 18 случая се е наложила спешна операция по повод заклещване на хернията с последващ илеус. Усложненията са били редки, като най-сериозното от тях – рецидив на хернията е наблюдавано в 11 от случаите (0.8%). В 911 случая (70%) е извършена пластика на ингвиналния канал по Roux, в 225 – по Duhamel, 120 – Koher (при момичета), в 16 по Мартинов.

Обсъждане

Херниорафията е най-често извършваната операция в детската възраст. Grosfeld и Rowe ^[1, 5] докладват 55-60% локализация от дясната страна, 25% от лявата и 15% двустранни хернии, а при Ravikumar [4] процентите са съответно 52% - 42% - 4%. При нас съотношението е 55% - 35% - 20%, което до голяма степен е сходно с другите автори. При Grosfeld et al.^[1] 42% от случаите са били при деца 1-5 годишна възраст, а при нас 54%. Същите докладват съотношение момчета/момичета – 7/1 до 9/1, а в настоящата извадка е 5.6/1. Всички наши пациенти (100%) пациенти са изписани до 3 ден, което при докладвани периоди от 1 до 6-7 дни, може да бъде отчетено като много добър срок.^[3-6] Най-предпочитания от нас метод за укрепване на ингвиналния канал е този на Roux (70%), но могат да се извършват редица алтернативни едноетажни и двуетажни пластики. Съществува противоречие относно рутинната контралатерална експлорация при липса на клинично изявена херния. Няколко техники за установяване на такива хернии са предлагани, но тяхната надеждност и необходимост е спорна. Rescorla ^[5], както и редица други автори препоръчват такова поведение, но настоящия консенсус по този въпрос е за експлорация само при индикации за налична херния. Директните слабинни хернии при деца са рядкост и в споменатия период не сме наблюдавали такива случаи. Fonkalsrud споменава за 13 деца с директна херния от 5452 оперирани (0,23%), а Ravikumar за 4%, При момичетата откриването на яйчник или маточна тръба е често явление 15%, като е възможно и те да се представят торквирани.^[1] Случаите на инкарцерации при нас са сравнително малко - 1.4%, докато Ravikumar et al. съобщават за 4%, а Rowe за 12%.^[4, 6]

Честотата на рецидивите е по-малко от процент, по-висок при по-големите деца и в 80% в рамките на първата следоперативна година.^[3-6] В нашата извадка процентите на рецидивна херния са 0.8. Въпреки докладваните добри резултати от лапароскопската корекция на хернии при деца ние не смятаме метода са съвсем удачен и не го прилагаме.^[3]

Заклучение

Ингвиналната херния е често, вродено заболяване при децата. Хирурзите понякога срещат затруднение при откриването и доказването ѝ. Опитът ни показва, че почти всички ингвинални хернии са вродени, проявяващи се при деца най-често от 1 до 5 годишна възраст, основно момчета и повече от дясната страна. Подутина в слабинната област, с променливи размери, меко-еластична консистенция и палпиращ се във или под нея тестис, е основен симптом. До голяма степен съществува единно схващане за периодите и методите на лечение, които предлагат оптимален изход, за минимални срокове на болничен престой.

Литература:

1. Grosfeld C et al. Inguinal hernia in children – the factors which affected the recurrence in 62 cases. J Pediatr Surg. 1991 Mar;26(3):283-7.
2. Juda Z. Pediatric Surgery “Landes”, 2000.
3. Rafik S et al. Laparoscopic Hernia Repair versus Open Herniotomy in Children: A Controlled Randomized Study. Minim Invasive Surgery 2012; 484135
4. Ravikumar V. et al. A Clinical Study on the Management of Inguinal Hernias in Children on the General Surgical Practice. OJ Clin Diagn Res. 2013 January; 7(1): 144–147.
5. Rescorla FJ, West KW, Engum SA et al. The "other side" of pediatric hernias: the role of laparoscopy. Am Surg. 1997 Aug; 63(8): 690-3.
6. Rowe MI, Lloyd DA, et al. Inguinal Hernia in Pediatric Surgery. 4th. Year Book Medical Publishers; 1968
7. Tovar J. Pediatric Surgery “Springer” 2006

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОСТЪР СКРОТУМ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

**Мартин Симеонов, Пенка Стефанова, Евгений Мошеков,
Александър Йонков, Момчил Ненов, Таньо Стефанов**

**МУ – Пловдив, България, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД
Клиника по Детска хирургия**

CLINICAL APPROACH IN ACUTE SCROTUM IN CHILDHOOD Martin Simeonov, Penka Stefanova, Evgenij Moshekov, Aleksandar Ionkov, Momchil Nenov, Tanyo Stefanov

**Medical University – Plovdiv, Bulgaria, St. George University Hospital,
Plovdiv, Bulgaria, Pediatric Surgery Department**

Summary: Acute scrotum is a term encompassing conditions that occur with acute scrotal pain, sometimes accompanied by swelling, redness, warmth, etc. The cause of the acute scrotum should be established on the basis of clinical data supported by paraclinical and imaging tests. The main problem is the differential diagnosis of testicular torsion that directly threatens the vitality of the organ and requires immediate surgical treatment.

A five-year sample for the children with acute scrotum, treated in the Clinic of Pediatric Surgery - University Hospital "St. George" is presented.

Of all 54 scrototomias performed, 5 (0.9%) had testicular torsion. Organ-saving operation - testicular detorquation was possible in 1 (25%) case, and in the rest, an orphanculectomy was performed with drainage of the scrotal half and subsequent elective fixation of the contralateral testicle. Torsion of appendix of testis or epididym was the finding in 41 (75%) of cases, and the operative procedure - appendectomy of necrotic appendix. The average age of children was 8 years and 3 months (8 months to 13 years). The purulent epididymitis / epididymoorchitis was the cause leading to scrototomia with drainage in 6 cases (11%). The children presenting with epididymorchitis were aged from 1m to 8 years (mean age 2 years).

Despite the complexity of the concept of acute scrotum, the individual nosological entities leading to it can and must be distinguished by different diagnostic techniques. Age is also indicative because purulent epididymitis / epididymorchitis prevails in children up to 3-4 years of age, while testicular/epididymal appendix torsion is more common in older children.

Key words: Scrotum, operation, children

Въведение

Острият скротум е понятие обобщаващо състояния протичащи с остра скротална болка, придружавана от подуване, зачервяване, затопляне и други. Това състояние при децата често е диагностичен проблем поради различния подход, който изискват различните нозологични единици, които го причиняват. Причината за острия скротум се установява на базата на клинични данни, подкрепени с параклинични и образни тестове. Основен

проблем е диференциалната диагноза на торзията на тестиса, пряко застрашаваща виталността на органа и изискваща незабавно оперативно лечение. Тестикуларната торзия е с два пика на проявление – перинатална и предпубертетна възраст. Екстравагиналната торзия, установявана при новородени е причинена от недостатъчна фиксация на кордона и представлява около 10% от случаите на торзия на тестис. [2] При децата в предпубертетна възраст торзията на тестиса е следствие на абнормна фиксация на органа към tunica vaginalis. Този деформитет – “Дръжка на звънец” се открива като обичаен патоанатомичен вариант при 12% от обследваните мъже. [3] Все повече нараства ролята на образните диагностични методи и преди всичко на цветната Доплерова ехография, чиято приложимост, сензитивност и специфичност са обект на обсъждане. Дискусионен е въпроса за едновременната фиксация на контралатералния тестис при торзия на единия, както и за лечението на торзията на апендикса на тестиса или епидидима, с оглед възможните усложнения при консервативния и оперативния подход.

Цел

Да се анализират епидемиологичните и клинични особености и терапевтичното поведение при различните състояния, протичащи с остър скротум в детската възраст.

Материал и Методи

Представена е петгодишна извадка за оперираните в клиниката по Детска хирургия, Пловдив, 54 деца с остър скротум.

Множеството нозологични единици при които са възможни двата основни симптома – болка и подутина трябва да бъдат взети под внимание, като само някои от тях влизат в понятието „остър скротум“ и представляват хирургична спешност. Няколко са основните състояния протичащи с твърде сходна клинична картина и изискват по-специално внимание в диференциално диагностично отношение.

Щателната анамнеза и хирургичния статус са основните методи, разграничаващи торзията на тестиса от другите състояния протичащи с картината на остър скротум.

Лабораторните и образни методи поддържат и доказват клиничната диагноза и проследяват динамиката на заболяването.

Тестикуларната торзия се представя с внезапна, силна болка и детето е видимо обезпокоено. Начало на болката преди по-малко от 6 часа в значителна степен се асоциира с торзия на тестис. По-умерена и постепенно развиваща се болка предполага торзия на апендикс или орхи/епидидимит. Болка от по-малко от 6 часа с високо и хоризонтално стоящ тестис предполага тестикуларна торзия, особено при липсващ кремастерен рефлекс. Палпаторно торквирания тестис е силно болезнен и по-голям от незасегнатия, докато при торзия на апендикс болката е локализирана в горния полюс на тестиса, като е възможно през кожата там да се наблюдава синкаво оцветяване („симптом на синята точка“). При епидидимита самият тестис е неболезнен за разлика от надсеменника. Облекчаването на болката от мануално повдигане на тестиса насочва към епидидимит (положителен симптом на Prehn). Левкоцитоза и пиурия/бактериурия също предполагат инфекциозната нокса.

Конвенционалната ехография е рутинен за клиниката метод, използван при почти всеки случай, осигурявайки допълнителна информация в диференциално-диагностичен

Диференциална диагноза на скроталната болка и подутина		
Болка и подутина	Подутина без болка	Болка без подутина
Остър орхи/епидидимит	Идиопатичен скротален едем	Хроничен епидидимит
Торзия на тестис	Генерализиран едем	Идиопатична
Торзия на апендикс	Епидермална киста	Торзио на апендикс
Неоплазия	Неоплазия	Тендинит на м. адуктор
Херния	Херния	Уретерна колика
Хидроцеле	Хидроцеле	
Варикоцеле	Варикоцеле	
Гангрена на Фурние		Васкулит
Дерматологични лезии	Дерматологични лезии	Херпес зостер
Травма/сексуално насилие		

план. При неясни или усложнени случаи се извършва скрототомия.

✓ Спешна скрототомия е извършвана в случаите на торзия на тестиса и тези на торзия на епидидима, установени клинично и с конвенционална ехография. С инцизия само върху засегнатия хемискротум се деторквира тестиса и при ясни данни за жизненост се фиксира в скротума. При нарушение на виталитета му същия се премахва. Контралатералният тестис се фиксира и при двата случая на втори етап, отложен за няколко седмици.

В случаите на епидидимит/епидидимоорхит е прилагано консервативно лечение, освен в 6 случая, в които е имало гнойна колекция (пурулентен епидидимоорхит), в които оперативна ревизия и дренаж.

Табл. 1 Диференциална диагноза

Резултати:

От всички извършени 54 скрототомии, при 5 (0.9%) е била налице торзия на тестис. Органосъхраняваща операция – деторквиране на тестиса е била възможна в 1 (25%) случай, а в останалите е извършена орхифуникулектомия с дренаж на скроталната половина и последваща планова фиксация на контралатералния тестис. Едно от децата е било на 1 месечна възраст, а средната възраст на останалите е 11 години.

Торзия на апендикс на тестис или епидидим е била находката в 41 (75%) от случаите, а оперативната процедура – апендицектомия на некротичния апендикс. Последваща АБ терапия не е била прилагана, а децата са изписвани в срок, без усложнения. Средната възраст на децата е била 8 години и 3 месеца. (от 8 месеца до 13 години).

Пурулентния епидидимоорхит е причина за скрототомия и ревизия с дренаж в 6 случая (11%), а в един случай възпалението е съпътствало торзия на апендикс на епидидима. След операцията и постоперативна антибиотична терапия децата са изписани без усложнения. Децата представени с епидидимит/епидидимоорхит са на възраст от 1 месец до 8 години (средна възраст 2г.).

Обсъждане

Начало на болката преди по-малко от 6 часа в значителна степен се асоциира с торзия на тестис.^[7] Изключително важно е активното поведение в този период, като е установено, че след 4-8 часа започва значимо исхемично увреждане на морфологията и сперматогенезата на тестиса в дългосрочен план.^[3] При деторквиран до четвъртия час тестис спасяемостта е 90%, докато операция след 24 часа е със 100% загуба на орган.^[2] Съхраняването на торквирания тестис е функция и на степента на завъртане на кордона. От оперираните в клиниката 5 деца за последните 5 години, органосъхраняваща операция е била възможна само в един случай. В останалите поради късното представяне на пациента (8 и повече часа от началото на болката) и нежизнеспособността на тестиса е извършена орхифуникулектомия с последваща в интервал от няколко седмици планова фиксация на контралатералния тестис. Някои автори препоръчват премахване дори на видимо жизнен тестис поради опасения от циркулиращи антитела освободени от увредения тестис, които биха могли да доведат до орхидопатия и на двата тестиса.^[8] По световни литературни данни спасяемостта на торквиран тестис варира между 20 и 60%, като часа на представяне на детето има решаваща за изхода роля.^[6,7] Много автори предпочитат първоначална скрототомия по средата, върху *perhe scroti*, с едновременна ревизия и фиксация и на другия тестис, докато ние предпочитаме да извършим фиксацията по-късно на спокоен терен.^[7,8] При честота на тестикуларната торзия по литературни данни 8%, 19% и 35%, в клиника по Детска хирургия тя е при 0,9% от децата оперирани по повод остър скротум.^[4,6,7] Това се обяснява с практиката да се оперират и деца с диагноза торзия на апендикс на епидидима, което е и най-честата ни оперативна находка - 46 случая (85%), при литературни данни 55%, 45%, 75%.^[5-7] Типично при това състояние е, че болката е локализирана в горния полюс на тестиса, като е възможно през кожата там да се наблюдава синкаво оцветяване – „симптом на синята точка“, положителен при 21%.^[2] Въпреки мнението на редица автори, подкрепящи консервативното лечение в тези случаи, ние считаме че спешното оперативное

лечение гарантира в по-добра степен предотвратяването на ранните и късни усложнения, което се доказва и от резултатите. [5-8]

С развитието на образната диагностика в световен мащаб цветната Доплерова ехография се налага като изключително надежден, специфичен и лесно приложим метод за отграничаването на торзията на тестиса като исхемично състояние, налагащо спешна намеса. Правилната техника и калиброван апарат могат с голяма сигурност да отдиференцират намален кръвен ток при торзия на тестис и запазен или увеличен кръвоток, какъвто се наблюдава най-често при торзия на апендикс или епидидимит. Има данни за сензитивност 89,9% и специфичност 98,8% и 91,3%. [3, 7] По-комплицирана е диагностиката при деца до 4 годишна възраст и на тестиси торквирани на по-малко от 360 градуса, при които артериалния кръвоток е частично запазен. [1] В такива случаи се изисква внимателно сравняване на двата тестиса. По различни причини ние все още не можем да разчитаме рутинно на този съвременен метод, а водеща остава клиничната преценка.

Заклучение

Въпреки комплексния характер на понятието „остър скротум“, отделните нозологични едиси водещи до него могат и трябва да бъдат разграничени с различни диагностични похвати. Основен проблем е бързото диагностициране на торзията на тестиса и фуникула му, тъй като вероятността за спасяване на засегнатия тестис намалява със забавянето на оперативната намеса. Възрастта също е насочваща тъй като пурулентния орхи/епидидимит преобладава при децата до 3-4 год. възраст, докато торзията на апендикс на тестис или епидидим е по-честа при по-големите деца. Деторквация или премахване на тестиса в зависимост от жизнеността му с последваща фиксация на другия е стандартен терапевтичен подход. Дискутабилен остава все още въпроса за лечението на апендикуларната торзия. Все по-широката употреба в бъдеще на образни изследвания с много висока информативност, като цветната Доплерова ехография ще осигури сигурна опора на клинициста за по-бърза и точна диагноза и избягване на излишни оперативни интервенции.

Библиография

1. Aso C et al. Gray-Scale and Color Doppler Sonography of Scrotal Disorders in Children: An Update -2005 Sep-Oct;25(5):1197-214
2. Baldisserotto M, Scrotal emergencies – Pediatric Radiology 2009 39:516-521
3. Gatti JM et al. Current management of the acute scrotum – Seminars in Pediatric Surgery 2007 16, 58-63
4. Laris E. et al. Diagnosis and Treatment of the Acute Scrotum - *Am Fam Physician* 1999 Feb 15; 59(4): 817-824.
5. Mäkelä E et al. A 19-year review of paediatric patients with acute scrotum - *Scandinavian Journal of Surgery* 96: 62–66, 2007
6. Toshitaka G et al. Clinical review of acute scrotum in children - *The Japanese Urological Association journal*, Issue 7, 1999 663-668
7. Yang C Jr et al. Acute scrotum in children: an 18-year retrospective stud - *Pediatr Emerg Care*. 2011 Apr; 27(4): 270-4.
8. Yossef FR et al. The acute scrotum – *Surgery* 29:6 Elsevier 2011

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

МНОЖЕСТВЕНИ АТРЕЗИИ НА ТЪНКИТЕ ЧЕРВА
Пенка Стефанова, Стоян Лупанов, Евгений Мошеков,
Данаил Митковски, Димитър Дачев, Бисер Иванов
МУ – Пловдив, България, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД,
Клиника по Детска хирургия

MULTIPLE INTESTINAL ATRESIA

Penka Stefanova, Stojan Lupanov, Evgenij Moshekov, Danail Mitkovski,
Dimitar Dachev, Biser Ivanov
Medical University – Plovdiv, Bulgaria, St. George University Hospital,
Plovdiv, Bulgaria, Pediatric Surgery Department

Abstract: Introduction

Intestinal atresia represents about one-third of all cases of neonatal intestinal obstruction. Survival in recent years has improved to 90%. There are two main types of this type of anomaly: „APPLE PEAL“ syndrome, and multiple intestinal atresia type “string of sausages”. Prenatal diagnosis reveals polyhydramonone, which is not a specific symptom for this type of pathology.

Material and Methods:

The presented study is shared by the experience of the Clinic of Pediatric Surgery - UMHAT "St. George"- Plovdiv for a period of 5 years in the operative treatment of two newborn children with clinical and radiographic data on intestinal atresia. The commonly accepted operative method of treatment is laparotomy with resection of the region with anomaly and subsequent anastomosis.

Results:

Intraoperative in one child a „Apple peel“ syndrome was reached reaching the terminal ileum and a cystic ending proximal section of the jejunum at 10 cm after the duodenum, as well as a spastically collapsed colon. Because of the impossibility of performing resection, excision of the cystic formation and termino- terminal anastomosis was performed. In the other child, intraoperatively, multiple jejunal atresia was detected, with full atresia and an intraluminal membrane a few centimeters in the distal direction. Exision of the membrane and jejuno- jejunu anastomosis was performed.

Discussion:

Multiple intestinal atresia is a serious problem for the health and life of patients due to the difficult recovery of the passage and the malabsorption syndrome that occurs after extensive **resections**. Another serious complication is sepsis and subsequent acute respiratory distress syndrome, which are life-threatening for these patients.

Keywords: Apple peel, string of sausages, anomaly, child

Въведение:

Множествената атрезия на тънките черва е рядко срещана аномалия, която съществува главно под две форми, описани от различните автори като „Christmas tree“ ,

„apple peel“, и „string of sausages“. Състои се от висока йейунална атрезия, съчетана с дефект в мезентериума на тънкото черво, както и аномалии в развитието на а. Mesenterica sup. (1)

„Apple peel“ атрезията на тънките черва е рядко срещана аномалия, при която йейунума в началната си част завършва сляпо. Дистално тънките черва се завъртат спирално около хранещия ги съд, подобно на обелка от ябълкова кора (Apple peel)

„String of sausages“ атрезията представлява две- или повече тънкочревни атрезии, обхващащи различно голям участък от червото, съчетани с дефект в мезентериума.

Като етиология на този тип аномалия се приема съдов инцидент през интраутробното развитие и представлява около 5% от всички чревни атрезии. Често при тази патология се наблюдава фамилност, като унаследяването е автосомно-рецесивно. Наследствеността при този тип патология за първи път е описана от Guttman et al през 1973г. като една от най-рядките форми на чревна атрезия.

Често „Apple peel“ атрезията се наблюдава като асоциирана аномалия при новородени със очни аномалии като Strømme syndrome, който се състои от „apple peel“ атрезия на тънките черва, очни аномалии, микроцефалия и изоставане в нервно-психическото развитие.

Материал и методи:

В представеното проучване се споделя опита на Клиниката по Детска хирургия – УМБАЛ “Св. Георги” – Пловдив за период от 5 години при оперативното лечение на две новородени деца с клинични и рентгенологични данни за тези специфични форми на чревна атрезия.

Случай 1 Късае се за недоносено новородено от женски пол от втора патологично протекла бременност, родено в 32 г.с. с тегло 2000 гр. и данни за повръщане на обилни зеленикаво оцветени материи, без изхождане на мекониум.

Постъпва в клиниката на 2 дн. възраст в увредено общо състояние със силно изразен иктер. (Снимка 1.)



Снимка 1. Външен вид на детето

След предоперативна подготовка детето се взе в операционна, където интраоперативно се установи дилатиран стомах и дуоденум и налилчие на атрезия в началната част на йейунома, на около 10-15 см след lig. Treitz. На края на проксималния сляпозавъшващ участък йейунома завършва с кистично образувание. (Снимка 2)



Снимка 2. Кистично образуване в края на сляпо завършващия йейунум, и reel apple аномалия дистално.

В дистална посока всички тънки черва до v. Vauchini, са представени под форма на „apple reel“ аномалия и общ мезентериум. При проследяване на червата в дистална посока се установи микроколон. Извърши се частична резекция на кистично разширения йейунум (Снимка 3) и латеро-латерална анастомоза. (Снимка 4.)



Снимка 3. Кистично образуване на проксималния сегмент След частична резекция на йейунума.



Снимка 4. Латеро латерална анастомоза между дилатираната проксимална част на йейунума и Reel apple аномалията .

Следоперативно детето остана на ИБВ за 6 дни, след което се екстубира, но остана в увредено общо състояние и невъзможност за възстановяване на пасажа. В последствие детето разгърна клиниката на тежък сепсис и ДИК синдром, довели до летален изход.

Случай 2

Късае се за новородено на 1 дневна възраст от мъжки пол от втора желана бременност, протекла с полихидрамнион. Родено в 34 г.с. по нормален механизъм с тегло 2660 гр. Постъпва в незадоволително общо състояние. От направената рентгенография след раждането са установени раздути чревни бримки с оформяне на хидро- аерични нива.

След предоперативна подготовка детето се взе в операционна, където интраоперативно се установи множествена атрезия на йеюнума с пълно прекъсване на стената и интралуменна мембрана на около 60- 70 см. от дуоденума, както и малротация на червата. Извърши се изоперисталтична латеро- латерална йеюно- йеюно анастомоза.

Поради наличие на повръщания на зеленикави материи и липса на изхождания, детето е реоперирано един месец след първата операция. Интраоперативно се установяват множество сраствания между чревните бримки и към предната коремна стена поради което се извърши тотален дебридман на червата. Анастомозата пропуска оскъдно течност, подадена през стомаха поради което се резецира частта от йеюнума с анастомозата. След тейпъринг на приводящата чревна бримка се извърши термино- латерална йеюно- йеюно анастомоза. Снимка 5.



Снимка 5.

Детето се дехоспитализира на 27- следоперативен ден в добро общо състояние и с възстановен пасаж.

Обсъждане:

Множествената атрезия на тънките черва е сравнително рядко срещана аномалия в новороденската възраст. Лечението на пациенти с този тип патология често се усложнява от редица фактори като: недоносеност, асоциирани аномалии (особено сърдечни), трудно възстановяване на пасажа, сепсис, и може би най-сериозното усложнение - синдром на късата чревна бримка. Продължителното парентерално хранене при новородени с обширни чревни резекции може да доведе до холестаза, която често е причина за летален изход при тези пациенти.

Леталитетът при пациенти със синдром на късата чревна бримка според редица проучвания достига до 30% до 60% от пациентите.(1)

„Apple peel“ атрезията е особен тип тънкочревна атрезия, характеризираща се със засягане на йейунума, мезентериума и спирално завъртане на червата около тънък хранещ съд, който в повечето случаи е левия клон на илеоколичната артерия (2,5)

В някой случай при този тип патология се наблюдава наследственост, като заболяването се наследява автозомно- речесивно (3). Ние нямаме наблюдение за наследственост при нашите пациенти.

Съчетаване на „Apple peel“ атрезия с атрезия на колона е казуистична рядкост.

Ralf-Bodo Tröbs all. Описват случай на новородено с гастросхиза, атрезия на колона и Peel apple атрезия и волволус на червата Според авторите такъв случай е казуистика. Извършена е деволвация на червата и ентеростомия. Кунтинутетът на ГИТ е възстановен на 5 м. възраст, като при проследяване на детето не се откриват патологични отклонения. (4)

При представеният от нас пациент е установена тотална форма на „Apple peel“ атрезия и микроколон. Поради затегнатото протичащия следоперативен период, детето късно възстанови пасажа. То загина поради настъпили усложнения. Другият ни пациент с атрезия тип “Наденички“ сред реоперацията и сериозното интензивно лечение постепенно възстанови пасажа, захрани се и се дехоспитализира в добро общо състояние и нормален теловен приръст.

При голяма част от пациентите с множествена атрезия на червата, аномалията е изолирана. Някои автори като T E Herman, M J Siegel предпочитат извършване на контрастно изследване на ГИТ за верифициране на диагнозата.(5) Ние смятаме, че най-показателна е натидната Ро графия в право положение. Контрастно рентгеново изследване правим при съмнение за непълна чревна атрезия, тъй като наличието на рентгенологични данни за чревна обструкция е достатъчно основание за оперативно лечение.

Разгледаните от нас случаи на множествена чревна непроходимост допринасят за натрупване на опит и предлегане на поведение в областта на детската хирургия.

Книгопис

1. Laura K. Dalla Vecchia, MD; Jay L. Grosfeld, MD; Karen W. West, MD; et al. Intestinal Atresia and Stenosis. A 25-Year Experience With 277 Cases. Arch Surg. 1998;133(5):490-497.
2. Ashraf A. Alnosair, Congenital duodenal atresia with ‘apple-peel configuration of the small intestines and absent superior mesenteric artery: A case report and review of literature, J Ped Surg Case Reports 2 (2014) 215e218
3. Barrie S. Et all. Multiple intestinal atresia with apple peel syndrome successfully treated with primary repair. J Ped Surg Case Reports 2 (2014) 215e218
4. Ralf-Bodo Tröbs¹, Inverse Type” Apple-Peel Syndrome” Is Associated with Type III Colonic Atresia in a Neonate with Gastroschisis—A “New” Subtype of Colonic Atresia Ashraf A. Alnosair, Congenital duodenal atresia with ‘apple-peel configuration’ of the small intestines and absent superior mesenteric artery: A case report and review of literature, Open Journal of Pediatrics, 2015, 5, 348-352.
5. T .E Herman , M J Siegel, Apple peel small bowel.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ЛЕЧЕНИЕ НА ГИГАНТСКИ ОМФАЛОЦЕЛЕТА ПО МЕТОДА НА SCHUSTER, КОМБИНИРАН С VAC ТЕРАПИЯ

**Евгений Мошеков, Димитър Дачев, Пенка Стефанова,
Данаил Митковски, Иван Кирев**

**МУ – Пловдив, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД, Клиника по Детска
хирургия**

TREATMENT OF GIANT OMPHALOCELES WITH SCHUSTER METHOD COMBINED WITH VAC THERAPY

**Evgenij Moshekov, Dimitar Dachev, Penka Stefanova,
Danail Mitkovski, Ivan Kirev**

**Medical University – Plovdiv, Bulgaria ,St. George University Hospital,
Plovdiv, Bulgaria, Pediatric Surgery Department**

ABSTRACT:Introduction: Giant omphaloceles are relatively rare pathology of the anterior abdominal wall. A large number of them are being diagnosed prenatally and their treatment still presents a challenge for pediatric surgeons. Introducing the VAC therapy is one of the contemporary methods for solving this problem.

Aim: The present report aims at sharing our experience in using VAC therapy in children with giant omphaloceles.

Material and Methods: For the period 2013-2016 in Pediatric surgery department, St. George University Hospital 13 newborns have been admitted for treatment of anomalies of the anterior abdominal wall- omphalocele. Four of them are females and nine are males. In five cases due to the magnitude of omphalocele- defect with more than 8cm in diameter- the Schuster method was used. In these cases VAC therapy was also applied for different periods of time for faster epithelization and defect covering. Other patients underwent single stage operative treatment. Two of the children were with polymalformative syndromes and passed away. One kid operated using the Schuster method and VAC therapy had a postoperative complication- intestinal fistula. In other four cases with the help of VAC therapy total epithelization of the omphalocele was accomplished.

Results: Separate clinical cases and postoperative results were analyzed.

Conclusion: The combination of Schuster method and VAC therapy significantly shortens the period of treatment in giant omphaloceles and improves postoperative results.

Key words: Omphalocele, VAC, children

УВОД

Терапията с отрицателно налягане (NPWT) е съвременен метод за лечение на трудно зарастващи рани и II и III степен изгаряния. Това се осъществява чрез прилагането на вакуумна превръзка. Терапията включва контролирано прилагане на отрицателно атмосферно налягане в местната среда на раната, като се използва затворена превръзка свързана с вакуумна помпа. Използването на тази техника при лечението на раните се уваличи значително през периода 1990-2000 година. Прилага се успешно при рани с нарушена трофика, липсващи тъкани, съпътстващи инфекции и др.(1,2,3)

Поддържането на вакуума в превръзката изтегля течността от раната и увеличава притока на кръв към областта. Вакуумът може да се прилага постоянно или периодично в зависимост от вида на раната и клиничните цели. Обикновено превръзките се сменят два до три пъти седмично. Използват се порести гъби, отворена марлено превръзка и многослойна марлена превръзка, комбинирани с различни дренаже-плоски, кръгли. Стойностите на отрицателното налягане варират от -40 до -175 mmHg в зависимост от вида на раната и толерантността на пациента. Направената по този начин превръзка и създаденото отрицателно налягане в средата на раната премахва раневия секрет, предотвратява развитието на инфекция и подобрява кръвотока в областта на раната. Всичко това стимулира развитието на грануляционна тъкан и зарастването на раната.(3,4)

Едно от показанията за използване на VAC терапията в неонаталната хирургия е омфалоцеле. То представлява пълната форма на средна целозомия, оформяща се към третия лунарен месец. Среца се 1: 5000 раждания, по-често при момчета. Представлява дефект на предната коремна стена в областта на пъпа, лежащ в основата на амниотичен сак, в който пролабират коремни органи. Проблем за хирургията представляват големите омфалоцеле с размери по-големи от 8см. В тези случаи коремната кухина е относително малка и не дава възможност за репонирание на коремните органи в нея. Използва се метода на Шустер, като част от многоетапно оперативно лечение. Това отнема много време и крие много рискове от развитието на съпътстваща инфекция и сепсис на пациента.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В Клиниката по Детска хирургия гр. Пловдив за четири годишен период (2013г-2016г) са оперирани 13 деца с вродени аномалии на предната коремна стена. Четири от тях са момчета и девет момичета. Едно от децата е с пенталогия на Cantrell, а останалите са с омфалоцеле. Всички деца са новородени и са транспортирани до Клиниката по Детска хирургия от екип неонатолози. Оперирани след различна по продължителност предоперативна подготовка, която зависи от състоянието на детето. Две от децата с полималформативен синдром, са починали. Останалите деца са изписани здрави, като тези, при които не се е постигнало възстановяване на предната коремна стена на един етап, подлежат на втори етап на оперативно лечение. При пет деца, предвид големия размер на омфалоцеле, по-голям от 8см е извършена операция по метода на Schuster. При три от тях е прилагана VAC терапия в различен срок за по-бърза епителизация и покриване на дефекта. При останалите деца е използвано едноетапно оперативно лечение, като предната коремна стена е възстановена със собствени тъкани и е оформен кожен пъп пластично. При две от децата, поради малкия размер на омфалоцеле, е използван кесиен шев по Лекстър за затваряне на дефекта.

При четири от децата са открити съпътстващи сърдечни аномалии, едно от децата е с вроден хипотиреоидизъм, две от децата са с установен дивертикул на Meckel и едно от децата е с атрезия на йеюнума. Всички аномалии на храносмилателната система са коригирани своевременно. Децата с вроден сърдечен порок са консултирани с детски кардиолог.

Едно от децата оперирано по метода на Schuster има следоперативно усложнение- чревна фистула. Оперирано е четирикратно, като са правени различни опити за коригиране на фистулата. В този случай при първата операция е премахната изцяло амниотичната

мембрана и е поставено платно (Байобан). След захранването на детето и възстановения пасаж е приложена VAC терапия. Тогава се оформя чревната фистула на ниво йеюnum. Същата е сутурирана двукратно, като в ранния следоперативен период е имало дехисценция на мястото на корекция. При последната оперативна намеса са премахнати чревните бридове, освободена е чревната бримка с фистулата, извършена е резекция на засегнатия участък и термино-терминална анастомоза. Детето възстанови пасаж, без данни за оформянето на нова чревна фистула. Органите са покрити с платно, като след това се оформи вентрална херния. Подлежи на следващ етап от хирургичното лечение за възстановяване целостта на коремната стена със собствени тъкани.

При второто дете оперирано по метода на Schuster е използвана VAC терапия и не са възникнали следоперативни усложнения. Извършен е и вторият етап от оперативното лечение и коремната стена е възстановена със собствени тъкани.

При третото дете оперирано по метода на Schuster е запазена амниотичната мембрана и тогава е наложено платно, което е фиксирано за ръбовете на коремната стена и останалата кожа е фиксирана върху платното. Използвани са сребърни и мазеви превръзки, като след бързата епителизация и липсата на инфекция, платното е премахнато. Следоперативни усложнения не са настъпили. Детето подлежи на следващ етап от оперативното лечение, при който да се възстанови целостта на коремната стена със собствени тъкани.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

За четири годишен период (2013г-2016г) са оперирани 13 деца с вродени аномалии на предната коремна стена. Единадесет от тях са успешно лекувани, а две са починали. Смъртността е %, (2,3) При пет деца е използван метода на Schuster, като две от децата са починали. При тези деца не е използвана VAC терапия. При децата с приложена VAC терапия смъртността е 0%, (2,3) но при едно от децата има възникнала чревна фистула, като следоперативно усложнение. Детето, при което е запазена амниотичната мембрана под наложеното платно по метода на Schuster и след това е прилагана VAC терапия в комбинация със сребърна превръзка не е имало следоперативни усложнения. Времето за епителизация над платното и оформянето на вентрална херния е скъсено значително. Локалният статус на оперативната рана е много по добър. При едно от децата, при което е налагана VAC терапия директно върху амниотичната мембрана не са възникнали следоперативни усложнения. Получила се е добра епителизация за кратък срок и извършен е втория етап от оперативното лечение, при което коремната стена е възстановена със собствени тъкани.

ИЗВОДИ

Метода на Schuster остава единствения оперативен начин за лечение на омфалоцеле с големи размери (над 8 см). (3,4) Въведените нови варианти на платна, с които да се покрие дефекта безспорно имат своето значение за добрия резултат на хирургичното лечение. Комбинирането на метода на Schuster с VAC терапия, при който е запазена амниотичната мембрана под платното дава много добри резултати, липса на следоперативни усложнения и скъсява значително сроковете за прилагането на радикалното оперативно лечение.

Литература

1. McNair C, Hawes J, Urquhart H. Caring for the newborn with an omphalocele. Neonatal Netw 2006;25(5):319e27.
2. Allen RG, Wrenn Jr EL. Silon as a sac in the treatment of omphalocele and gastroschisis. J Pediatr Surg 1969;4(1):3e8.
3. Schuster SR. A new method for the staged repair of large omphaloceles. Surg Gynecol Obstet 1967;125(4):837e50.
4. Bellon JM, Lo'pez-Herva's P, Rodri'guez M, et al. Midline abdominal wall closure: a new prophylactic mesh concept. J Am Coll Surg 2006;203(4):490e7.
5. Bleichrodt RP. Expanded polytetrafluoroethylene patch versus polypropylene mesh for the repair of contaminated defects of the abdominal wall. Surg Gynecol Obstet 1993;176(1):18e24.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ВЕНОЗНА МАЛФОРМАЦИЯ НА ДОЛНА УСТНА

Пенка Стефанова, Стела Пейчева*, Мария. Ташева,
Бисер Иванов, Васил Ташев

МУ – Пловдив, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД, Клиника по Детска
хирургия, *Клиника по Лицево-Челюстна хирургия

OPERATIVE TREATMENT OF LOWER LIP VENOUS MALFORMATION

Penka Stefanova , Stela Peycheva*, Maria Tasheva,
Biser Ivanov, Vasil Tashev

Medical University – Plovdiv, Bulgaria, St. George University Hospital,
Plovdiv, Pediatric Surgery Department, *Maxillo- Facial Surgery
Department

Abstract

Introduction: Venous malformations are congenital vessel anomalies common for early childhood. Children are born with them and with age they grow as well. This growth is most rapid during puberty. In big percent of the cases they enlarge and acquire huge dimensions. Their localization and size can cause serious problems leading to permanent disfigurement, functional deviations or even life threatening risk for the child.

Aim: A case of a 17 year old boy is being presented. He was operated in Pediatric Surgery Department , St. George University Hospital because of a large venous malformation of the lower lip causing severe functional and cosmetic problems. Operative treatment was executed by a multidisciplinary team of a maxillo- facial surgeon, pediatric surgeon and anesthesiologist.

Material and Methods: A 17 year old boy was admitted in Pediatric Surgery Department of St. George University Hospital with venous malformation of the lower lip. It was dated back to his birth and gradually grew to dimensions spreading over almost the entire lip. The patient complained of difficulty feeding, incapability to close his mouth and intermittent bleeding.

Results: A planned plastic operation was executed. Total transverse excision of the venous malformation with reconstruction of the defect was done. The pathohistological examination showed – venous malformation- cavernous hemangioma.

Discussion: The need for surgical treatment of venous malformations correlates to their localization and the eventual functional deviations and deformities in the area of occurrence. In 60% venous malformations are localized in the head area, 25% in the neck area and 15% in the limbs. If this kind of anomaly doesn't grow rapidly and is not in an area of risk active follow- up might be applicable. If they are growing and present with complications operative treatment is advised or a whole variety of treatment methods. Operation is often needed when they are localized in the area of the lips, ears, nose and other facial parts.

Key words: Vessel anomalies, venous malformation, excision, child

Вродените съдови аномалии се откриват още веднага след раждането и нарастват заедно с растежа на детето. Те са представени от абнормално разрастнали се капилярни, венозни, артериални, лимфни или комбинация от съдове. Те са резултат от аберентно развитие по време на ембриогенезата. Същите се категоризират като “high” или “low flow”, базирани на съдовия обем. Травмата или хормоналните промени по време на пубертета или по време на бременност водят до разрастване на тези малформации /1-3/. Mulliken and Glowachі създават класификация на съдовите аномалии, базирана на техните биологични, клинични и хистологични характеристики, като ги разделят на съдови малформации и хемангиоми.

Съдовите малформации най-често са разположени в областта на главата и шията. Съдовите малформации в областта на устните могат да засегнат всички тъкани – кожа, мускули и мукоза. В зависимост от тежестта съдовите аномалии предизвикват не само функционални проблеми, като затруднено хранене, излизане на храна и слюнка от устата, но и затруднено произнасяне на думи. Наблюдава се и деформация на устната с понякога тежък козметичен ефект. Чести инфекции, улцерации, интермитентно и пролонгирано кървене, предизвикващо тежък психологичен проблем са чести при този род аномалии. /4-5/

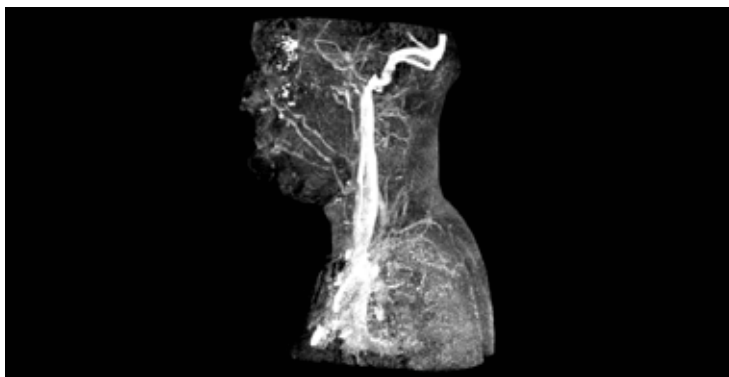
Съвременните диагностични методи като ЯМР, Доплер ехография, КАТ, ангиография правят тези заболявания по достъпни за изследване, което от своя страна създава условия за изграждане на по добър лечебен план. В литературата има само няколко публикации, отнасящи се до оперативното лечение на вродените съдови малформации на долната устна, споделяйки опита от следоперативните усложнения, функционалните и козметични резултати и възможните рецидиви.

СЛУЧАЙ

Касае се за момче на възраст 17 годишна възраст, което от раждането има формация, ангажираща долната устна. През пубертета същата нараства много бързо. Съобщава за затруднение при хранене и периоди на кървене. Постъпва в клиниката за оперативно лечение. Задоволително общо състояние. Бледо-розови кожа и видими лигавици. Налична ливидна формация в областта на долната устна, обхващаща цялата и дебелина. Явна деформация на същата с изразен функционален и козметичен дефект. При допир лесно кърви. /Снимка 1 - 2/



При постъпването извършена КАТ с контраст /Фиг.2/ – съдова формация на долната устна с хранене двустранно от лингвалните артерии и частично от недобре видим клон на артерия фациалис. Фромацията е съставена от артериални съдове с венозен ток.



Фиг.2 КАТ - съдова формация на долната устна с хранене двустранно от лингвалните артерии и частично от недобре видим клон на артерия фациалис.

След предоперативна подготовка момчето е оперирано под обща анестезия – извършена цялостна ексцизия и пластично възстановяване на дефекта. /Снимка 3 – 4/ Ексцизията е извършена в хоризонтална и вертикална посока за да се възстанови нормалният контур на устната. Възстановяване на мускулатурата се постигна с хоризонтални матрични шевове с Vicryl 3/0 след което дефекта се затвори първично. Ексцизията се изпрати за хистологично изследване. Момчето се изписа на 6 следоперативен ден.



Снимка 3 - 4

В литературата се описват следоперативни усложнения като кървене - при което се изисква реексплорация на устната с последващо лигиране на кървящите съдове: едема – дефинирано като дифузно подуване на долната устна. Хематом – събиране на кръв с подуване и болка, кожна некроза – загуба на част от кожата, дължащо се на нарушен кръвен ток, инфекция - зачервяване, гнойна секреция и висока температура – над 38.0 гр. Груб цикатрикс – при хипертрофия на същия, микростомия - при малък отвор в областта на устата. Много често се съобщава за неудовлетворителни козметични и функционални резултати. Функционалните резултати се считат като подобрение при храненето и говоренето, добре представена функция на м. орбикуларис орис чрез отваряне на устата, свирене с устни и затваряне на устните по време на дъвчене. При представения от нас пациент дефекта се затвори първично. Следоперативно се наблюдава значително подобрение при говоренето и храненето. Мускулната функция се възстанови напълно 4 седмици след операцията. Пациентът е доволен от външния си вид. Осем месеца след операцията няма данни за рецидив.

Устните са важен функционален и естетически орган в човешкото тяло. Динамичният орален сфинктер спомага яденето, говора, смученето и правенето на емоционални жестове, докато комисурите, бялата и червената линия и линията на Купидон създават естетичен вид на лицето. Устните са областта с най-честа локализация на съдови малформации. Тези малформации никога не регресират и се наблюдават през целия живот. /6, 7/ Големият процент от този род аномалии до 89% се установяват още с раждането, а останалите 11% се проявяват по късно в живота на пациентите. Средната възраст за тяхната поява е 18 години. По данни на литературата “low flow”- венозни и капилярни малформациите се срещат по често от “high flow” - артериалните /5, /

При представеният от нас пациент сме използвали диагностични техники като СТ ангиография с контраст, методици добре описани като изключително полезни при диагностиката и лечебният план на малформацията. /6,7/. В практиката са известни три методи на лечение на този род малформации - консервативни, хирургически и комбинация от двете. Изборът на диагностичен метод помага да се избере най-подходящият метод на лечение. Много проучвания подчертават извършването на склеротерапия предоперативно, както постъпихме ние. Други автори приемат необходимостта от предоперативна селективна емболизация като дефинитивна при лечението на артериовенозните малформации. /3,4/

Подкрепяме становището на редица автори, които подчертават, че консервативните процедури, като склеротерапия и емболизация не биха могли да корегират сериозните деформитети на устната, както е при нашия случай. Представеният от нас случай на тотална хирургическа ексцизия има добър непосредствен постоперативен ефект и много добър късен резултат. Наблюдавано е оскъдно кървене по време на операция и не налагащо се постоперативно кръвозаместване. Приложената тотална ексцизия и последваща пластика на долната устна дава основание да предложим това лечение като най-подходящо за тази локализация на венозната малформация на долната устна. Подобно на описаните в литературата /6,7/ пациенти и нашият съобщава за толерирана болка следоперативно. По време на склеротерапията не са наблюдавани епизоди на некрози или кървене, описани в литературата /3,4/. Според нашият скромни опит локалната склеротерапия не би могла да е достатъчно ефективна при големи по размер венозни малформации. Приложението на антицикатрициални медикаменти локално води до по добър следоперативен белег. Както вече бе отбелязано устните са много специална област от човешкото лице и всеки един процес разположен в тях изисква много специален подход и повишени изисквания към добър козметичен и функционален резултат. /4,5/. Представеният от нас случаи осем месеца след оперативното лечение демонстрира много добър козметичен резултат.

Хирургическото лечение, извършено според принципите на пластичната хирургия е най-добрият метод на лечение на големите деформиращи венозни малформации на долната устна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mulliken JB, Glowacki J. Haemangiomas and Vascular Malformations in Infants and Children & a Classification based on Endothelial Characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69:412-422
2. Maria C., Garson MD, Jeniffer T et al. Vascular Malformations *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 353 – 370
3. Ethun an dan Haemangiomas and Vascular malformations of the Maxillofacial Region – a Review *Br J OralMaxillofac Surg* 2006; 44: 263-272
4. Ryu JY, Lee JS, et al. Clinical approaches to vascular anomalies of the lip. *Arch Plast Surg* 2015; 42:709-715
5. Hontanilla B, Qiu SS, Marre D. Surgical management of large venous Malformations of the lower face. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013; 51:752-756
6. Jugpal S, Arneja MD, Arun K et al. Vascular malformations *Plastic Reconstr Surg* 2008 121 :195 e
7. Van Doome L, De Maeseneer M, Striker C et al Diagnosis and Treatment of Vascular Lesions of the Lip. *BrJ Oral MaxillofacSurg*2002 ; 40:497 - 583

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА БРОНХОСКОПИЯ ЗА СКРИНИНГ НА
ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА ТРАХЕО-БРОНХИАЛНОТО ДЪРВО В
ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ**

**Пенка Стефанова, Евгений Мошеков, Бисер Иванов,
Стефан Лазаров, Момчил Ненов**

**МУ – Пловдив , УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД,
Клиника по Детска хирургия**

**APPLICATION OF BRONCHOSCOPY FOR THE SCREENING OF
TRACHEOBRONCHIAL TREE DISEASES IN CHILDHOOD**

**Penka Stefanova, Evgenij Moshekov, Biser Ivanov, Stefan Lazarov,
Momchil Nenov**

Medical University – Plovdiv, Bulgaria

St. George University Hospital, Plovdiv, Pediatric Surgery Department

Abstract:Background: Diseases of the tracheobronchial tree are a widely spread type of disease that is complicated in children. An essential part of the healing-diagnostic algorithm is the application of fibrobronchoscopy. The use of flexible bronchoscopy in childhood is constantly expanding. It provides visualization of tracheobronchial tree as well as assessment of mucosal and lumen trachea and bronchi.

Aim: The aim of the study is to perform a more detailed and more precise bronchoscopic diagnosis, visualization and screening of tracheobronchial tree diseases.

Material and Methods: For a period of 10 months (January 2017 - October 2017) Diagnostic Bronchoscopy was performed at 15 children (14 boys and 1 girl) in the Clinic of Child Surgery for the purpose of: Screening and archiving of diseases of the tracheobronchial tree.

Results: Information is properly archived in "Zip" files. There are 8 files containing detailed photo material for tracheobronchial tree diseases in 15 children, including: atelectasis of right lungs due to pylori-6 children, echinococcosis-2, diaphragm-1 relaxation, and atelectasis at 3 on the left, -1 with echinococcosis and 2 with pyothorax.

Discussion: Despite the great achievements of child chest surgery, anesthesiology and resuscitation in recent years, the lethality of these diseases remains relatively high (22-30%), especially in early childhood. Flexible Bronchoscopy gives a realistic judgment of the type of tracheobronchial tree inflammation.

Conclusion: The prophylactics, early diagnosis, timely treatment, and the onset of these diseases is of paramount importance for the survival of these children. Knowledge and archiving are beneficial for students, graduate students and Ph.D. fellow

Key words: Bronchoscopy, backup, children

Въведение

Заболяванията на трахео - бронхиалното дърво са широко разпространен вид и протичат усложнено при децата. Съществена част от лечебно-диагностичния алгоритъм е приложението на фибробронхоскопията. (1,2) Употребата на флексибилната бронхоскопия в детската възраст непрекъснато се разширява. Тя дава възможност за визуализация на трахеобронхиалното дърво, както и преценка на състоянието на лигавицата и лумена на трахеята и бронхите. (3)

Вземането на материал за цитологично, хистологично и бактериологично изследване е от изключителна важност за диагностицирането на причинителите на гнойно-деструктивния процес. Може да се използват методи като бронхоалвеоларен лаваж и трансbronхиална белодробна биопсия.(4, 5)

Цел:

Целта на проучването е да се извърши по-детайлна и по-прецизна бронхоскопска диагностика, визуализация и скрининг на заболяванията на трахео-бронхиалното дърво.

Материал и Методи:

За период от 10 месеца (януари 2017- октомври 2017) в клиниката по Детска хирургия са проведени диагностични бронхоскопии при 15 деца (14 момчета и 1 момиче) с цел: скрининг и архивиране на заболявания на трахео-бронхиалното дърво. За тази цел използваме флексибилен бронхоскоп на фирма „Storz” със система с висока резолюция: „С-CAM” и „С-HUB

Резултати:

Информацията прилежно се архивира в “Zip“ файлове- **фиг.1**



Фиг.1

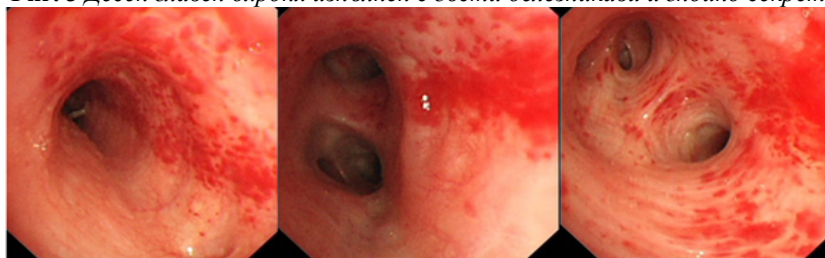
Налични са 8 файла, съдържащи подробен снимков материал за заболявания на трахео-бронхиалното дърво при 15 деца, включващи: ателектаза на десен бял дроб вследствие на пиоторакс- 6 деца, (фиг. 2), ехинокококоза - 2, (фиг. 3), релаксация на диафрагмата- 1, и ателектаза при 3, в ляво -1 с ехинокококоза (фиг.4), и 2 с пиоторакс.(фиг.5)



Фиг. 2 Десен главен бхронх изпълнен с гъсти секрети. Горно дялов бронх проходим, на ниво V4, V5, оточна лигавица. Гъсти секрети и V8, V9.



Фиг. 3 Десен главен бхронх изпълнен с гъсти белезникави и гнойно секрети



Фиг. 4 Ляв главен бхронх изпълнен с гъсти белезникави секрети, оточна и зачервена лигавица. Наличие на гнойни секрети в горнодялови и долнодялови бронхи. Възпалителен процес в ляв главен бронх и сегментни бронхи



Фиг. 5 Ляв главен бхронх изпълнен с гъсти гнойно-слузеисти секрети, хипермирана и оточна лигавица в V4 и V5. Възпалителен процес с задържани гнойни секрети в долен главен бронх.

Обсъждане:

Незаменима част от лечебно диагностичния алгоритъм е приложението на фибробронхоскопията.(6,7). Употребата на флексибилната бронхоскопия в детската възраст непрекъснато се разширява. Приложена за първи път през 1920 год. с цел бронхоалвеоларен дренаж, когато се извършва терапевтично отстраняване на секрет през ригиден бронхоскоп при пациент с бронхиектазна болест. През 1967 год. Шигето Икеда за първи път представя флексабилния бронхоскоп, (8), а при деца е използван за първи път през 1980 год. (9,10)

Възможността за визуализация на трахеобронхиалното дърво и точна преценка на състоянието на лигавицата и лумена, трахеята и бронхите е от особено значение за диагнозата. Флексабилната бронхоскопия дава реална преценка за типа възпаление на трахео-bronхиалното дърво. Аспирацията заедно с трахео-bronхиален лаваж е процедура с висок диагностичен и терапевтичен ефект. Изолирането на конкретен микробен причинител и приложението на съответният антибиотик е от изключителна важност за добрия ефект от лечението. Повечето от флексибилните бронхоскопи, както и наличният в клиниката, разполагат единствено с окуляр, при който не е възможно осъществяването на бинокулярно зрение. Наличието на допълнителна апаратура, при която образа се проектира на екран с висока резолюция улеснява значително процедурата и прецизната визуализация. При използването на висока резолюция, процесите в трахео- bronхиалния сегмент стават видимо по-добри, което от своя страна е голямо диагностично предимство. Възможността за извършване на манипулации е по-прецизно и практически по лесно, ако се използва екран, отколкото ако е само с монокуляр. Проектирането на образа по време на манипулацията, възможната визуализация, както и неговото архивиране създава възможност за провеждане на обучение на студенти, специализанти и докторанти.

Изводи:

Профилактиката, ранната диагностика, своевременното лечение и стадирането на тези заболявания е от изключителна важност за преживяемостта на тези деца. Познаването и архивирането им са от полза за обучаващите се студенти, специализанти и докторанти .

По проект: „Бронхоскопска визуализация, скрининг и архивиране на заболяванията на трахео-bronхиалното дърво в детската възраст” № 06 / 2016

Книгопис

1. Олларович А. Диагностика и комплексное лечение гнойно- воспалительных заболеваний легих и плевры у детей. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва 2006.
2. Шивачев Х. Сравнително клинично проучване на резултатите от приложението на видео-асистираната торакоскопска хирургия и класическите методи при лечението на усложнената пневмония при деца. Дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „Доктор” София 2011.
3. Минишкин Ю. Комбинированное хирургическое лечение гнойно- деструктивных заболеваний легих и плевры. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Рязань 2003.
4. Нетяга М. Прогнозирование, ранняя диагностика и лечение хирургических осложнений острых неспецифических гнойно- деструктивных заболеваний легих. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва 2006.
5. Freij BJ, Kusmiesz H, Nelson JD, et al. Parapneumonic effusions and empyema in hospitalised children: a retrospective review of 227 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1984;3:578–91.
6. Ravitch MM, Fein R. The changing picture of pneumonia and empyema in infants and children. *JAMA* 1961;175:1039–44.
7. Forbes GB. Diagnosis and management of severe infections in infants and children: a review of experiences since the introduction of sulphonamide therapy. *J Pediatr* 1946;29:45–67
8. Huub J.J.M. Rermen, Otto C Boerman, Wim J.G. Oyen, and Frans H.M. Corstens Kinetics of ^{99m}Tc-Labeled Interleukin-8 in Experimental Inflammation and Infection *J. Nucl. Med.* 2003;44: 1502 -1509
9. I M Balfour-Lynn, E Abrahamson, G Cohen, J Hartley, S King, D Parikh, D Spencer, A H Thomson, D Urquhart. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005;60:1-21
10. Opal SM, Cohen J: Are there fundamental differences of clinical relevance between Gram positive and Gram negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 1999;27:1608-1616

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**МЕДИКАМЕНТОЗНО И АВТОИМУННО ОБУСЛОВЕНА
КСЕРОСТОМИЯ. ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ**
Николай Марин*, Соня Кукушева*, Нелия Димитрова*, Георги
Томов**, Мария Панчовска-Мочева ***

Медицински Университет Пловдив

* Студентски кръжок „Орални симптоми при системни заболявания“.

Факултет по дентална медицина

**Факултет по дентална медицина, отдел по Орална патология,
катедра Пародонтология и ЗОЛ

***Медицински факултет, Катедра по пропедевтика на вътрешните
болести

**XEROSTOMIA INDUCED BY DRUGS AND AUTOIMMUNE
DISORDER. A CLINICAL CASE**

Nikolai Marin*, Sonia Kukusheva*, Nelia Dimitrova*, Georgi Tomov,
Maria Panchovska-Mocheva *****

Medical University of Plovdiv

*Students' study group "Oral manifestations of systematic diseases".

Faculty of dental medicine

*Faculty of dental medicine, Oral pathology division,
Department of Periodontology

*Faculty of medicine, Department of Propedeutics of Internal Medicine

Abstract

Xerostomia itself is an unsatisfactory diagnostic criterion for the salivary component of Sjögren's syndrome. A number of commonly prescribed drugs with a variety of pharmacological activities have been found to produce xerostomia as a side effect. The clinician needs to identify the possible cause(s) and to provide the patient with appropriate treatment. In the presented clinical case the patient is suspicious for Sjögren's syndrome but also for drug-induced xerostomia. The presence of focal sialadenitis in labial salivary gland biopsy specimen was compared with measurements of parotid flow rate, and the presence or absence of symptomatic xerostomia, major salivary gland enlargement, keratoconjunctivitis sicca and other connective tissue diseases. Following the ACR/EULAR criteria the patient was diagnosed with primary Sjögren's syndrome deteriorated by administration of xerostomia-inducing drugs.

Key words: Key words: xerostomia, Sjögren's syndrome, drug-induced

ВЪВЕДЕНИЕ

Първичният синдром на Sjögren е системно автоимунно заболяване с неизвестна етиология, което се характеризира с хроничен автоимунен възпалителен процес в екзокринните жлези и развитие на паренхиматозен сиаладенит с ксеростомия и сух кератоконюнктивит. Вторичният синдром на Sjögren се развива се при 5 – 25% от болните със СЗСТ, по-често при ревматоиден артрит. Нерядко в практиката обаче се регистрира медикаментозна ксеростомия. Известни са повече от 500 лекарства, които могат да причинят сухота в устата. Към тях се отнасят: β -блокери, диуретици, антихипертензивни средства, централно действащи медикаменти - седативни и антидепресанти. Медикаментозната ксеростомия налага диференциална диагноза спрямо автоимунната при синдрома на Sjögren.

ЦЕЛ

Цел на настоящата статия е да представи клиничен случай на пациент с медикаментозна и автоимунно обусловена ксеростомия, при който окончателната диагноза е поставена чрез комбиниране на клинични и параклинични методи за обективизиране на намалената слюнчена и слъзна секреция, както и морфологичните промени в слюнчените жлези.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Касае се за пациентка на 73 години, която от 3 години страда от сухота в устата, а от 2 години има слабо изразена сухота в очите. Оплакванията се засилват до нетърпимост през последните 6 месеца, когато след стресов епизод пациентката е започнала лечение, назначено от психиатър, с три медикамента: хедонин (3x25mg), ремирта (30mg) и сеталофт (50mg). Насочена е към дентален лекар поради мъчителната сухота в устата и гърлото.

С оглед анамнезата за сух синдром от 3 години и засилена изява в последните 6 месеца, бяха осъществени клинични и параклинични изследвания за потвърждаване на работната диагноза синдром на Sjögren, съобразно критериите на ACR/EULAR от 2010г.

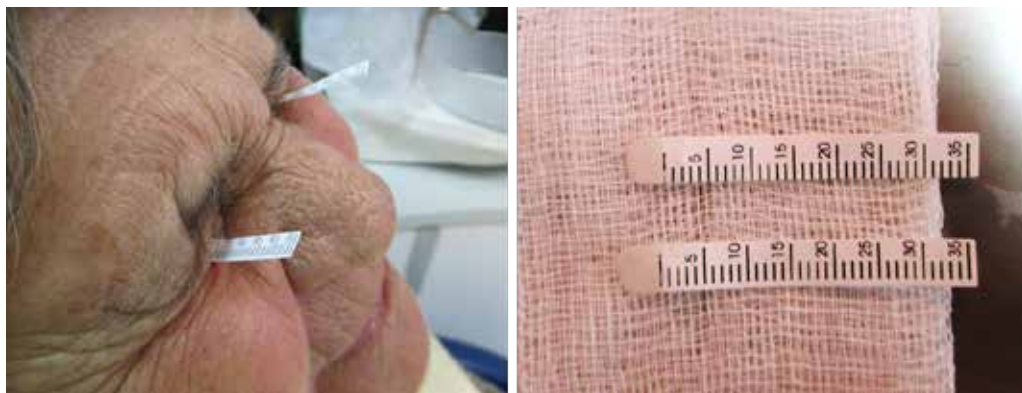
РЕЗУЛТАТИ

Пациентката покрива следните критерии:

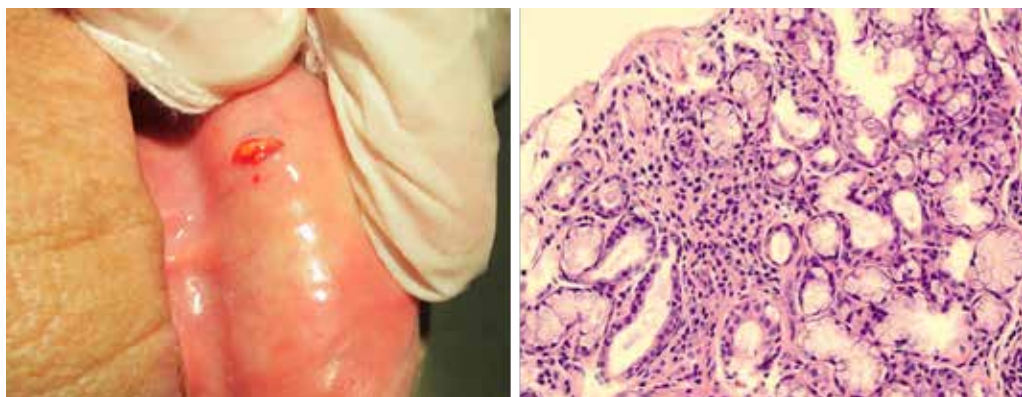
- Сухота в очите и чувство за пясъчинки от 2 години
- Сухота в устата със затруднен прием на храна над 3 месеца
- Нестимулирана слюнчена секреция под 0,1 мл. за 1 мин. (Фиг.1)
- Положителна проба на Ширмер под 5мм за 5 мин /и за двете очи/ (Фиг.2)
- Положителна имунология – установени са автоантитела към Ro/SS-A , La/SS-B и ANA в титър 1:80
- Беше осъществена биопсия на малка слюнчена жлеза от долна устна с Ег:YAG лазер. Хистологичният резултат сочи наличие на острови с лимфоцитна инфилтрация (> 50 мононуклеарни клетки/ 4 mm² тъкан съгласно критериите на Daniels TE и съавт.) и зони на атрофия. (Фиг.3)



Фиг. 1. Клинични белези на ксеростомия, която бе потвърдена от измереното количество на нестимулирана слюнка ($< 0,1$ мл. за 1 мин.)



Фиг. 2. Положителна проба на Ширмер (< 5 мм.)



Фиг. 3. Биопсия на малка слюнчена жлеза от долна устна. Хистологичената картина показва наличие на острови с лимфоцитна инфилтрация (> 50 мононуклеарни клетки/ 4 mm^2) и зони на атрофия.

Параклиничните изследвания доказаха наличие на аутоимунен процес при пациентката – първичен синдром на Sjögren. Важно е да се отбележи, че пациентката няма симптоми и не

изпълва диагностичните критерии за друго ревматично заболяване, което отхвърля възможността за вторичен синдром на Sjögren. Относно изключващите критерии - хепатит С , саркоидоза , кръвно заболяване , състояние след органна трансплантация – пациентката няма положителни такива.

ОБСЪЖДАНЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съпътстваща и утежняваща причина за „сухия,, синдром при представената пациентка, а именно прием на три медикамента, които по централен механизъм повлияват секрецията на екзокринните жлези и причиняват сухота, затрудниха поставянето на диагнозата. В хода на диагностичния процес следва приемът на лекарства с антихолинергично действие да се преустанови за срок от поне три месеца. Въпреки това още над 400 медикамента могат да предизвикат сухота в устата и по-рядко, в очите, което трябва да се има предвид от лекуващия лекар или стоматолог.

Диагностичният алгоритъм доказва наличие на автоимунен процес при пациентката – първичен синдром на Sjögren. Новите критерии, разработени от Американския колеж по ревматология /ACR/ и Европейската лига за борба с ревматизма /EULAR/ са насочени към първичните форми на синдрома, от който страда и представената болна. Диагнозата се поставя посредством критерии, в които са включени методи за обективизиране на намалената слюнчена (1) и слъзна секреция (2), както и морфологичните промени в жлезите (3).

КНИГОПИС

1. Navazesh M, Kumar SK, University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. J Am Dent Assoc. 2008;139(Suppl):35S-40S.
2. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. Am J Ophthalmol. 2010;149:405-415.
3. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. Arthritis Rheum. 2011;63:2021-2030.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ-КЪСНИ УСЛОЖНЕНИЯ
Димитър Делков, Стефан Здравчев, Петър Антонов, Иван Дечев
Медицински Университет Пловдив
Катедра по Урология и Обща Медицина
УМБАЛ“Св. Георги“гр. Пловдив
Клиника по Урология

RADICAL PROSTATECTOMY-LATE COMPLICATIONS
Dimitar Delkov, Stefan Zdravchev, Petar Antonov, Ivan Dechev
Medical University Plovdiv
Department of Urology and General Medicine
University Hospital”Sv. Georgi”Plovdiv
Clinic of Urology

Abstract :Introduction Prostate gland cancer is one of the most common cancers and it takes the second place in Europe and USA as a reason for death , caused by oncological disease. It is most common in men over 50 years old. The operative treatment of prostate gland cancer can be radical and palliative. Radical Prostatectomy is a operation in which we take off the whole prostate gland, seminal vesicals and limph nodes. The complications of the operation can be divided in early and late ones. The late complications are stenosis of the urinary bladder neck, urethral strictures , urinary incontinence and erectile disfunction.

Aim The purpose of this study is to make a retrospective assessment of late complications after a Classical Radical Prostatectomy for a 5-years period

Material and Methods A retrospective analysis of the late complications in 535 patients with non-advanced Prostate gland cancer , who were diagnosed and treated by Classical Radical Prostatectomy in The University Hospital”Sv. Georgi”Plovdiv, Urology Clinic for the period 2011-2015. The available information is analyzed by the local stage of the cancer and the proportion between the most common late complications .

Results In the study group of 535 patients, the mean age was 71, 6+-2, 3 years . The most common late complications are urinary bladder neck stenosis, urinary incontinence and urethral strictures.

Conclusion The main method for surgical treatment of non-advanced prostate gland cancer is still Classical Radical Prostatectomy. Although the emprovements of surgical techniques , instruments and technologies the frequency ot late complication is i still high.

Key words:Prostate gland cancer, Classical radical prostatectomy, Late complications

Въведение Простатният карцином е един от най-често диагностицираните карциноми и е втори по честота в Европа(ЕС)И САЩ за раковообусловена смъртност при мъжете. Развива се предимно у мъже над 50 годишна възраст. През 2004г, честотата му в Европа възлиза на 237 800 случаи , при което той вече изпреварва рака на белия дроб и колоректалния

карцином. Всяка година в Европа се регистрират около 190 000 нови случаи и повече от 50 000 смъртни случаи. (Boyle P, 2004;Duncan ME2010)

Нашата страна също не прави изключение от световните тенденции. По данни на Националния център по здравна информация , броят на регистрираните пациенти с простатен карцином през 2009 г е 275. 5/100 000, а този на новооткритите с това заболяване -44. 1/100 000 , което означава , че през 2009г в страната ни са били регистрирани 20 897 болни с простатен карцином , като само през тази година са били открити и регистрирани 3 345 нови случаи. (Hinev A 1997;)

Честотата на Простатния Карцином е в тясна зависимост с възрастта. ПК засяга по-често мъже в напреднала възраст, поради което той се явява много по-голям проблем за високо развитите и индустриализирани страни , в които застаряващото население представлява и по-голям процент . В по-слабо развитите страни делът му е едва около 4 % , в индустриализираните страни той вече представлява около 15 % от злокачествените заболявания у мъжа(ParkinDM2001)

Симптоми в началото на заболяването почти няма. Поради тази причина ранното откриване и адекватното лечение значително подобрява прогнозата и преживяемостта на пациентите. Оперативното лечение на рака на простатата може да бъде радикално (тотално премахване на простатата и процеса) или палиативно (ограничаване на процеса , но без да го премахва)Радикалната простатектомия представлява операция , при която се премахва цялата простата, семенните мехурчета , като се отстраняват и съответните лимфни възли(лимфна дисекция). Тя може да бъде извършена класически, лапароскопски или роботасистирано . Златен стандарт все още остава Класическата радикална простатектомия чрез отворен достъп.

Ранните усложнения се проявяват в периода от деня на операцията до края на първия месец след радикална простатектомия. Към тях се причисляват чревни наранявания, кръвозагуба, увреждане на ректума, лезия на уретера, лезия на пикочния мехур, тромбоемболични усложнения. Късните усложнения настъпват в периода след първия месецслед оперативната интервенция и включват склероза на мехурната шийка, стриктура на уретрата, инконтиненция на урината и ерекtilна дисфункция. Въпреки, че всяко едно от тези усложнения не е животозастрашаващо всяко едно от тях може да наложи допълнителни оперативни интервенции.

Цел. Целта на настоящето проучване е да се направи ретроспективна оценка на късните усложнения след класическа радикална простатектомия при локално ограничен карцином на простатната жлеза

Материали и Методи. Извършен е ретроспективен анализ на късните усложнения при 535 пациенти с локално ограничен простатен карцином , които са диагностицирани и лекувани с класическа радикална простатектомия в Клиника по Урология на УМБАЛ“Св. Георги“Пловдив за периода 2011-2015г. (табл. 1.)

Табл. 1. Брой оперирани пациенти от простатен карцином

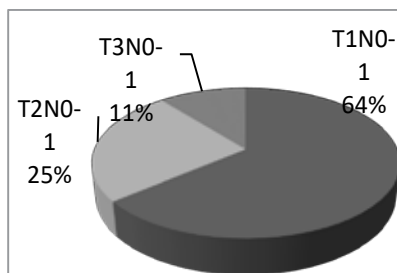
ГОДИНА	2011г	2012 г	2013 г	2014 г	2015 г
БРОЙ ОПЕРАЦИИ	89	123	131	101	91

Радикална простатектомия е извършена при пациенти с простатен карцином в стадий T1-3N0-1 M0. Наличната информация е анализирана по локалния стадий на карцинома и съотношението между най-честите късни усложнения.

Резултати. Склерозата на мехурната шийка заема най-висок процент сред късните следоперативни усложнения при радикалната простатектомия- 16% от всички оперирани и реално проследени пациенти (фиг1.)

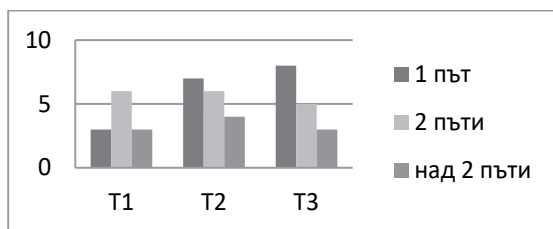


Фиг. 1. Дялово разпределение на пациентите със склероза на мехурната шийка



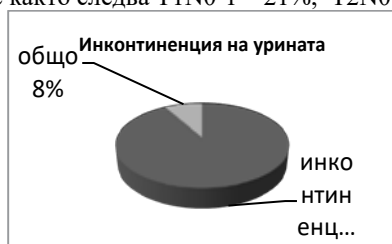
Фиг. 2 Разпределение на пациентите според TNM стадия

Анализът на групата пациенти според туморния стадий показва най-голям относителен дял на пациентите в туморен стадий- T1N0-1- 64%, следвани от пациентите в стадий- T2N0-1 – 25 % и пациентите със туморен стадий- T3N0-1 – 11% (фиг. 2). Всички пациенти със склерози на анастомозата са лекувани чрез трансуретрална резекция. Рецидивността на стенозите показва сигнификантна разлика и е зависима от туморния стадий (фиг. 3)

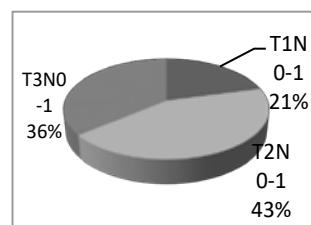


Фиг. 3. Рецидивност на склерозата на мехурната шийка в зависимост от туморния стадий

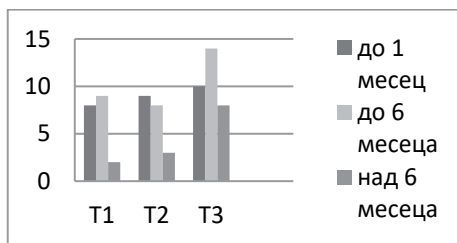
Второто по честота от наблюдаваните късни усложнения е инконтиненцията на урината –8 % . (фиг. 4). Разпределението на пациентите с инконтиненция на урината според стадия на заболяването е както следва T1N0-1 – 21%, T2N0-1- 43% и T3N0-1 – 36%(фиг. 5)



Фиг. 4 Пациенти със с инконтиненция



фиг. 5. Разпределение според туморния стадий



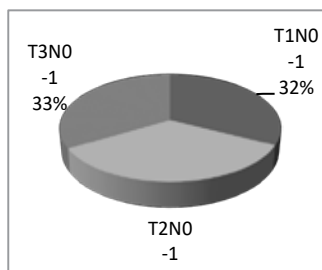
Фиг. 6. Дялово разпределение на пациентите със инконтиненция на урината.

Според продължителността на инконтиненцията пациентите са стратифицирани в три постоперативни периода с изява на инконтиненция: до 1 месец, до 6 месец и над 6 месеца. Най-голямо дялово разпределение на продължителна инконтиненция над 6 месеца е установена при пациентите в туморен стадий- T3N0-1 ($p < 0.001$) (фиг. 5).

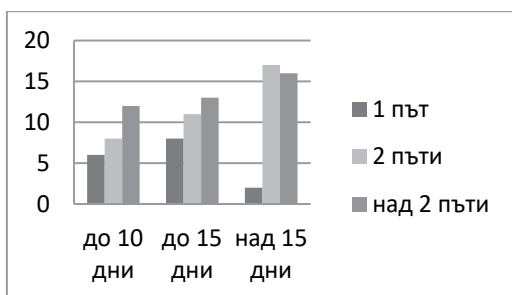
Третото по честота постоперативно късно усложнение е стриктурата на уретрата – 6 % от всички пациенти (фиг. 7). Разпределението на пациентите със стриктура на уретрата е сигнификантно при тези в стадий T2N0-1, което би могло да се свърже единствено с преобладаващият процент оперирани пациенти в този туморен стадий (фиг. 8). Детайлният анализ на постоперативните стриктури по отношение на рецидивност и според престоя на интраоперативнопоставеният катетър отчита сигнификантна разлика при тези при които катетърът е престоял над 15 дни ($p < 0.001$) (фиг. 9).



Фиг. 7. Пациенти със стриктура



Фиг. 8. Разпределение според туморния стадий



Фиг. 9. Разпределение на пациентите със стриктура по рецидивност и време на престой на катетъра

Дискусия

Рисковите фактори за формирането на склерозата на мехурната шийка са свързани най-вече с използваната оперативна техника (Catalona WJ1999;Surya BV 1990). Предшестваща трансуретрална резекция на простатата, ексцесивна интраоперативна кръвозагубаи

екстравазация на урината на мястото на анастомозата се считат за рискови (Surya BV 1990). Най-важните условия, които възпрепятстват това усложнение са: евертиране на мехурната лигавица и създаване на анастомоза без напрежение между нея и мукозата на уретрата. Лечението включва трансуретрална резекция или инцизия (Hinev A 2013).

Инконтиненцията на урината е второто по честота късно следоперативно усложнение след радикална простатектомия. Тя може да бъде лека (да се проявява само при сериозно усилие), умерена (проявява се при минимални усилия, напр. ходене) и тежка (инконтиненция в покой, при това в легнало положение). Точната етиология на следоперативната инконтиненция не е изяснена и до днес, но все пак се знае, че три са основните фактори, отговорни за нея: дисфункция на мехурната шийка, увредата на нервите и увредата на сфинктерния механизъм (Foote J 1999; Khan Z 1991). В ранния следоперативен период се използва консервативно лечение, включващо упражнения за укрепване на тазовото дъно, biofeedback, електростимулация и фармакологични средства. При неуспех от консервативното лечение могат да се приложат различни видове по-инвазивно хирургично такова, но не по-рано от 6 до 12 месеца след радикална простатектомия и то само в случаите на инконтиненция от по-висока степен (Hinev A 2013). Стриктурата на уретрата се наблюдава по-често при пациенти, подложени на адювантна лъчетерапия. Методи за лечението ѝ са механичната дилатация (бужиране) и вътрешна оптична уретротомия, които често водят до рецидиви (Hinev A 2013).

Заклучение. Основният оперативен метод за лечение на локално ограничен простатен карцином си остава класическата радикална простатектомия. Въпреки подобряването на хирургичната техника, инструментариума и на технологията на радикалната простатектомия, честотата на късните усложнения остава сравнително висока.

Библиография:

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* **2005**;6:481-488
2. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE et al. Potency, continence and complication rates in 1879 consecutive radical retropubic prostatectomies *J Urol* **1999** 162:433-438
3. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for benign prostatic hyperplasia and prostate cancer in English populations 1979-2006 *BJU Int* **2010**;107:40-45
3. Foote J, Yun S, Leach GE. Post-prostatectomy incontinence. Pathophysiology, evaluation, and management. *Urol Clin North Am* **1991**;18:229-241
4. Hinev A, Ganev T, Radical prostatectomy in cases of locally advanced prostatic carcinoma. *Scripta Scient MED* **1997**;29 :57-61
5. Hinev A. Surgical treatment of prostate gland cancer In :Treatment . (2013) Fiber 306-336
6. Khan Z, Mieza M, Starer P et al. Post -prostatectomy incontinence. An urodynamic and fluoroscopic point of view. *Urology* **1991** ;38:483-488
7. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: The global picture. *Eur J Cancer* **2001**;37 S4-66
8. Surya BV, Provet J, Johanson KE, et al. Anastomotic strictures following radical prostatectomy: risk factors and management . *J Urol* **1990**;143:755-758

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ЛЕЧЕНИЕ НА БЪБРЕЧНИТЕ ТРАВМИ – АНАЛИЗ НА ПРИНЦИПИТЕ И ТЕНДЕНЦИИТЕ ЗА 15-ГОДИШЕН ПЕРИОД

Петър Антонов, Атанас Иванов, Иван Дечев

Медицински университет – Пловдив, Катедра по урология и обща медицина

УМБАЛ „Св.Георги“ гр. Пловдив, Клиника по урология

TREATMENT OF RENAL TRAUMA - ANALYSIS OF THE PRINCIPLES AND MANAGEMENT FOR A 15-YEAR PERIOD

Petar Antonov, Atanas Ivanov, Ivan Dechev

Medical University – Plovdiv,

Department of Urology and General Medicine

University Hospital “Sv. Georgi” Plovdiv, Clinic of Urology

Abstract:Introduction. Trauma is one of the leading causes of death and disability worldwide. Kidney damage occurs in 8% -10% of blunt or penetrating abdominal trauma and 1% -5% of all injuries. In 1989, the American Association of Surgery for Trauma (AAC) created a scale for traumatic kidney damage, based primarily on the changes found in surgical treatment.

Classification of renal impairment is on a five-step scale in increasing severity. Since then, AAST has been widely used for clinical and scientific research.

Aim. The purpose of this study is to make a retrospective assessment of behavior and a diagnostic and treatment approach for a 15-year period.

Material and methods. A retrospective analysis of 156 patients with renal traumas, which were diagnosed and treated in the University Hospital "St. Georgi "Plovdiv, Urology clinic for the period 2000 - 2015. The available information is analyzed by demographic indicators - sex and age; mechanism of trauma; the severity of the trauma; clinical assessment of the condition of the patients; treatment and treatment of organsaving treatment methods. Patients are divided into two groups: until 2010 and after 2010.

Results. In the study group of 156 patients, the mean age was 44.6 ± 22.6 years.

The clinical manifestation of the trauma is presented as a triad encountered in different ratios of the individual symptoms - lumbar / abdominal pain -66.5%, haematuria-72%, skin bruising - 19%.

Conclusion. After 2010, the trend for conservative treatment is increasingly evident in the treatment of renal trauma in our clinic, which is in line with the latest recommendations of the European Urological Association. Patients treated thereafter, although older and with more severe injuries, were less frequently treated through surgery and nephrectomy in particular. The results with regard to retention of the kidney and the duration of hospitalization are better for these patients, indicating a favorable tendency to avoid unnecessary surgical interventions in properly refined patients.

Key words: renal trauma; emergency urology

пътно-транспортни произшествия, последвани от падания, спорни травми и инциденти с пешеходци. В значителен процент от травматичните увреждания са леки и животозастрашаващи. Проникващите травми са в различна честота, достигаща в някои райони до 20 % и се причиняват от огнестрелни оръжия или тежки и съчетани травми (Middleton,2010).

Промените и еволюцията в поведението при бъбречните травми са базирани в напредъка на образните изследвания и минимално-инвазивните техники на изследване. Понастоящем, компютърната томография (КТ) заема водеща роля в образната диагностика на бъбречните травми и е утвърден метод на избор. Подобренията в образната диагностика и използването на валидирана система за класифициране на бъбречните увреждания спомогнаха да се предскажат по-точно и достоверно предиктори за смъртност и индикациите за нефректомия. Лечението на бъбречните травми е все още противоречиво, но през последното десетилетие се наблюдава консенсусна тенденция за по-честото консервативно спрямо хирургично лечение. Ползите от тази промяна стават все по-очевидни при намаляване относителния дял на извършваните нефректомии, усложненията и престоя в болницата. Въпреки това, все още активното хирургично лечение в някои случаи си остава предпочитан метод на лечение.

През 1989 г. Американската асоциация по хирургия на травмата (*American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Severity Scale - AAST*) създава скала за травматичните увреждания на бъбреците базирана предимно на измененията установени при хирургичното лечение (Табл.1). Класифицирането на бъбречните увреждания е в пет степенна скала по нарастваща тежест. От тогава системата AAST е широко използвана за клинични и научни изследвания. Въпреки че предложената класификация се основава на констатации по време на оперативното лечение, тя има силна корелация с констатациите от КТ (Moore, 1989).

Таблица 1. Класификация на бъбречните травми според AAST

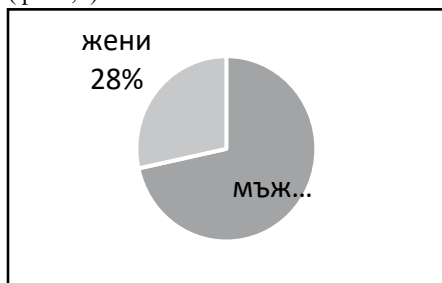
Степен	Тип увреждане	Описание
I	Контузия	Микроскопска или макроскопска хематурия, нормални урологични изследвания
	Хематом	Субкапсуларен ненарастващ хематом, без лацерация на бъбречния паренхим
II	Хематом	Неувеличаващ се периренален хематом, ограничен в ретроперитонеума.
III	Лацерации	Паренхимна лацерация с дълбочина <1 см, без екстравазация на урина
	Лацерация	Кортикална лацерация с дълбочина > 1 см, без екстравазат на урина
IV	Лацерация	Паренхимна лацерация обхващаща кортекс, медула и колекторна система
	Съдова травма	Увреждане на бъбречната вена или артерия с оформяне на хематом, частична съдова лацерация, съдова тромбоза
V	Лацерация	Пълно разкъсване на бъбрека
	Съдова травма	Авулзия на бъбречния съдов педикул с пълна деваскуларизация на бъбрека.

ЦЕЛ. Целта на настоящето проучване е да се направи ретроспективна оценка на поведението и диагностично-лечебният подход за 15-годишен период.

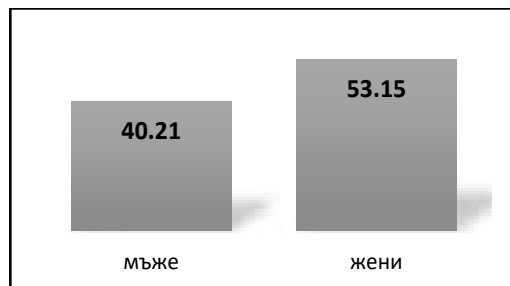
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ. Извършен е ретроспективен анализ на 156 пациенти с бъбречни травми, които са диагностицирани и лекувани в УМБАЛ „Св. Георги“ гр. Пловдив, клиника по урология за периода 2000 г.-2015 г. Наличната информация е анализирана по демографски показатели – пол и възраст; механизъм на травмата; тежест на травмата; клинична оценка на състоянието на пациентите; проведено лечение и отношение на

органосъхраняващите методи на лечение. Пациентите са разделени на две групи: до 2010 година и след 2010 година.

РЕЗУЛТАТИ. В изследваната група от 156 пациенти средната възраст е $44,6 \pm 22,6$ г. (обхват: 17-86), като отношението на мъжете:жените е съответно 28%:72%, със средна възраст при мъжете $40,21 \pm 19,1$ г. (обхват 17-86), а при жените $53,15 \pm 26,1$ г. (обхват 24-73) (фиг1,2).



Фиг. 1. Съотношение мъже:жени.



Фиг.2. Средна възраст при мъже и жени.

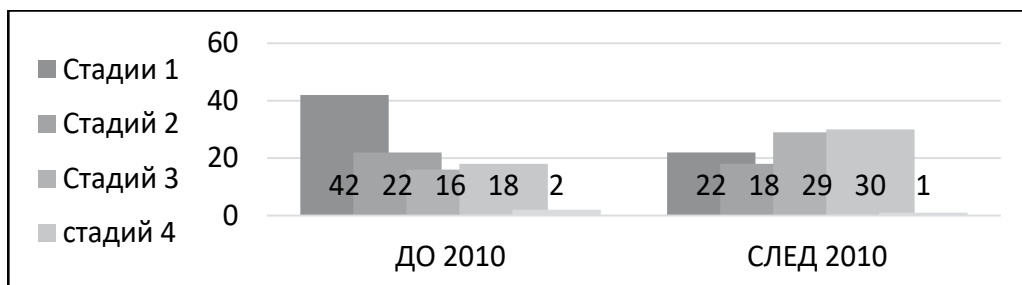
Клиничната манифестация на травмата се представя като триада среща се в различни съотношения на отделните симптоми – лумбална/коремна болка -66.5%, хематурия-72%, кожни кръвонасядания – 19%.

Анализът на средната възраст в двете групи показва статистически значима разлика в двете групи – 37,56 г в групата до 2010 г и 54,02 г в групата след 2010 г ($p < 0.001$). Изследвани са стандартни лабораторни показатели – пълна кръвна картина, кръвна захар, урея, креатинин, йонограма и урина. Динамиката на промените в двете групи по отношение на очакваните лабораторни показатели – хемоглобин (като маркер за кръвене) и креатинин (като лабораторен показател за оценка на бъбречната функция) не показват статистически значима разлика по отношение на постравматичните промени в динамика (Табл. 2).

Табл. 2. Анализ на възрастта и лабораторни показатели.

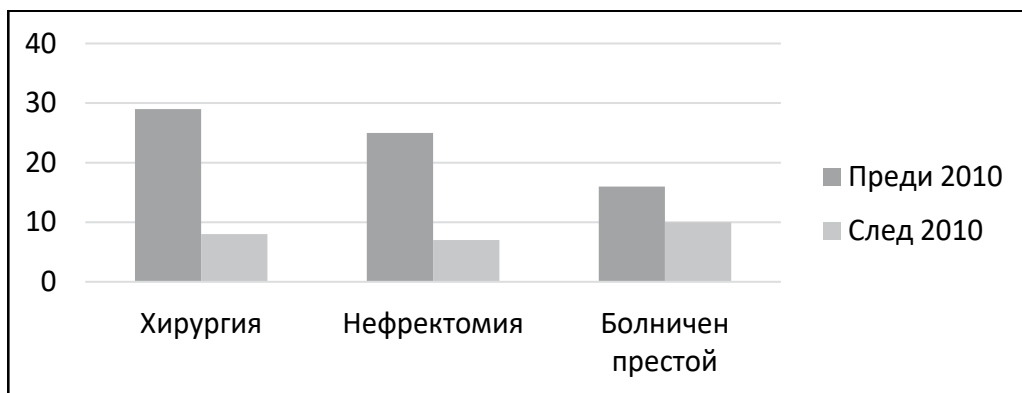
	Преди 2010	След 2010	P
възраст	37.36	54.02	< 0.001
Хемоглобин	119	117	0.703
креатинин	122	126	0.789

Анализът на разпределението на пациентите според валидираната и утвърдена AAST скала в двете групи пациенти показва превалиране на степен I (42 случая) и II (22 случая) в групата пациенти до 2010 г, срещу по-високо дялово разпределение на степен III (29 случая), IV (30 случая) и V (1 случай) в групата на пациентите лекувани и диагностицирани след 2010 г. Вероятни причини за това по-добро прецизиране на реалната степен на увреждането чрез подобрени възможности на образната диагностика от една страна, както и реалното увеличаване на по-тежките травми от друга страна (фиг. 3).



Фиг.3. Графично представяне на степента на уврежданията по AAST.

Хирургичното лечение е терапевтично поведение на избор при пациентите със животозастрашаващо кървене, които са най-често от степен IV и V. Преоценката на поведението в съответствие с новите насоки за лечение на бъбречните травми е довело до значителна редукция на оперативното лечение през последните години, както и до намаляване на извършваните нефректомии по време на хирургичното лечение. В резултат на това освен намаляване на излишните оперативни интервенции, като допълнителен положителен факт е снижаване на времето на хоспитализация на пациентите (фиг. 4)



Фиг. 4. Графично представяне на обема на извършеното лечение и болничният престой.

ДИСКУСИЯ. Травмите на бъбреците са едни от най-честите наранявания, наблюдавани в урологичната практика (Baverstock, 2001). Основен диагностичен метод на тези травматични увреди е КТ. Използването на контрастно вежество позволява подобряване на оценката на измененията, както и функцията на интактните, но с травма при нативното изследване бъбреци. Освен това може да се определи и наличието или липса на увреждания в другите органи и системи. Повечето случаи и в ретроспективно изследваната от нас група пациенти са били лекувани консервативно с добри резултати. Лечението включва покой на легло, мониторинг на виталните показатели (кръвно налягане и сърдечен ритъм) и лабораторни параметри (пълна кръвна картина и креатинин), както и повторна оценка на травмата в единични случаи с наличие на дисоциация между клинично-лабораторната констелация и резултатите от образните изследвания. Клиничното състояние на пациента следва да бъде от водещо и решаващо значение. Хирургична интервенция трябва ад се извърши при хемодинамично нестабилни пациенти със симптоми на хиповолемичен шок. Нашите данни показват че, хемодинамично стабилните пациенти не винаги се нуждаят от оперативно

лечение. Matthews et al.(1997),съобщава за консервативно лечение на 87% от пациентите в неговата серия, с бъбречната травма и екстравазация на урината. Haas et al.(1998), описват висока степен на ефективност при тези травми когато се постави уретерален стент. Повечето автори, към което се присъединяваме и ние потвърждават че пациентите лекувани консервативно, имат по кратък болничен престой, а проследяването на тези пациенти не показва значими отклонения във функциониращият им паренхим. Основната цел на мениджмънта в лечението при пациентите с бъбречни увреждания е да се намали заболеваемостта и да се запази бъбречната функция. Следователно, към бъбречна експлорация следва да се подхожда строго селективно. Все пак целта на хирургичното лечение когато се прилага трябва да бъде водено от принципа за запазване на бъбрека като орган(Santucci, 2001). Решението за извършване на оперативна експлорация или консервативно лечение при травми на бъбрека се определя от три основни фактора: наличие на асоциирани травми и поведението за тяхното лечение, персистиране на хемодинамична нестабилност след реанимационно лечение и степен и механизъм на бъбречната травма (Saltirov, 2015)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. След 2010 г. тенденцията за консервативно лечение е все по-очевидна в лечението на бъбречна травма в нашата клиника, което е в унисон с последните световни принципи. Пациентите лекувани след това, макар и по-възрастни и с по-тежки наранявания, са били по-рядко лекувани чрез хирургия и нефректомия в частност. Резултатите по отношение на съхраняване на бъбрека и продължителността на хоспитализацията са подобри при тези пациенти, което показва благоприятна тенденция за избягване на ненужните оперативни интервенции при правилно прецизирани болни.

БИБЛИОГРАФИЯ: noninvasive biomarkers for liver

1. Baverstock, R., et al. Severe blunt renal trauma: a 7-year retrospective review from a provincial trauma centre. *Can J Urol*, **2001**. 8: 1372.
2. Haas CA, Reigle MD, Selzman AA, Elder JS, Spirnak JP. Use of ureteral stents in the management of major renal trauma with urinary extravasation: is there a role? *J Endourol*. **1998**;12(6):545–549
3. Matthews LA, Smith EM, Spirnak JP. Nonoperative treatment of major blunt renal lacerations with urinary extravasation. *J Urol*. **1997**;157(6):2056–2058.
4. Middleton, P., The trauma epidemic. In: Major Trauma Smith, J., Greaves, I., Porter, K. (2010) *Oxford University Press*: Oxford.
5. Moore, E.E., et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma*, **1989**. 29: 1664
6. Santucci, R.A., et al. Grade IV renal injuries: evaluation, treatment, and outcome. *World J Surg*, **2001**. 25: 1565
7. Saltirov I, S. Nikolov, K. Petkova et al. Urogenital trauma In: Treatment (2015) . Zahariy Stoyanov and Endourology, Sofia. 49-58.
8. Soreide, K. Epidemiology of major trauma. *Br J Surg*, **2009**. 96: 697

Адрес за кореспонденция:

Д-р Петър Антонов, дм

УМБАЛ „Св. Георги“

Клиника по Урология, Бул. Пещерско шосе 66, Гр. Пловдив,

p_antonov@abv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА НА ИЗПОЛЗВАНЕТО НА ОБОГАТЕНА
С ТРОМБОЦИТИ ПЛАЗМА(PRP) В ОРТОПЕДИЧНАТА
АМБУЛАТОРНА ПРАКТИКА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯ НА
СУХОЖИЛИЯТА ЧРЕЗ ИНОВАТИВЕН МЕТОД НА ПОЛУЧАВАНЕ**

Николета Иванова¹, Стоян Иванов², Галина Янева¹,

Цонка Димитрова¹, Добри Иванов¹

1 Катедра по биология, Факултет по фармация,

Медицински университет Варна

2 Катедра ортопедия и травматология, Факултет по медицина,

МБАЛ „Света Анна”-Варна

**COMPARATIVE EVALUATION OF THE APPLICATION OF
PLATELET RICH PLASMA (PRP) IN ORTHOPEDIC AMBULATORY
PRACTICE FOR TREATMENT OF TENDON DISEASES BY
INNOVATIVE OBTAINING METHOD**

Nikoleta Ivanova, Stoyan Ivanov², Galina Yaneva¹,

Tsonka Dimitrova¹, Dobri Ivanov¹

1 Department of Biology, Faculty of Pharmacy, Medical University-Varna

2 Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine,

Hospital “St. ANNA“-Varna

Abstract

Some of the most common orthopedic problems in outpatient practice are the so-called tendinosis - diseases of the tendons caused by overloading. They affect mostly people that perform repetitive activities at work, as well as professional athletes and people playing for pleasure. The tendons that are most commonly affected are these from medial and lateral epicondyles of the elbow, the patella, the rotator cuff and the Achilles tendon. There are many conservative methods of treatment: resting, bracing, NSAIDs, stretching, local corticosteroids, botox toxin, shock wave therapy, PRP therapy.

The most common method of treatment of enthesopathia of the elbow joint in clinical practice is local use of corticosteroids. Enthesopathia is a pathological condition in which there are degenerative changes in tendons. These degenerative changes are due to hypovascularisation. These dystrophic changes reduce tendon strength and predispose them to rupture. The use of PRP therapy leads to increase of the local concentration of growth factors, which induces controlled inflammatory response with subsequent stimulation of neovascularization in the tendon and stimulation of angiogenesis.

Key words: tendinosis, corticosteroids, PRP therapy

Въведение:

Едни от най-честите ортопедични състояния в амбулаторната практика са т.нар. тендинози - заболявания на сухожилията от пренапрежение. Те засягат най-често хора изпълняващи

еднотипни дейности на работното си място, а също професионални атлети и такива, спортуващи за удоволствие. Най-често са засегнати сухожилията на медиалния и латералния епикондил на лакътя, на пателата, ротаторния маншон и Ахилесовото сухожилие. Съществуват множество консервативни методи за лечение: покой, шиниране, НСПВ, стречинг, локални кортикостероиди, бутолинов токсин, shock-wave терапия, PRP терапия.

В клиничната практика локалното приложение на кортикостероиди е най-честият метод за лечение на ентезопатиите на лакътната става. Ентезопатията е патологично състояние, при която са налице дегенеративни промени в сухожилията. Тези дегенеративни промени са резултат от хиповаскуларизация. Тези дистрофични промени намаляват здравината на сухожилията и предразполагат към разкъсването им.

Използването на PRP (обогатена с тромбоцити плазма) терапията, води до повишаване на локалната концентрация на растежни фактори, което индуцира контролиран инфламаторен отговор с последваща стимулация на неоваскуларизацията в сухожилието и стимулиране на ангиогенезата.

Изготвянето на PRP се дефинира като обемна фракция от кръвна плазма, която има нарастване на тромбоцитната концентрация от изходното серумно ниво. Концентрация от 1407 640 клетки/ μl (със стандартно отклонение от 320,100) е предложена да бъде идеалната дефиниция за PRP (Weibrich et al., 2002). Този брой съответства на брой тромбоцити около 4-5 пъти по-висок отколкото се съдържат в кръвта, обикновено в рамките от 150 000 до 350 000 тромбоцити/ μl .

Сред всички различни биологично активни вещества в тромбоцитите, които са въввлечени в механизмите на тъканна репарация, като хемотаксис, клетъчна пролиферация и диференциация, ангиогенеза, отлагане на вътреклетъчен матрикс, имунна модулация, антимикробна активност и ремоделиране, растежните фактори са с най-голяма значимост. Те се съдържат в алфа-гранулите и други гранулирани тела и се освобождава след активиране на клетките (Harrison & Cramer 1993; Lacoste et al., 2003; Weibrich et al., 2002). Някои от многобройните растежни фактори, освободени от тромбоцитите след активиране са PDGF (platelet derived growth factor), TGF- α и β (transforming growth factor α and β), EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor), KGF (keratinocytes growth factor), IGF (insulin-like growth factor), PDEGF (platelet-derived endothelial growth factor), IL-8 (interleukin-8), TNF- α (tumor necrosis factor- α), CTGR (connective tissue growth factor), и GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). (Frechette et al., 2005; Borzini & Mazzucco, 2005; Westerhuis et al., 2005; Everts et al., 2006).

Цел:

Да се извърши сравнителна оценка при лечение с кортикостероид/лидокаин и PRP на пациенти с ентезопатии на лакътната става

Материал и методи:

Обект на проучването са 20 пациента, проследени за период от една година (2016–2017). Пациентите са разделени в две групи: група А - 10 пациента, третирани чрез локално инжектиране на кортикостероид и лидокаин, група Б – 10 пациента, лекувани чрез локална апликация на PRP. Разпределението на пациентите по пол е: 16 мъже и 4 жени. И при двете групи – 9 са с латерален епикондилит (tennis elbow) и един с медиален епикондилит (golfer's elbow). Всички пациенти са с едностранно засягане на доминантната ръка.

Пациентите са диагностицирани чрез позитивни клинични тестове, сонография, рентгенография и ЯМР при хронични случаи. Клиничната картина е свързана с оплаквания от болка в областта на епикондилите на раменната кост или на около 2 см под тях, леко изразен оток в тази зона, ограничени движения и слабост на ръката. На всеки един от пациентите са извършени 3 апликации по 2мл. на интервал през 10 дни, съответно

кортикостероид и лидокаин/група А/ и PRP /група Б/. Пациентите са проследени на 1, 3, 6 и 12 месец.

Методът за получаване на PRP използван в настоящото проучване е изготвен, чрез използване на стандартна лабораторна центрофуга и се състои от две центрофужни разделяния. Работи се с вакунтейнер S-Monovette 8.5 ml, с антикоагулант CPDA1. От всеки пациент се вземат по 8,5 мл. периферна венозна кръв, която се подлага на разделително центрофугиране с центрофужна сила $g=350$ за време 5 минути при температура 22°C . След първото центрофугиране се получават два отделни фракции: на дъното се разполагат част от клетъчните компоненти на кръвта и над тях кръвната плазма с наличие на тромбоцити. Внимателно с пипета се отделя горният слой, който се прехвърля в нова епруветка за извършване на концентриционно центрофугиране с центрофужна сила $g=200$ за 15 минути. След второто разделяне се получават два слоя –горен, беден на тромбоцити и долен богат на тромбоцити. Отделят се два милилитра от богатата на тромбоцити плазма, която се използва за апликация при изследваната група пациенти.

Резултати:

За оценка на получените резултати и сравнителен анализ бяха използвани VAS (visual analog scale) и DASH score (Disabilities of the arm, shoulder and hand). Резултатите от приложението на двата метода за лечение на ентезопатиите на лакътната става–локалната апликация на кортикостероиди (утвърден стандарт в амбулаторната практика) и инжектиране на обогатена с тромбоцити плазма PRP са представени на табл. 1 и 2.

Таблица 1- Резултати според VAS Visual Analog Scale в двете групи пациенти

времеви период	Група А терапия с кортикостероиди/лидокаин	Група Б терапия с PRP
болка преди процедурата	8,2±1,10	8,0±1,2
1 месец	1,8±0,5	2,0±0,8
3 месец	1,0±0,3	1,2±0,3
6 месец	4,5±1,0	0,8±1,0
12 месец	7,5±1,5	0,6±1,0

Таблица 2- резултати според DASH score в двете групи пациенти

времеви период	Група А терапия с кортикостероиди/лидокаин	Група Б терапия с PRP
болка преди процедурата	81±18	80±16
1 месец	30±10	35±10
3 месец	25±10	28±10
6 месец	60±15	18±10
12 месец	75±15	10±5

Преди терапията пациентите от група А бяха със средна стойност VAS 8,2 и DASH score 81, а пациентите от втората група Б съответно-VAS 8,0 и DASH score 80. На първи месец от лечението стойностите на пациентите от група А намаляват съответно: VAS 1,8 и DASH score 30, а тези от група Б - VAS 2 и DASH score 35. Това демонстрира значително повлияване на острата симптоматика, като между двете групи няма значителна разлика. На 3 месец резултатите в двете групи са сходни с леко подобрене в симптоматиката спрямо първия месец. В края на 6 месец пациентите от група Б, показват тенденция към запазване

на добрите резултати, т.е намаляване на клиничните оплаквания, съответно – средни стойности на VAS 0,8 и DASH score 18, докато пациентите от група А са със средни стойности VAS 4,5 и DASH score 60, което клинично се представя като рецидивирание на симптомите от болка, оток и ограничени движения на ръката. На 12 месец, една година след стартиране на проследяването при пациентите от група Б е налице дългосрочен положителен резултат от приложеното лечение със съществено редуциране на оплакванията – VAS 0,6 и DASH score 10. При пациентите от група А, в края на проучването е налице рецидивирание на оплакванията с почти същият интензитет VAS 7,5 и DASH score 75.

Дискусия:

Проведеното проучване демонстрира, че локалното приложения на PRP и кортикостероиди са еднакво ефективни за лечение на епикондилитите на лакътната става в краткосрочен аспект – до третия месец, докато след този период PRP третираните пациенти продължават да имат положителен ефект от проведените процедури за разлика от групата пациенти със стероидно инжектиране, при които ясно се демонстрира екзацербация на симптомите с времето.

Лечението с PRP създава възможност за увеличаване на регенераторния потенциал на тъканите. Възможно обяснение за продължителния ефект от PRP терапията при хронични тендопатии е възможността за подпомагане на реваскуларизацията и подобряване на зарастването на тъканно ниво.

При многократно повтарящи се движения в колагеновите фибри на сухожилията настъпват микроразкъсвания, които водят до тендинози/тендинопатии. В миналото се е считало, че основен патогенетичен момент за възникване на заболяването е възпалителната реакция. Сега е доказано, че тендинопатията не трябва да се разглежда като състояние на възпаление, тъй като е налице липса на възпалителни клетки в хистологични срезове (Almekinders et al., 1998), което доказва неинфламаторния характер на тендинозите. За основна етиопатогенетична причина се счита увредената и нефункционираща съдова мрежа.

Травмираните сухожилия зарастват чрез фиброзиране, което повлиява функцията неблагоприятно и повишава риска от ре-руптури. Още повече репаративния потенциал на сухожилната тъкан е значителна по-слаб и ограничен в сравнение с останалите тъкани в резултат на слабата васкуларизация. На лице са множество изследвания в лаборатории и животински модели, които разкриват връзката между повишеното количество ендогенни растежни фактори и подобрената пролиферация на клетките в сухожилията и увеличеното отлагане на колаген (de Mos et al., 2008). По този начин чрез инжектирането в дегенеративната зона на обогатена на тромбоцити кръвна плазма, растежните фактори могат да индуцират регенерация на сухожилието.

Заклучение:

Тендинопатията са широко разпространен клиничен проблем. Считаме, че стимулирането на естествен биологичен процес на зарастване чрез приложението на PRP осигурява по-добри дългосрочни резултати при лечението на епикондилитите на лакътната става в сравнение с локалното приложение на кортикостероиди. Ограничение на проучването е малкият брой пациенти и късият срок на проследяване. Необходимо е установяване количеството на растежни фактори отделяни от тромбоцитите използвайки нововъведения протокол за получаване на PRP.

Референции:

1. Almekinders LC et al Etiology, diagnosis and treatment of tendonitis: an analysis of the literature. Med Sci Sports Exer 1998; 30(8):1183-1190

2. Borzini P, Mazzucco L. Tissue regeneration and in loco administration of platelet derivatives: clinical outcome, heterogeneous products, and heterogeneity of the effect or mechanisms. *Transfusion*. 2005;45:1759–67
3. de Mos M et al Can platelet rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med* 2008; 36:1171-1178
4. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schonberger JP, Hoffmann J, Overdevest EP, Box HA, van Zundert A. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J ExtraCorporTechnol*. 2006; 38:174–87.
5. Frechette JP, Martineau I, Gagnon G. Platelet - rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. *J DentRes*. 2005; 84:434–9.
6. Harrison P, Cramer EM. Platelet alpha-granules. *BloodRev*. 1993; 7:52–62.
7. Lacoste E, Martineau I, Gagnon G. Platelet concentrate: effects of calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release. *J Periodontol*. 2003; 74:1498–507.
8. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donorage, sex, and platelet count. *J Cranio maxilla fac Surg*. 2002; 30:97–102.
9. Westerhuis RJ, vanBezooijen RL, Kloen P. Use of bone morphogenetic proteins in traumatology. *Injury*. 2005; 36:1405–12.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ВЛИЯНИЕ НА ПЛАСТИФИКАТОРИТЕ СЪДЪРЖАЩИ СЕ В РЕБАЗИРАЩИТЕ МАТЕРИАЛИ ВЪРХУ ЧОВЕШКИЯ ОРГАНИЗЪМ

Илиан Христов

Медицински Университет Пловдив,
Факултет по дентална медицина,
Катедра протетична дентална медицина

INFLUENCE OF PLASTICIZERS IN RELINING MATERIALS ON HUMAN'S ORGANISM

Ilian Hristov

Medical University Plovdiv, Faculty of Dental Medicine,
Department of Prosthetic Dentistry

Abstract: Effect of plasticizers' leaching is interesting not only as far as dentures are concerned, but also according to their effect on human organism. Because this is a question concerning chemical compounds from the phthalates group, a lot of researchers are disturbed from this fact.

Key words: plasticizers, leaching, relining materials.

Въведение: Съвсем основателно буди интерес ефекта от излива на пластификатори, не само по отношение на протезните конструкции, но и върху човешкия организъм. Тъй като става въпрос за химични съединения от групата на фталатите, този факт предизвиква известно безпокойство сред редица изследователи.

В свое проучване Munksgaard, E. изследва излива на пластификатори в продължение на 1 месец. Количеството, което се отделя /при два от тестваните продукти/, само през първия ден са съответно 11 и 32 пъти повече от допустимо приемливия дневен прием /tolerable daily intake (TDI)/ за възрастен [1]. Съответно за един месец тези дози надхвърлят 2.2 и 6.6 пъти нормата. Сумарното количество пластификатори за 30 дни е от порядъка на 128 - 253 mg/g. Пластификаторите най-често са фталати и естери на други ароматни карбокси киселини и етанол [2; 3; 4; 5; 6]. Някои от тези естери притежават нежелани биологични ефекти особено като ксеноестрогени [7; 8; 9; 10], а други предизвикват епителни промени в хамстери [146]. Европейската комисия стриктно регулира тяхното използване в играчките за деца [11].

Специално създаден научен комитет е приел лимит на (TDI) за фталатите от 0.1-0.37mg kg⁻¹ d⁻¹ [12]. В тази връзка например в Дания е въведен специален налог върху производството и продажбата на пластмасови продукти съдържащи фталати [13]. Естествено представителите на химическата индустрия са на коренно противоположно

мнение като смятат, че стойностите на пластификаторите в техните продукти са в рамките на допустимите стойности [14].

При *in vitro* изследвания отделянето на пластификатори е 8-13mg/g за период от 2-4 седмици, а при *in vivo* изследванията това количество бива съответно: 33-122 mg/g. Може да се предположи, че разликите се дължат на различието в разтворимостта на пластификаторите в дестилирана вода и слюнка [15]. Средното количество МРМ, необходимо за ребазирането на една цяла протеза е 5.5g. При това положение лесно може да се изчисли колко милиграма фталати би поел един човек от 70kg [16].

Диестерите на фталатната киселина се хидролизират до съответните моноестери и фталилова киселина, когато се смесят с естераза получена от свински черен дроб. Моноестерите на фталиловата киселина и самата киселина може и да не притежават естрогенна активност, затова е трудно да се предположи безвредно ниво на отделяне на фталати от МРМ [17].

В друго свое проучване Munksgaard, E. допуска, че наличието на естераза в работния разтвор би увеличило излива на пластификатори. Средното ниво на фталатите отделени от 5.5 g материал, през първите два дни е $4.5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ и $1.1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ за първите 28 дни. Тези нива биха могли да се сравнят с най-ниските нива на наблюдаван вреден ефект (lowest observed adverse effect level – LOAEL) от 52 mg/kg. , т.е. нива са едва една 1/10 от LOAEL.

Някои МРМ и тъкани кондиционери съдържат високи нива на дибutilфталат /DBP/, например Cоe Soft – 21%, F.I.T.T. – 47% DBP. Изливът на пластификатори в слюнчена среда е 20 пъти по-висок от излива в дестилирана вода. Освен естеразата, хидролазата също допринася за повишения излив на пластификатори. Човек продуцира 0.5–1 ml слюнка в минута. Тя се различава по качествен и количествен състав при различните хора. Освен това не всички части на протезата са в едновременен контакт със слюнката [18].

Процентът на увеличение на излива на пластификатори в изкуствена среда с естераза, в сравнение със среда, в която отсъства този ензим е между 19 – 37% /за различните материали/ [19]. Нивото от $4.5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ може да се сравни с NOAEL (no observed adverse effect level) или ниво без видим вреден ефект за DBP от 50 mg kg^{-1} , съобщено в изследването на Майлкреест и кол. [20] и със LOAEL за DBP от 52 mg kg^{-1} , в изследване върху цитотоксичността на второ поколение плъхове на Уайн и кол. [21] Тези нива са дискутирани и в доклад на Европейската комисия, но въпреки това не е определена безвредна горна граница на допустимо ниво. В доклада се предлага праг на безопасност (margin of safety – MOS) фактор 80, което означава, че $\text{MOS} = 1/80 \text{ LOAEL}$, т. е. 0.65 mg/kg.

Заключение: Все повече учени са загрижени, тъй като фталатите могат да причинят хормонални нарушения, репродуктивни проблеми, хепатоцелуларен карцином, генитални разстройства, имайки способността да блокират естрогенните рецептори, а и освен това имат токсично действие през определени периоди на вътреутробното развитие. Ето защо би било добре клиницистите да избягват приложението на тъкани кондиционери при бременни жени и по възможност да ги заменят с материали на силиконова основа например.

Съкращения:

МРМ – Мек ребазиращ материал

Библиография:

1. Munksgaard, E. Leaching of plasticizers from temporary denture soft lining materials. *Eur J Oral Sci* 2004; 112: 101–104.
2. Graham, B., D. Jones, J. Thomson, et al. Clinical compliance of two resilient denture liners. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1990, Vol. 17, 157-163.
3. Hansen, B., S. Munn, R. Allanou et al., eds. European Union Risk Assessment Report. Dibutyl phthalate, CAS No: 84-74-2. EINECS No: 201-557-4. Luxembourg: Office For Official Publications of the European Communities, 2003 [with addendum 2004].
4. Hashimoto, Y., M. Kawaguchi, K. Miyazaki et al. Estrogenic activity of tissue conditioners *in vitro*. *Dent Mater* 2003; 19: 341–346.

5. Hashimoto, Y., Y. Moriguchi, H. Oshima et al. Estrogenic activity of chemicals for dental and similar use in vitro. *J Mater Sci Mater Med* 2000; 11: 465–468.
6. Jones, D., E. Sutow, G. Hall et al. Dental soft polymers: plasticizer composite and leachability. *Dent Mater* 1988; 4: 1–7.
7. Harris, C., P. Henttu, M. Parker et al. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 802–811.
8. Jobling, S., T. Reynolds, R. White et al. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weekly estrogenic. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 582–587.
9. Lygre, H., G. Moe, E. Solheim et al. Biologic testing of leachable aromatic compounds from denture base materials. *Acta Odontol Scand* 1995; 53: 397–401.
10. Sharpe, R., J. Fisher, M. Millar et al. Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 1136–1143.
11. 2003/610/EC: Commission Decision of 19 August 2003 amending Decision 1999/815/EC concerning measures prohibiting the placing on the market of toys and childcare articles intended to be placed in the mouth by children under three years of age made of soft PVC containing certain phthalates (Text with EEA relevance) (notified under document number C(2003) 2944) Official Journal L 210, 20/08/2003 P. 0035 – 0035.
12. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) 1998: Opinion on Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the 6th CSTEE plenary meeting. Brussels. European Communities: URL: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out19_en.html.
13. Public law: Lov om afgift af polyvinylklorid og ftalater. (Taxes on polyvinyl chloride and phthalate act). Danish Act no. 954 of 20 December 1999. Available from URL: <http://www.retsinfo.dk/index/SKA/AN000777.htm>.
14. Phthalate Information Center. Phthalate and health, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA, 2003. URL: www.phthalates.org.
15. Larsen, I. et E. Munksgaard. Effect of human saliva on surface degradation of composite resins. *Scand J Dent Res* 1991;99: 254–261.
16. Graham, B., D. Jones, E. Sutow. An in vivo and in vitro study of the loss of plasticizer from soft polymer gel materials. *J Dent Res* 1991; 70: 870–873.
17. Munksgaard, E., M. Freund. Enzymatic hydrolysis of (di)methacrylates and their polymers. *Scand J Dent Res* 1990; 98:261–267.
18. Munksgaard, E. Plasticizers in denture soft-lining materials: leaching and biodegradation. *Eur J Oral Sci* 2005; 113: 166–169.
19. Niino, T., T. Ishibashi, H. Ishiwata et al. Characterization of human salivary esterase in enzymatic hydrolysis of phthalate esters. *J Health Sci* 2003; 49: 76–81.
20. Mylcreest, E., D. Wallace, R. Cattley et al. Dosedependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol Sci* 2000; 55: 143–151.
21. Wine, R., L. Li, L. Barnes et al. Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 102–107.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Илиан Христов
 Медицински Университет – Пловдив
 Факултет по дентална медицина
 Бул. „Христо Ботев” №3
 e-mail: ilian.hristov@mail.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ПРОУЧВАНЕ ИНФОРМИРАНОСТТА НА ЛЕКАРИ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА ОТНОСНО РАЗЛИЧНИТЕ МЕТОДИ ЗА ХИРУРГИЧНА РЕТРАКЦИЯ НА ГИНГИВАЛНИЯ СУЛКУС

**Рада Казакова¹, Христо Кисов¹, Георги Томов², Ангелина Влахова¹,
Емилия Караславова³, Стефан Златев¹, Никола Стаменов²**
**1МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична
дентална медицина**
**2МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра
Пародонтология и заболявания на оралната лигавица**
3Биомедицински анализи, ЕООД

A SURVEY ON THE DENTISTS' AWARENESS OF THE DIFFERENT SURGICAL METHODS OF GINGIVAL RETRACTION

**Rada Kazakova¹, Christo Kissov¹, Georgi Tomov², Angelina Vlahova¹,
Emiliya Karaslavova³, Stefan Zlatev¹, Nikola Stamenov²**
**1MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic
Dentistry**
**2MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine,
Department of Periodontology and Oral Mucosal Diseases**
3Biomedical Analysis, Ltd

Abstract:

Introduction: Nowadays, there is a variety of different retraction methods. Dentists must be well informed about them, so that they can choose the proper one according to the clinical case.

The aim of the current study is to evaluate the dentists' awareness of the surgical methods of gingival retraction, dental lasers in particular.

Material and methods: A survey was conducted among 94 dentists. It included two questionnaires with open questions about the different surgical methods of gingival retraction.

Results: Dentists are less familiar with the surgical methods, compared to the classic ones. There is a lack of information, especially about the contemporary retraction devices, e.g. dental lasers. The most commonly used surgical retraction method is the rotary curettage with a diamond or a ceramic bur.

Conclusion: An information campaign should be held on the modern means of gingival retraction.

Key words: survey, surgical gingival retraction, dental lasers

Въведение: Гингивалната ретракция е съществен етап в неподвижното протезиране, от който зависи точността на бъдещата конструкция. Информацията за препарационната граница и профила на изникване на зъба се добива след избутване или отнемане вътрешната стена на сулкусния епител. Ето защо от изключителна важност е

клиницистите да са запознати подробно с класическите (механично-химични) и хирургичните методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък.

Целта на настоящото проучване е да изследва информираността на лекари по дентална медицина (ЛДМ) относно различните хирургични методи за ретракция на гингивалния сулкус, в частност денталните лазери.

Материал и методи: Извърши се анонимно анкетно проучване сред 94 ЛДМ. Изготвиха се две анкетни карти, които съдържиха специфично зададени въпроси (въпросите в двете анкетни части бяха сходни и съдържиха отворени и затворени отговори) и се попълваха в определена последователност. В началната си част и двете анкети съдържат социално-демографски характеристики на изследваните ЛДМ: пол, възраст, продължителност на трудов стаж, придобита специалност и населено място.

В първата анкета (съдържаща въпроси с отворени, ненасочващи отговори) се добива информация относно знанията на анкетираните за хирургичните методи за ретракция, приложението им в практиката и наличие на инструментариум за хирургична ретракция в денталните кабинети.

След попълването и предаването на първата анкета на изследваните се дава втора анкета (със затворени, насочващи въпроси), в която са конкретно изброени хирургичните методи за ретракция. С отворен въпрос се анализира мнението на анкетираните за използваните хирургични методи за ретракция. Последните 4 въпроса във втора анкета са свързани с използването на различни видове лазери в практиката, желанието за закупуване на същите, анализират се познанията в сферата на лазерната дентална медицина и по-конкретно – предпротетичната подготовка на венечната стена за снемане на отпечатък.

Статистически методи: Резултатите са обработени със статистически пакет SPSS ver. 19 и са статистически значими при ниво на значимост $\alpha=0,05$.

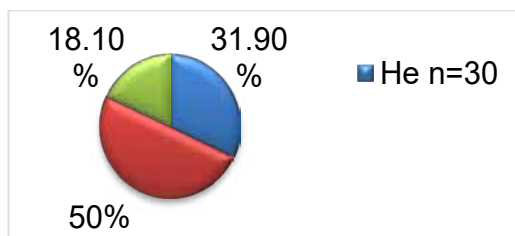
Приложени са методите:

- Дескриптивен анализ за описание на структурата на процеси и явления;
- χ^2 -анализ (Chi-squared test) – за установяване на зависимости между качествени променливи;
- Т-критерий на Стюдънт – за сравнение между две извадки с количествени променливи. Там, където разпределението на количествените променливите не беше нормално, се използва непараметричния аналог на t-теста, а именно – u-критерия на Mann-Whitney;
- Дисперсионен анализ (One Way Anova), като за множествените междугрупови сравнения в зависимост от условията е използван last significant difference (LSD) или Dunnett's T3;
- Използвани са непараметрични статистически анализи: Kruskal-Wallis one-way analysis (аналог на параметричния дисперсионен анализ) и Friedman test (за три и повече зависими извадки за количествени променливи);
- Графичен анализ за онагледяване на получените резултати.

Резултати и обсъждане: На въпроса „С какви хирургични методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък сте запознати?“ 19,8% от анкетираните са отговорили, че не познават тези хирургични методи. 12,8% не са отговорили на този въпрос, което, предвид естеството на изследването, показва, че най-вероятно тези ЛДМ не познават хирургичните методи за ретракция на гингивата. Ако се обединят двете категории изследвани, ще се получи сбор от общо 26,6% от ЛДМ, които не познават хирургични методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък. Най-голям процент от изследваните – 12,8% съобщават, че използват за целта маргинално-ротативен кюретаж с керамичен борер, следвани от анкетираните, посочващи класически маргинално-ротативен кюретаж – 10,6%. 8,5% използват ретракционни конци.

На въпроса „Използвали ли сте някои от хирургичните методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък?“ половината от анкетираните – 50,0% отговарят положително.

(Фиг. 1) Останалите ЛДМ дават отрицателен отговор – 31,9%, или не отговарят на този въпрос – 18,1%.

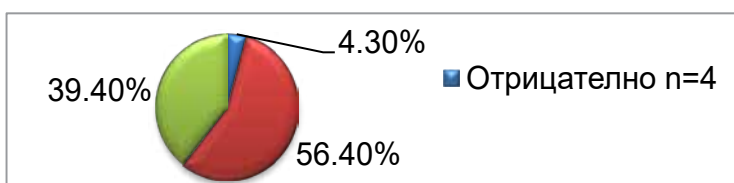


Фиг. 1. Използвали ли сте някои от хирургичните методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък?

На въпроса „Какви хирургични методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък са използвали?“, процентът на неотговорилите е 33,0%, което е близо три пъти повече от неотговорилите на въпроса „Какви хирургични методи познавате за целта?“. Сборът на неотговорилите и на тези, дали отрицателен отговор (6,4%) на този въпрос, е равен на 39,4%, което говори за висок относителен дял на неинформираност сред анкетираните.

При посочените във втората анкета хирургични методи за ретракция на гингивата само един ЛДМ заявява, че не прилага в практиката си нито един от изброените подходи. На този въпрос не са отговорили 20,2% от респондентите. Най-голям процент – 26,6%, съобщават, че в практиката си са използвали класически маргинално-ротативен кюретаж с диамантен борер и такъв с керамичен борер, следвани от употребяващите за целта само керамичен борер – 16,0%, и само класически маргинално-ротативен кюретаж – 11,7%. От запитаните ЛДМ само 7,4% съобщават, че в практиката си са използвали и четирите изброени хирургични метода.

На въпроса „Какво е Вашето мнение за хирургичните методи, които сте използвали?“ 4,3% смятат, че подходите не са добри, а 39,4% не са отговорили. Трудно е за обяснение, че при изброяването на всички възможни хирургични методи само 56,4% от анкетираните ЛДМ имат положително мнение за тях.



Фиг. 43. Какво е Вашето мнение за хирургичните методите, които сте използвали?

На въпроса „Работили ли сте с лазер във Вашата практика?“ 27,7% от анкетираните отговарят, че са използвали лазер. ЛДМ са запитани дали биха си закупили дентален лазер, като само 35,1% от анкетираните заявяват, че имат желание да си закупят лазерна техника. Това индиректно говори, че изследваните не са достатъчно информирани за позитивите от използването на лазерите в денталната медицина. На въпроса „Познавате ли различни видове лазери и техните приложения в медицината?“ по-малко от ¼ от анкетираните съобщават, че ги познават – 24,5%. Важно е да се отбележи, че само 7,4% от изследваните са съобщили, че познават приложението на някои видове лазери.

Оценката на информираността на ЛДМ относно различните методи за ретракция на гингивалния сулкус в настоящите условия изисква подробен анализ, тъй като се използват

твърде разнородни методи (и стари утвърдени, класически подходи, и нови – дентални лазери, електрокаутер и др.) за тази процедура (1, 2, 3, 4, 7, 8). Наблюдават се значителни пропуски в знанията на ЛДМ както относно познаването на самите методи, така и на техниката им на приложение. Трябва изрично да се подчертае, че една част от изследваните в настоящото проучване смятат, че ретракционните конци спадат към хирургичните методи, което показва дълбокото непознаване на същността на техниката на хирургичната гингивална ретракция (5, 6). Непубликувани данни от дисертационен труд, проведен в катедрата по оперативно зъболечение на Университета в Северна Каролина, определя, че 55% от 1070 отпечатъка, изпратени в 3 големи зъботехнически лаборатории, не отразяват изцяло цервикалните прагове на препарирани зъби (Dr. C. Rau). Фотографиите, направени на отпечатъците в различни зъботехнически лаборатории, не отразяват точно цервикалните препарационни граници (5). В настоящото проучване използваните дентални лазери и електроскалпел са от 3 до 4 пъти по-малко от аналогично изследване на Ahmed, S. и Donovan, TE, 2015 (5): 20,2% употребяват за ретракция лазер и 32% - електроскалпел.

Заклучение: Значителна част от ЛДМ не са запознати с методите и средствата на хирургична ретракция на гингивата, като голяма част считат, че ретракционния подход с корда е хирургичен метод. Познаването както на класическите, така и на по-непопулярните хирургични методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък, дава възможност на клинициста да избере подходящия метод в зависимост от клиничната ситуация. В много случаи хирургичните методи са по-бързи и практични от класическите и, изпълнени правилно, водят до отлични резултати в работата. Резултатите от това проучване биха били полезни за оптимизиране на учебните програми при обучението на лекари по дентална медицина, както и при следдипломната квалификация. Изисква се провеждане на информационни кампании за разясняване на възможностите на денталните лазери в ежедневната дентална практика, тъй като се установи пълен дефицит от информация в тази насока в някои от изследваните региони.

Библиография:

1. Acar, O., S. Erkut, TB Ozcelik, E. Ozdemir, M. Akcil. A clinical comparison of cordless and conventional displacement systems regarding clinical performance and impression quality. *J Prosthet Dent*, 2014, 111:388-94.
2. Al Hamad, KQ, WZ Azar, HA Alwaeli, et al. A clinical study on the effects of cordless and conventional retraction techniques on the gingival periodontal health. *J Clin Periodontol*, 2008, 35:1053-8.
3. Bennani, V., JM Aarts, LH He. A comparison of pressure generated by cordless gingival displacement techniques. *J Prosthet Dent*, 2012, 107:388-92.
4. Donovan, TE, WWL Chee. Current concepts in gingival displacement. *Dent Clin N Am*, 2004;48:433-44.
5. S. Ahmed, TE Donovan. Gingival displacement: Survey results of dentists' practice procedures. *J Prosthet Dent*, 2015, 114(1):81-5.
6. Samet, N., M. Shohat, A. Livny, EI Weiss. A clinical evaluation of fixed partial denture impressions. *J Prosthet Dent*, 2005, 94:112-7.
7. Sarmento, HR, FR Leite, RV Dantas, FA Ogliari, FF Demarco, F. Faot. A double-blind randomized clinical trial of two techniques for gingival displacement. *J Oral Rehabil*, 2014, 41:306-13.
8. Schillingburg, H., RA Hatch, MP Keenan, MW Hemphill. Impression materials and techniques used for cast restorations in eight states. *J Am Dent Assoc*, 1980, 100:696-9.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ЗАВИСИМОСТ МЕЖДУ ТРУДОВ СТАЖ И ИНФОРМИРАНОСТ
НА ЛЕКАРИТЕ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА ОТНОСНО
ХИРУРГИЧНИТЕ МЕТОДИ ЗА РЕТРАКЦИЯ
НА ГИНГИВАЛНИЯ СУЛКУС**

**Рада Казакова¹, Христо Кисов¹, Георги Томов², Ангелина Влахова¹,
Никола Стаменов², Стефан Златев¹, Емилия Караславова³
1МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична
дентална медицина
2МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра
Пародонтология и заболявания на оралната лигавица
3Биомедицински анализи, ЕООД**

**INTERDEPENDENCE BETWEEN DENTISTS' WORK EXPERIENCE
AND AWARENESS OF THE DIFFERENT SURGICAL METHODS OF
GINGIVAL RETRACTION**

**Rada Kazakova¹, Christo Kissov¹, Georgi Tomov², Angelina Vlahova¹,
Nikola Stamenov², Stefan Zlatev¹, Emiliya Karaslavova³
1MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine,
Department of Prosthetic Dentistry
2MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine,
Department of Periodontology and Oral Mucosal Diseases
3Biomedical Analysis, Ltd.**

Abstract:

Introduction: Nowadays, there is a variety of different retraction methods. Dentists must be well informed about them, so that they can choose the proper one according to the clinical case.

The aim of the current study is to evaluate the interdependence between dentists' work experience and awareness of the different surgical methods of gingival retraction – dental lasers in particular.

Material and methods: A survey was conducted among 94 dentists. It included two questionnaires with open questions about the different surgical methods of gingival retraction.

Results: Dentists are less familiar with the surgical methods, compared to the classic ones. Young dentists are more informed about the different means of gingival retraction, especially dental lasers. They are also more willing to buy and use contemporary devices in their practices.

Conclusion: The interdependence between work experience and awareness of the surgical retraction methods is inversely proportional.

Key words: survey, work experience, surgical gingival retraction, dental lasers

Въведение: Прецизността на отпечатъка при неснемаемото протезиране, както и точността на бъдещата протезна конструкция зависят основно от правилното избутване или отнемане на вътрешната стена на сулкусния епител. По този начин се добива информация за препаративната граница и профила на изникване на зъба. Ето защо от изключителна важност клиничните, независимо от трудовия си стаж, да са запознати подробно с класическите (механично-химични) и хирургичните методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък.

Целта на настоящото проучване е да изследва зависимостта между трудовия стаж и информираността на лекарите по дентална медицина (ЛДМ) относно хирургичните методи на ретракция на гингивалния сулкус, в частност денталните лазери.

Материал и методи: Извърши се анонимно анкетно проучване сред 94 ЛДМ. Изготвиха се две анкетни карти, които съдържаха специфично зададени въпроси (въпросите в двете анкетни части бяха сходни и съдържаха отворени и затворени отговори) и се попълваха в определена последователност. В началната си част и двете анкети съдържат социално-демографски характеристики на изследваните ЛДМ: пол, възраст, продължителност на трудов стаж, придобита специалност и ако да – каква, и населено място.

В първата анкета (съдържаща въпроси с отворени, ненасочващи отговори) се добива информация относно знанията на анкетираните за хирургичните методи за ретракция, приложението им в практиката и евентуално наличие на даден вид хирургичен инструментариум в денталните кабинети.

След попълването и предаването на първата анкета на изследваните се дава втора анкета (със затворени, насочващи въпроси), в която са конкретно изброени хирургичните методи за ретракция в денталната медицина. С последен въпрос (отворен) се анализира мнението на анкетираните за използваните хирургични методи за ретракция. Последните 4 въпроса във втора анкета са свързани с използването на различни видове лазери в практиката, желанието да се закупи такъв, анализират се познанията в сферата на лазерната дентална медицина и по-конкретно – за подготовка на венечната стена за снемане на отпечатък.

Статистически методи: Резултатите са обработени със статистически пакет SPSS ver. 19 и са статистически значими при ниво на значимост $\alpha=0,05$.

Приложени са методите:

- Дескриптивен анализ за описание на структурата на процеси и явления;
- χ^2 -анализ (Chi-squared test) – за установяване на зависимости между качествени променливи;
- Т-критерий на Стюдънт – за сравнение между две извадки с количествени променливи. Там, където разпределението на количествените променливи не беше нормално, се използва непараметричния аналог на t-теста, а именно – u-критерия на Mann-Whitney;
- Дисперсионен анализ (One Way Anova), като за множествените междугрупови сравнения в зависимост от условията е използван last significant difference (LSD) или Dunnett's T3;
- Използвани са непараметрични статистически анализи: Kruskal-Wallis one-way analysis (аналог на параметричния дисперсионен анализ) и Friedman test (за три и повече зависими извадки за количествени променливи);
- Графичен анализ за онагледяване на получените резултати.

Резултати и обсъждане: При анкетираните, които са с над 20 г. трудов стаж, близо 30,0% не познават хирургични подходи за този род дейност. Маргинално-ротативният кюретаж е познат повече при изследваните с по-дълъг трудов стаж, същото се отнася и за керамичен борер и за посочената комбинация от маргинално-ротативен кюретаж и електроскалпел. Електроскалпел и лазер са известни на анкетираните, които са с по-кратък трудов стаж. Само ЛДМ, които практикуват от по-кратко време (основно с трудов стаж до

10 г.), са посочили като познати три от следните комбинации от хирургични методи за ретракция на гингивата: маргинално-ротативен кюретаж и керамичен борер и електроскалпел; керамичен борер и електроскалпел и лазер; маргинално-ротативен кюретаж и керамичен борер и електроскалпел и лазер. Лазерите като средство за тази хирургична манипулация също основно се познават от изследваните с трудов стаж до 10 г. Интересно е да се съобщи, че ретракционните конци са посочени основно от колегите с най-кратък трудов стаж.

От изследваните общо 94 ЛДМ, 78,7% от тях съобщават, че са използвали някои от посочените хирургични методи. Маргинално-ротативният кюретаж и/или керамичния борер са един от най-често използваните хирургични методи от всички ЛДМ, като са основни подходи при тези с над 20 г. трудов стаж. При изследваните с най-продължителен трудов стаж – 24,0% използват маргинално-ротативен кюретаж и съответно керамичен борер – 20,0%. Съчетанието между двата цитирани подхода се използва в практиката от 36,0% от случаите с трудов стаж над 20 г. и при 38,9% от ЛДМ с трудов стаж до 10 г. Практиката с лазер в съчетание с другите хирургични подходи се среща основно при помладите ЛДМ, като същото се отнася и за електроскалпела. Зависимостта между продължителността на трудовия стаж и използвания в практиката хирургичен метод за ретракция на гингивата е статистически изразима (Likelihood Ratio=43,406, p=0,009).

В Табл. 1 е представено структурното разпределение на изследваните, които са използвали лазер в практиката си. Изразена е следната тенденция – колкото е по-кратък трудовия стаж, толкова по-често изследваните съобщават, че са ползвали лазер, като близо 1/3 от анкетираните с трудов стаж до 10 г. отговарят положително на този въпрос.

Табл. 1. Зависимост между продължителността на трудовия стаж и използване на лазер в денталната практика.

Трудов стаж		Работили ли сте с лазер във Вашата практика?		Общо
		Не	Да	
До 10 г.	Брой	30	14	44
	%	68,2%	31,8%	100,0%
От 10 до 20 г.	Брой	14	4	18
	%	77,8%	22,2%	100,0%
Над 20 г.	Брой	24	8	32
	%	75,0%	25,0%	100,0%
Общо	Брой	68	26	94
	%	72,3%	27,7%	100,0%

Най-много от ЛДМ с трудов стаж от 10 г. до 20 г. – 56,3% искат да си закупят дентален лазер, а при изследваните с трудов стаж до 10 г. процентът на желаещите да притежават дентален лазер е 48,4% (Табл. 2). Общият сбор на желаещите да закупят лазер за дентални интервенции е 46,5%, което е близо два пъти повече от ЛДМ, които са ползвали лазер в практиката си – 27,7% (Табл. 1).

Близо 40,0% от изследваните с трудов стаж до 10 г. съобщават, че познават различни видове лазери и техните приложения в медицината, като колкото е по-продължителен трудовият стаж, се появява тенденция за понижаване на знанията за различните видове лазери. Общо около 1/3 (33,8%) от ЛДМ информират, че познават видовете лазери и приложенията им при медицинската практика.

Табл. 2. Желание за закупуване на дентален лазер в зависимост от трудовия стаж.

Трудов стаж	Ако не, бихте ли си закупили дентален лазер?		Общо	
	Не	Да		
До 10 г.	Брой	16	15	31
	%	51,6%	48,4%	100,0%
От 10 до 20 г.	Брой	7	9	16
	%	43,8%	56,3%	100,0%
Над 20 г.	Брой	15	9	24
	%	62,5%	37,5%	100,0%
Общо	Брой	38	33	71
	%	53,5%	46,5%	100,0%

Продължителността на трудовия стаж е силен фактор, който определя нивото и спецификата на информираност относно различните методи за ретракция на гингивалния сулкус на ЛДМ. Колкото е по-продължителен трудовият стаж на ЛДМ, толкова по-голям процент от тях съобщават, че не познават хирургичните методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък, като такива са близо 30% от анкетиранияте, които са с трудов стаж над 20 г. Маргинално-ротативният кюретаж и/или керамичният борер са познати на изследваните с по-дълъг стаж, а електроскалпелът, лазерът и ретракционните конци са известни на тези с по-кратък трудов стаж (1, 2, 5).

Анализът на зависимостта между продължителността на трудовия стаж и използваните в практиката хирургични методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък посочва, че маргинално-ротативният кюретаж – класически или с помощта на керамичен борер, е един от най-често използваните хирургични методи при изследваните с трудов стаж над 20 г (3, 5).

Използването на лазер в денталната практика е по-често при ЛДМ с по-кратък трудов стаж, като 31,8% от изследваните с професионален стаж до 10 г. съобщават, че са ползвали тази техника в практиката си.

Закономерно, в изследването ни се установи, че ЛДМ, които са с най-кратък трудов стаж, са най-добре запознати с възможностите и видовете дентални лазери – 39.4% (4, 6).

Заключение: Зависимостта между продължителността на трудовия стаж и информираността на ЛДМ относно хирургичните методи за ретракция, в частност лазерните такива, е обратнопропорционална. Изисква се провеждане на информационни кампании за разясняване на възможностите на денталните лазери в ежедневната дентална практика.

Библиография:

1. Bennani, V., JM Aarts, LH He. A comparison of pressure generated by cordless gingival displacement techniques. J Prosthet Dent, 2012, 107:388–92.
2. Donovan, TE, WWL Chee. Current concepts in gingival displacement. Dent Clin N Am, 2004;48:433-44.
3. S. Ahmed, TE Donovan. Gingival displacement: Survey results of dentists' practice procedures. J Prosthet Dent, 2015, 114(1):81-5.
4. Samet, N., M. Shohat, A. Livny, EI Weiss. A clinical evaluation of fixed partial denture impressions. J Prosthet Dent, 2005, 94:112-7.
5. Sarmiento, HR, FR Leite, RV Dantas, FA Ogliari, FF Demarco, F. Faot. A double-blind randomized clinical trial of two techniques for gingival displacement. J Oral Rehabil, 2014, 41:306-13.
6. Schillingburg, H., RA Hatch, MP Keenan, MW Hemphill. Impression materials and techniques used for cast restorations in eight states. J Am Dent Assoc, 1980, 100:696-9.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ЗАВИСИМОСТ МЕЖДУ СПЕЦИАЛНОСТ И ИНФОРМИРАННОСТ
НА ЛЕКАРИТЕ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА ОТНОСНО
ХИРУРГИЧНИТЕ МЕТОДИ ЗА РЕТРАКЦИЯ НА ГИНГИВАЛНИЯ
СУЛКУС**

**Рада Казакова¹, Христо Кисов¹, Георги Томов², Ангелина Влахова¹,
Емилия Караславова³, Стефан Златев¹, Никола Стаменов²
1МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична
дентална медицина
2МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра
Пародонтология и заболявания на оралната лигавица
3Биомедицински анализи, ЕООД**

**INTERDEPENDENCE BETWEEN DENTISTS' SPECIALTY AND
AWARENESS OF THE DIFFERENT SURGICAL METHODS OF
GINGIVAL RETRACTION**

**Rada Kazakova¹, Christo Kissov¹, Georgi Tomov², Angelina Vlahova¹,
Emiliya Karaslavova³, Stefan Zlatev¹, Nikola Stamenov²
1MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine,
Department of Prosthetic Dentistry
2MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine,
Department of Periodontology and Oral Mucosal Diseases
3Biomedical Analysis, Ltd.**

Abstract:

Introduction: Nowadays, there is a variety of different retraction methods. Dentists must be well informed about them so that they can choose the proper one according to the clinical case.

The aim of the current study is to evaluate the interdependence between dentists' specialty and awareness of the different surgical methods of gingival retraction, dental lasers in particular.

Material and methods: A survey was conducted among 94 dentists. It included two questionnaires with open questions about the different surgical methods of gingival retraction.

Results: Dentists are less familiar with the surgical methods, compared to the classic ones. Prosthetic specialists are more informed about the different means of gingival retraction, including dental lasers. They are also more willing to buy and use contemporary devices in their practices.

Conclusion: Specialists in prosthetic dentistry are more aware of the surgical retraction methods than the others.

Key words: survey, specialty, surgical gingival retraction, dental lasers

Въведение: Точността на бъдещата протезна конструкция зависи основно от добрата гингивална ретракция преди снемане на отпечатък. Обратимото избутване или отнемане вътрешната стена на сулкусния епител дава информация за препарационната

граница и профила на изникване на зъба. Следователно доброто познаване на класическите (механично-химични) и хирургичните методи за ретракция е от съществено значение.

Целта на настоящото проучване е да установи зависимостта между специалността и информираността на лекарите по дентална медицина (ЛДМ) относно хирургичните методи за ретракция на гингивалния сулкус, в частност денталните лазери.

Материал и методи: Извърши се анонимно анкетно проучване сред 94 ЛДМ. Изготвиха се две анкетни карти, които съдържаха специфично зададени въпроси (въпросите в двете анкетни части бяха сходни и съдържаха отворени и затворени отговори) и се попълваха в определена последователност. В началната си част и двете анкети съдържат социално-демографски характеристики на изследваните ЛДМ: пол, възраст, продължителност на трудов стаж, придобита специалност и населено място.

В първата анкета (съдържаща въпроси с отворени, ненасочващи отговори) се добива информацията относно знанията на анкетираните за хирургичните методи за ретракция, приложението им в практиката и наличие на инструментариум за хирургична ретракция в денталните кабинети.

След попълването и предаването на първата анкета на изследваните се дава втора анкета (със затворени, насочващи въпроси), в която са конкретно изброени хирургичните методи за ретракция. С отворен въпрос се анализира мнението на анкетираните за използваните хирургични методи за ретракция. Последните 4 въпроса във втора анкета са свързани с използването на различни видове лазери в практиката, желанието за закупуване на същите, анализират се познанията в сферата на лазерната дентална медицина и по-конкретно – предпротетичната подготовка на венечната стена за снемане на отпечатък.

Статистически методи: Резултатите са обработени със статистически пакет SPSS ver. 19 и са статистически значими при ниво на значимост $\alpha=0,05$.

Приложени са методите:

- Дескриптивен анализ за описание на структурата на процеси и явления;
- χ^2 -анализ (Chi-squared test) – за установяване на зависимости между качествени променливи;
- Т-критерий на Стюдънт – за сравнение между две извадки с количествени променливи. Там, където разпределението на количествените променливи не беше нормално, се използва непараметричния аналог на t-теста, а именно – u-критерия на Mann-Whitney;
- Дисперсионен анализ (One Way Anova), като за множествените междугрупови сравнения в зависимост от условията е използван last significant difference (LSD) или Dunnett's T3;
- Използвани са непараметрични статистически анализи: Kruskal-Wallis one-way analysis (аналог на параметричния дисперсионен анализ) и Friedman test (за три и повече зависими извадки за количествени променливи);
- Графичен анализ за онагледяване на получените резултати.

Резултати и обсъждане: Разпределението на изследваните в зависимост от специалността, които са съобщили, че не познават анализираните хирургични методи, е съответно: с обща дентална медицина – 33,3%, с протетична дентална медицина е 16,7% и без специалност – 11,7% (7) (Табл. 1).

Табл. 8. Зависимост между специалността и информираността за хирургични методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък.

Специалност	С какви хирургични методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък сте запознати?															Общо	
	Не познава	Маргинално-ротативен кюретаж	Керамичен борер	Маргинално-ротативен кюретаж + керамичен борер	Маргинално-ротативен кюретаж + електроскапел	Маргинално-ротативен кюретаж + лазер	Маргинално-ротативен кюретаж + електроскапел	Керамичен борер + електроскапел	Керамичен борер + лазер	Електроскапел + лазер	Маргинално-ротативен кюретаж + керамичен борер + електроскапел	Керамичен борер + електроскапел + лазер	Маргинално-ротативен кюретаж + керамичен борер + електроскапел + лазер	16 ретракционни конци (корда)	Ретракционни конци (корда) + други хирургични методи		Други хирургични методи
Без специалност	Бр. 7	5	5	11	1	1	1	2	2	1	2	1	2	8	4	7	60
	% 11,7%	8,3%	8,3%	18,3%	1,7%	1,7%	1,7%	3,3%	3,3%	1,7%	3,3%	1,7%	3,3%	13,3%	6,7%	11,7%	100,0%
Обща дентална медицина	Бр. 3	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	9
	% 33,3%	33,3%	0,0%	11,1%	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Протетична дентална медицина	Бр. 2	2	0	0	1	0	0	0	0	2	0	5	0	0	0	0	12
	% 16,7%	16,7%	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	41,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Орална хирургия	Бр. 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	% 100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Общо	Бр. 13	10	5	12	2	2	1	2	2	3	2	6	3	8	4	7	82
	% 15,9%	12,2%	6,1%	14,6%	2,4%	2,4%	1,2%	2,4%	2,4%	3,7%	2,4%	7,3%	3,7%	9,8%	4,9%	8,5%	100,0%

Анкетираният със специалност орална хирургия също е отговорил, че не познава тези хирургични подходи. Маргинално-ротативният кюретаж е познат метод основно при изследваните със специалност по: обща дентална медицина – 33,3%, с протетична дентална медицина – 16,7% и при анкетирания без специалност – 8,3%. Маргинално ротативният кюретаж с керамичен борер е хирургичен метод, който е познат само при ЛДМ без специалност. Един от изследваните без специалност и един от специалистите с протетична дентална медицина съобщават, че са запознати с употребата на комбинацията от маргинално-ротативния кюретаж и електроскапел. Съчетанието от по-новите хирургични подходи (електроскапел, лазер и други хирургични методи) са познати на лекарите без специалност (предимно новозавършили) и на специалистите по протетична дентална медицина. Например комбинацията от четирите подхода: класически маргинално-ротативен кюретаж, маргинално-ротативен кюретаж с керамичен борер, електроскапел и лазер, е известна на 41,7% от специалистите по протетична дентална медицина. Ретракционните конци са метод, който е познат основно от изследваните без специалност.

Табл. 2. Зависимост между използваните хирургични методи за ретракция на гингивата и наличието на специалност.

Специалност	Използвали ли сте някои от хирургичните методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък?		Общо
	Не	Да	
Без специалност	Брой	25	33
	%	43,1%	56,9%
Обща дентална медицина	Брой	4	5
	%	44,4%	55,6%
Протетична дентална медицина	Брой	1	9
	%	10,0%	90,0%
Общо	Брой	30	47
	%	39,0%	61,0%

Най-висок процент от използващите различни хирургични методи за ретракция на гингивата са специалистите по протетична дентална медицина – 90,0% (Табл. 2). Изследваните без специалност и с обща дентална медицина, които използват някои от разглежданите хирургични методи са съответно 56,9% и 55,6%.

Едни от най-често използваните в денталната практика хирургични методи при специалистите по обща дентална медицина са маргинално-ротативният кюретаж и лазера. 10,2% от ЛДМ без специалност съобщават, че са използвали съответно класически маргинално-ротативен кюретаж или такъв с керамичен борер за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък. Електроскапелът и лазерът, в комбинация с други подходи, са познати предимно на ЛДМ със специалност протетична дентална медицина. Ретракционните конци се използват само от анкетираните без специалност. Влиянието на вида специалност по дентална медицина върху избора на хирургичен метод за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък е значително – Likelihood Ratio= 57,575, p=0,000.

Притежаването на различни специалности показва определени специфики в информираността за хирургичните ретракционни методи (1, 2, 5, 6). С най-голям процент на информираност общо за всички познати хирургични ретракционни методи, особено за съвременните такива, са специалистите по протетична дентална медицина. Ретракционните конци са метод, познат основно от изследваните без специалност. (3, 4). Най-голям процент от специалистите по протетична дентална медицина съобщават, че вече са използвали в практиката си електроскапел и лазер, като съответно най-много от тази група ЛДМ желаят да си закупят дентален лазер – 62,5%.

Заклучение: Необходимостта от установяване на връзка между наличие на специалност и познанията за хирургичните методи за ретракция, включително лазерната, се налага поради факта, че хирургичната предпротетична подготовка на венечните тъкани е интердисциплинарен проблем. Той засяга протетична дентална медицина, хирургия, пародонтология и др. Ето защо е необходимо ЛДМ с различни специалности, както и тези без, да са запознати с предимствата и недостатъците на класическите и хирургичните ретракционни методи с цел да ги прилагат правилно в зависимост от клиничната ситуация. Най-информирани за възможностите на различните видове хирургични ретракционни техники, в частност на денталните лазери и електроскапелите, са специалисти по протетична дентална медицина. Резултатите от това проучване биха били полезни за оптимизиране на учебните програми при обучението на лекари по дентална медицина, както и при следдипломната квалификация. Изисква се провеждане на информационни кампании за разясняване на възможностите на денталните лазери в ежедневната дентална практика.

Библиография:

1. Bennani, V., JM Aarts, LH He. A comparison of pressure generated by cordless gingival displacement techniques. *J Prosthet Dent*, 2012, 107:388–92.
2. Donovan, TE, WWL Chee. Current concepts in gingival displacement. *Dent Clin N Am*, 2004;48:433-44.
3. S. Ahmed, TE Donovan. Gingival displacement: Survey results of dentists' practice procedures. *J Prosthet Dent*, 2015, 114(1):81-5.
4. Samet, N., M. Shohat, A. Livny, EI Weiss. A clinical evaluation of fixed partial denture impressions. *J Prosthet Dent*, 2005, 94:112-7.
5. Sarmento, HR, FR Leite, RV Dantas, FA Ogliari, FF Demarco, F. Faot. A double-blind randomized clinical trial of two techniques for gingival displacement. *J Oral Rehabil*, 2014, 41:306-13.
6. Schillingburg, H., RA Hatch, MP Keenan, MW Hemphill. Impression materials and techniques used for cast restorations in eight states. *J Am Dent Assoc*, 1980, 100:696-9.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ЗАВИСИМОСТ МЕЖДУ МЕСТОЖИВЕЕНЕ И ИНФОРМИРАНост НА ЛЕКАРИТЕ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА ОТНОСНО ХИРУРГИЧНИТЕ МЕТОДИ ЗА РЕТРАКЦИЯ НА ГИНГИВАЛНИЯ СУЛКУС

**Рада Казакова¹, Христо Кисов¹, Георги Томов², Ангелина Влахова¹,
Никола Стаменов², Стефан Златев¹, Емилия Караславова³
1МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична
дентална медицина
2МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра
Пародонтология и заболявания на оралната лигавица
3Биомедицински анализи, ЕООД**

INTERDEPENDENCE BETWEEN DENTISTS' LOCATION AND AWARENESS OF THE DIFFERENT SURGICAL METHODS OF GINGIVAL RETRACTION

**Rada Kazakova¹, Christo Kissov¹, Georgi Tomov², Angelina Vlahova¹,
Nikola Stamenov², Stefan Zlatev¹, Emiliya Karaslavova³
1MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine,
Department of Prosthetic Dentistry
2MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine,
Department of Periodontology and Oral Mucosal Diseases
3Biomedical Analysis, Ltd.**

Abstract:

Introduction: Nowadays, there is a variety of different retraction methods. Dentists must be well informed about them, so that they can choose the proper one according to the clinical case.

The aim of the current study is to evaluate the interdependence between dentists' location and awareness of the different surgical methods of gingival retraction – dental lasers in particular.

Material and methods: A survey was conducted among 94 dentists. It included two questionnaires with open questions about the different surgical methods of gingival retraction.

Results: Dentists are less familiar with the surgical methods, compared to the classic ones. Dentists in big cities are more informed about the different means of gingival retraction, especially dental lasers. They are also more willing to buy and use contemporary devices in their practices.

Conclusion: An information campaign should be held on the modern means of gingival retraction.

Key words: survey, location, surgical gingival retraction, dental lasers

Въведение: От изключителна важност за клиницистите е тяхното добро познаване на различните методи за гингивална ретракция преди снемане на отпечатък. От правилния подбор на метод за обратимо избутване (класически механично-химични) или отнемане на

вътрешната стена на сулкусния епител (хирургични) в зависимост от клиничния случай зависи точността на бъдещата протезна конструкция.

Целта на настоящото проучване е да изследва зависимостта между местоположението и информираността на лекарите по дентална медицина (ЛДМ) относно хирургичните методи на ретракция на гингивалния сулкус, в частност денталните лазери.

Материал и методи: Извърши се анонимно анкетно проучване сред 94 ЛДМ. Изготвиха се две анкетни карти, които съдържаха специфично зададени въпроси (въпросите в двете анкетни части бяха сходни и съдържаха отворени и затворени отговори) и се попълваха в определена последователност. В началната си част и двете анкети съдържат социално-демографски характеристики на изследваните ЛДМ: пол, възраст, продължителност на трудов стаж, придобита специалност и ако да – каква, и населено място.

В първата анкета (съдържаща въпроси с отворени, ненасочващи отговори) се добива информация относно знанията на анкетираните за хирургичните методи за ретракция, приложението им в практиката и евентуално наличие на даден вид хирургичен инструментариум в денталните кабинети.

След попълването и предаването на първата анкета на изследваните се дава втора анкета (със затворени, насочващи въпроси), в която са конкретно изброени хирургичните методи за ретракция в денталната медицина. С последащ въпрос (отворен) се анализира мнението на анкетираните за използваните хирургични методи за ретракция. Последните 4 въпроса във втора анкета са свързани с използването на различни видове лазери в практиката, желанието да се закупи такъв, анализират се познанията в сферата на лазерната дентална медицина и по-конкретно – за подготовка на венечната стена за снемане на отпечатък.

Статистически методи: Резултатите са обработени със статистически пакет SPSS ver. 19 и са статистически значими при ниво на значимост $\alpha=0,05$.

Приложени са методите:

- Deskриптивен анализ за описание на структурата на процеси и явления;
- χ^2 -анализ (Chi-squared test) – за установяване на зависимости между качествени променливи;
- Т-критерий на Стюдънт – за сравнение между две извадки с количествени променливи. Там, където разпределението на количествените променливите не беше нормално, се използва непараметричния аналог на t-теста, а именно – u-критерия на Mann-Whitney;
- Дисперсионен анализ (One Way Anova), като за множествените междугрупови сравнения в зависимост от условията е използван last significant difference (LSD) или Dunnett's T3;
- Използвани са непараметрични статистически анализи: Kruskal-Wallis one-way analysis (аналог на параметричния дисперсионен анализ) и Friedman test (за три и повече зависими извадки за количествени променливи);
- Графичен анализ за онагледяване на получените резултати.

Резултати и обсъждане:

В Табл. 1 е дадена зависимостта между използването на лазер в денталната практика и населеното място на анкетираните ЛДМ. Един от най-високите проценти на съобщилите, че използват в практиката си лазер, са живеещите в София, Търговище, Пловдив и Ямбол. Констатира се, че нито един от анкетираните от Стара Загора, Шумен, Исперих, Мездра и Козлодуй не са използвали лазер.

Табл. 1. Използване на лазер в зависимост от населеното място на изследваните ЛДМ.

Населено място		Работили ли сте с лазер във Вашата практика?		Общо
		Не	Да	
София	Брой	24	11	35
	%	68,6%	31,4%	100,0%
Пловдив	Брой	9	4	13
	%	69,2%	30,8%	100,0%
Ямбол	Брой	7	3	10
	%	70,0%	30,0%	100,0%
Търговище	Брой	6	5	11
	%	54,5%	45,5%	100,0%
Враца	Брой	8	2	10
	%	80,0%	20,0%	100,0%
Стара Загора	Брой	4	0	4
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Шумен	Брой	1	0	1
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Попово	Брой	5	1	6
	%	83,3%	16,7%	100,0%
Исперих	Брой	1	0	1
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Мездра	Брой	2	0	2
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Козлодуй	Брой	1	0	1
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Общо	Брой	68	26	94
	%	72,3%	27,7%	100,0%

Само ЛДМ от 4 населени места (от общо 11) съобщават, че познават различните видове лазери и техните приложения в медицината, като най-голям е процентът на практикуващите в Търговище – 80,0%, следвани от ЛДМ от Пловдив – 60,0% и тези в Ямбол – 40,0%. Трудно е да се обясни защо е най-малък процента на познаващи различните видове лазери в София – 29,0%. Информираността за различните видове лазери и тяхното използване за медицински цели се влияе статистически значимо от населеното място (Likelihood Ratio=17,745, p=0,023).

Информираността за видовете лазери, които могат да се използват за гингивална ретракция (при зададен въпрос с отворен отговор), сочи, че само 7,4% от анкетираните познават някакъв вид дентален лазер. Относно конкретното посочване на видовете дентални лазери – 17% са посочили един или няколко от изброените лазери (1, 2, 3, 5). Ниското ниво на знания относно видовете дентални лазери и тяхното приложение в настоящото изследване посочва нуждата от повишаването на информираността сред ЛДМ за възможностите и клиничните позитиви на лазерната гингивална ретракция (4, 6).

От използваните дентални лазери най-познат сред изследваните е диодният лазер – 20%, следван от CO₂ лазер – 14,3%.

Информираността сред ЛДМ в зависимост от местонахождението на практиката им сочи, че нито един от анкетираните от Стара Загора, Шумен, Исперих, Мездра и Козлодуй не са използвали в практиката си дентален лазер.

Заклучение: В много от населените места липсва информираност относно различните видове хирургични ретракционни техники, в частност на денталните лазери. Изисква се провеждане на информационни кампании за разясняване на възможностите на денталните лазери в ежедневната дентална практика.

Библиография:

1. Bennani, V., JM Aarts, LH He. A comparison of pressure generated by cordless gingival displacement techniques. *J Prosthet Dent*, 2012, 107:388–92.
2. Donovan, TE, WWL Chee. Current concepts in gingival displacement. *Dent Clin N Am*, 2004;48:433-44.
3. S. Ahmed, TE Donovan. Gingival displacement: Survey results of dentists' practice procedures. *J Prosthet Dent*, 2015, 114(1):81-5.
4. Samet, N., M. Shohat, A. Livny, EI Weiss. A clinical evaluation of fixed partial denture impressions. *J Prosthet Dent*, 2005, 94:112-7.
5. Sarmento, HR, FR Leite, RV Dantas, FA Ogliari, FF Demarco, F. Faot. A double-blind randomized clinical trial of two techniques for gingival displacement. *J Oral Rehabil*, 2014, 41:306-13.
6. Schillingburg, H., RA Hatch, MP Keenan, MW Hemphill. Impression materials and techniques used for cast restorations in eight states. *J Am Dent Assoc*, 1980, 100:696-9.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

CAD / CAM ВИНТОВО ФИКСИРАНА КЕРАМИЧНА КОРОНА ВЪРХУ ИМПЛАНТ. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Ангелина Влахова, Виктор Хаджигаев, Златина Томова, Стефан Златев
Катедра по Протетична дентална медицина,
Факултет по дентална медицина, Пловдив, България

CAD / CAM SCREW-RETAINED CERAMIC IMPLANT-SUPPORTED CROWN. CLINICAL CASE

Angelina Vlahova, Viktor Hadzhigaev, Zlatina Tomova, Stefan Zlatev
Department of Prosthetic Dental Medicine,
Faculty of Dental Medicine, Plovdiv, Bulgaria

Abstract

In the modern Dentistry digital technologies and Implantology are with priority. The aim of this study is to present a clinical case of a screw-retained ceramic implant-supported crown made by CAD / CAM technology. The main clinical steps are described and discussed. CAD / CAM manufacturing is an extremely precise alternative of the conventional prosthetic treatment.

Key words: CAD / CAM, screw-retained, implant-supported, ceramic crown

Увод

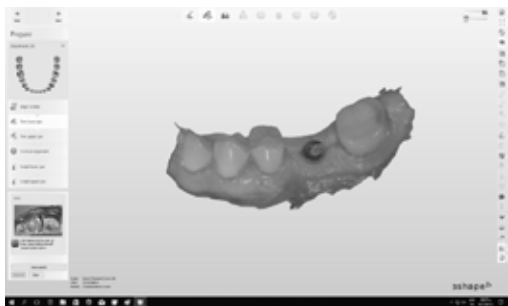
В съвременния етап на развитие на денталната медицина голям приоритет имат дигиталните технологии^{7,8} и имплантологията².

Целта на настоящата публикация е да представи клиничен случай с изработване на CAD / CAM винтово фиксирана керамична корона върху имплант.

Клиничен случай

Пациентка на 40 години се обърна към нас за изработване на коронка върху имплант Alfa Bio Tec, модификация SPI, дължина 10 мм и диаметър 3,75 мм в областта на долен ляв първи молар при налични съседни зъби и антагонисти (Фиг.1). Взехме решение да изработим единична коронка по CAD / CAM технология от керамика на основата на циркониев диоксид.

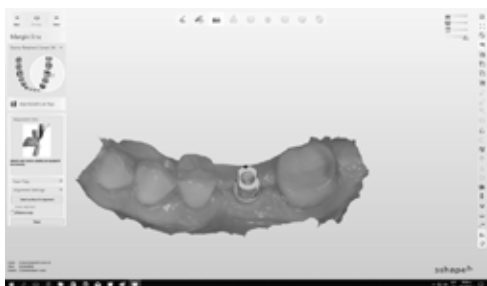
На пациентката беше направено предварително интраорално сканиране с TRIOS Intraoral Scanner, 3Shape (Фиг.2) след сваляне на формирация меките тъкани винт от импланта и допълнително с фиксирано върху него тяло за сканиране (на англ. Scan body или Scan flag) (Фиг.3). С компютърна програма 3Shape Dental System чрез опция Implant Studio беше конструирана винтово фиксирана единична коронка (Фиг.4), която беше изрязана от несинтерована керамика на основата на циркониев диоксид. След оцветяване и провеждане на Pre-Dry Thermal Cycle, последван от режим на синтероване и охлаждане и финално глазиране конструкцията беше завършена .



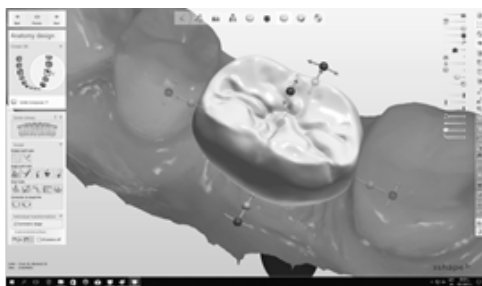
Фиг.1: Единичен имплант в областта на зъб 36.



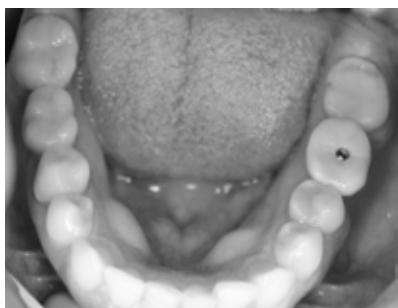
Фиг.2: TRIOS Intraoral Scanner, 3Shape.



Фиг.3: Scan body



Фиг.4: Етап от компютърния дизайн.



Фиг.5: Винтово фиксираната керамична корона.



Фиг.6: Крайният резултат.

За фиксиране на конструкцията върху импланта беше необходима фабрична титаниева основа Alfa Bio Tec Ti-Base, която беше циментирана екстраорално към монолитната коронка с композитен цимент и излишъците бяха почистени. След това коронката беше винтово фиксирана върху импланта (Фиг.5) с помощта на отверка и динамометричен ключ. Главата на винта беше покрита с минимално количество тестообразен силикон и отворът над нея беше запечатан с композитен obturated материал (Фиг.6).

Голямо предимство на винтово фиксираните възстановявания е екстроралното циментиране, което свежда почти до нула риска от наличие на напочистен цимент, предизвикващ дразнене на меките тъкани около импланта, с евентуален периимплантит и загуба на кост ^{4,6}. Освен това при винтово фиксираните възстановявания реално има само една граница – тази между импланта и конструкцията, докато при циментираните границите са две – между импланта и надстройката и между надстройката и конструкцията, което е свързано с наличието на евентуални микроцепнатини, с риск от разциментиране или инфекция .

Отслабването на здравината в резултат от изрязването на канал⁵, през който минава винта на винтово фиксираните възстановявания се компенсира от използването на CAD / CAM керамики на основата на циркониев диоксид или литиев дисиликат с повишени механично-якостни свойства^{1,3}.

В заключение може да заявим, че съвременните CAD / CAM се оказаха изключително ефективни при решаване на конкретния клиничен случай и могат да бъдат използвани като алтернатива на конвенционалното надимплантно зъбопротезиране.

Благодарности: Настоящата публикация е реализирана по Вътреуниверситетски Научен Проект № 03 / 2017 на Медицински Университет – Пловдив, България. Клиничният случай е изработен в CAD / CAM Център в Катедра по протетична дентална медицина на Факултет по дентална медицина на МУ – Пловдив.

Библиография:

1. Влахова, А., В. Хаджигаяев, Р. Казакова, Т. Божкова, Ст. Златев. Влияние на дебелината на керамиката върху цвета на CAD/CAM мостови конструкции. Клиничен случай. Сборник „Наука и Младост“, 2016, МУ – Пловдив, с. 209-211.
2. Кисов, Хр., Р. Казакова, А. Влахова. CAD/CAM революцията в стоматологичната професия. СДК и НУС, 2014, vol. 13, бр. 2, с. 39-42.
3. Тодоров, Г., А. Влахова, В. Хаджигаяев, Р. Казакова, С. Златев. Етапно изработване на конструкция по CAD/CAM технологията. Лекция с демонстрация. IV Национален форум по дентална медицина – Плевен, 27-29. 03. 2015 г.
4. Nissan J, Narobai D, Gross O, Ghelfan O, Chaushu G. Long-term outcome of cemented versus screw-retained implant-supported partial restorations. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011 Sep-Oct;26(5):1102-7. PubMed PMID: 22010095
5. Obermeier M, Ristow O, Erdelt K, Beuer F. Mechanical performance of cement-and screw-retained all-ceramic single crowns on dental implants. *Clin Oral Investig*. 2017 Jul 15. doi: 10.1007/s00784-017-2178-z. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28710653
6. Priest G. A Current Perspective on Screw-Retained Single-Implant Restorations: A Review of Pertinent Literature. *J Esthet Restor Dent*. 2017 May 6;29(3):161-171. doi: 10.1111/jerd.12283. Epub 2017 Jan 23. Review. PubMed PMID: 28112854.
7. Vlahova, A., V. Hadzhigaev, Ch. Kissov, R. Kazakova, T. Bozhkova. Optimal preparation junctions for all-ceramic fixed restorations made by CAM 5-S 2 Impression, VHF. *European Medical, Health and Pharmaceutical Journal*, 2015; 8(2):12-14.
8. Vlahova, A., R. Kazakova, T. Bozhkova, V. Hadzhigaev, St. Zlatev, Chr. Kissov, G. Todorov. First steps with CAD/CAM: a single crown design by 3Shape Dental System. *Folia Medica* 2015; 57; Suppl. 1; p. 50-51.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Ангелина Влахова, д.м.,

Доцент в Катедра по протетична дентална медицина,

Факултет по дентална медицина, Медицински Университет – Пловдив

Бул. „Хр. Ботев“ 3

e-mail: a_vlahova@yahoo.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ВЛИЯНИЕ НА БЕЗАЛКОХОЛНИТЕ НАПИТКИ
И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНИЯ РЕФЛУКС ВЪРХУ КОРОЗИОННАТА
УСТОЙЧИВОСТ НА НЕБЛАГОРОДНИ СПЛАВИ ЗА
МЕТАЛОКЕРАМИКА, ПРОИЗВЕДЕНИ ПО МЕТОДА НА
ПРАХОВАТА МЕТАЛУРГИЯ**

**Златина Томова¹, Ангелина Влахова¹, Димитър Радев²,
Христо Кисов¹, Светлин Александров¹**

**¹ Катедра по Протетична дентална медицина
Факултет по дентална медицина, МУ-Пловдив, България**

² Институт по обща и неорганична химия към БАН

**INFLUENCE OF NON-ALCOHOLIC DRINKS AND
GASTROESOPHAGEAL REFLUX ON THE CORROSION
RESISTANCE OF BASE METAL ALLOYS, OBTAINED BY METHODS
OF POWDER METALLURGY**

**Zlatina Tomova¹, Angelina Vlahova¹, Dimitar Radev²,
Christo Kissov¹, Svetlin Alexandrov¹**

**¹ Department of Prosthetic Dental Medicine
Faculty of Dental Medicine, MU- Plovdiv, Bulgaria**

**² Institute of General and Inorganic Chemistry-
Bulgarian Academy of Sciences**

Abstract

In the present study the corrosion resistance of two base metal alloys obtained by methods of powder metallurgy was investigated by open circuit potential measurement. The influence of dynamically changing acidity in the oral cavity due to intake of orange juice, coca- cola and gastroesophageal reflux and other eating disorders was observed. Four groups of specimens were prepared: group 1- made of primarily casted Co-Cr dental alloy Marranium CC, group 2- made of primarily casted Ni-Cr dental alloy Marranium FI, group 3- made of 100% recast of Marranium CC, and group 4- made of 100% recast of Marranium FI. The aim of this study was to investigate the effect of the intake of non- alcoholic drinks and the effect of the hydrochloric acid from gastroesophageal reflux and other eating disorders on the corrosion resistance of the two base metal alloys, obtained by methods of powder metallurgy. In conclusion we can announce that there is a correlation between pH level and the corrosion resistance- the decreasing of pH leads to decreasing of the corrosion resistance. There is no significant difference between the corrosion potential measurements in the four groups at pH≈1,3. The low values of the corrosion potentials measured in group 3 and 4 (100% recast) after the 5-minute stay in orange juice are explained with faster passivation of the metal surface.

Key words: corrosion resistance, powder metallurgy, recast, pH

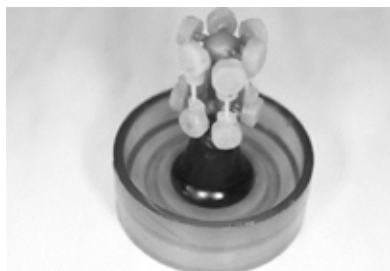
Увод

Като компоненти на кобалт-хромовите и никел-хромовите дентални сплави, произведени по методите на праховата металургия (PM-метода), се използват изключително фини по размери метални прахове, които се размесват и хомогенизират, при което се получава прахообразна смес с абсолютно равномерно разпределение на компонентите на сплавта. От тази прахообразна смес се формират таблетки-заготовки с желаните размери и тегло. Заготовките се подлагат на синтероване (спичане) във вакуумна пещ при температури в диапазона 1270- 1300С, т.е. температура, по-ниска от температурите на топене на отделните компоненти на сплавта (3, 6). Честа практика в зъботехническите лаборатории при отливане на металния скелет е комбинираната употреба на нова сплав с определено количество сплав, която вече е стапяна за леене на предишна конструкция, т. нар. леяк, като редица изследвания показват, че това води до влошаване на качествата на конструкцията, включително и на корозионната ѝ устойчивост (2, 7). Условието в устната кухина динамично се променя при прием на плодови сокове и газирани напитки, които макар и за кратък период от време променят киселинността на средата и състава на слюнката и образувания от нея биофилм. От ендогенните фактори е доказано влияние върху органите в устната кухина са регургитацията на стомашен сок при ГЕРБ (гастроезофагеална рефлуксна болест) и други хранителни разстройства (4).

Целта на изследването е да даде информация за влиянието на приема на плодови сокове и кока-кола, както и за влиянието на солната киселина, попаднала в устата при регургитация и други хранителни разстройства върху корозионната устойчивост на кобалт-хромова и никел-хромова сплав, произведени по PM-метода и за промяната на корозионната устойчивост при същите условия, но при употреба на 100% леяк от същите сплави.

Материали и методи: Моделирахме осъщени прототипи (Фиг.1), които бяха опаковани и отлети (Фиг.2) от два вида благородни сплави за металокерамика, произведени по метода на праховата металургия. Изработихме четири групи опитни образци.

Първата група беше изработена от първично отлята кобалт-хромовата сплав Marranium CC, втората група - от първично отлята никел-хромовата сплав Marranium FI, третата група - от 100% леяк Marranium CC, четвъртата група - от 100% леяк Marranium FI.



Фиг.1. Осъщени прототипи



Фиг.2. Освободената отливка

Опитните образци бяха поставени в епруветки с физиологичен разтвор за един час, след което беше направено измерване на корозионните потенциали с апарата Dentotest six, Атлантис ООД, България (Фиг.3). Активният електрод беше поставен в контакт с опитното тяло, а референтният електрод - в електролита на 2-4мм разстояние от опитния образец (Фиг.4). Киселинността на средата беше проверена с тест-ленти за измерване на рН.

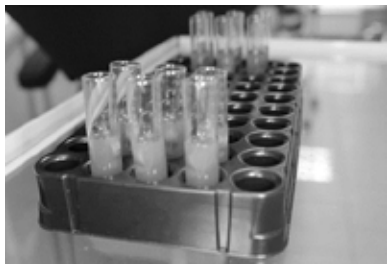


Фиг.3. Апаратът Dentotest six

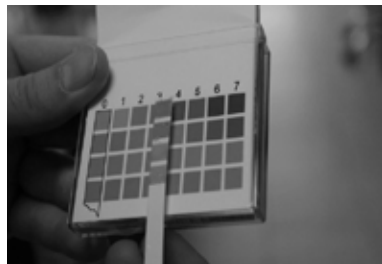


Фиг.4. Позициониране на електродите

Следващото измерване на корозионните потенциали беше направено след 5-минутен престой на опитните тела в епруветки с прясно изцеден фреш - портокал (Фиг.5). Киселинността беше проверена с тест-ленти (Фиг.6).



Фиг.5. Опитни тела в портокалов сок

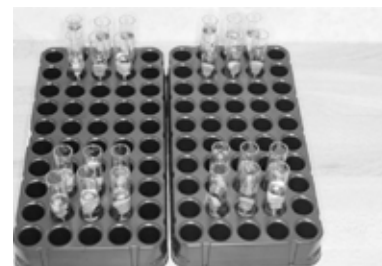


Фиг.6. Проверка на киселинността

Третото измерване беше направено след престой в епруветки с кока-кола (Фиг.7). Четвъртото измерване беше направено след престой в 0.05M HCl - 0.18% разтвор (Фиг.8).



Фиг.7. Опитни тела в кока-кола



Фиг.8. Опитни тела в солна киселина

Резултати и обсъждане: При сравнение на първично и вторично отлята кобалт-хромова сплав (съответно първа и трета група опитни образци) статистическият анализ показва, че разликите в корозионните потенциали са статистически значими при престой във физиологичен разтвор ($p=0.000829$) и кока-кола ($p=0.00049$) и са статистически незначими при престой във фреш портокал ($p=0.969$) и солна киселина ($p=0.354$). При сравнение на първично и вторично отлята никел-хромова сплав (съответно втора и четвърта група опитни образци) статистическият анализ показва, че разликите в корозионните потенциали са статистически значими при престой във физиологичен разтвор ($p=0.000141$) и кока-кола ($p=0.000455$) и са статистически незначими при престой във фреш портокал ($p=0.589$) и солна киселина ($p=0.463$). Това означава, че корозионната устойчивост на металокерамични конструкции с инфраструктура от първично отлята сплав и корозионната устойчивост на тези от повторно отлятата сплав (100% лежак от същата сплав) е различна при нормални условия (физиологичен разтвор) и при прием на фреш от портокал (в полза на първично

отлятата сплав) и е сходна при прием на кока-кола и при регургитация на стомашен сок (солна киселина). Не се установяват статистически значими разлики в корозионните потенциали между групите от първично отлята кобалт-хромова (първа група) и първично отлята никел-хромова сплав (втора група) при престой в изследваните разтвори. Това ни дава основание да предположим, че биопоносимостта на никел-хромовата сплав е не по-лоша от тази на кобалт-хромовата сплав, когато за производството на сплавите се използват методите на праховата металургия. Няма статистически значима разлика в стойностите на корозионните потенциали на четирите групи опитни образци при престой в солна киселина, което означава, че под влияние на стомашния сок при ГЕРБ и други хранителни разстройства конструкциите с инфраструктура от кобалт-хромова и никел-хромова сплав, произведени по РМ-метода ще са със сходна корозионна устойчивост, дори и при употребата на леяк. Интерес представляват ниските стойности на корозионните потенциали при престой във фреш портокал на втора и четвърта група опитни тела (леяци съответно от кобалт-хромовата и никел-хромовата сплав). Предполага се, че това се дължи на бързо настъпващо пасивиране (5) на металната повърхност от съставки на плодовия сок.

Заклучение: При прием на безалкохолни напитки и при регургитация на стомашен сок при пациенти с ГЕРБ и други хранителни разстройства киселинността в устната кухина се променя, което води и до промяна на корозионната устойчивост на сплавите в металокерамичните конструкции – понижаването на рН води до понижаване на корозионната устойчивост на металните сплави.

Стойностите в изследваните групи не превишават допустимите стойности на корозионен потенциал за биопоносимост, който е от 0 до -150mV (1). Това означава, че кобалт-хромовата сплав и никел-хромовата сплав, произведени по метода на праховата металургия, се отличават с висока корозионна устойчивост и висока биопоносимост, дори и в случаите, когато се използва вторично отлята сплав(леяк).

Благодарности: Настоящата презентация е реализирана по Научен Проект „Старт на докторска програма“ № СДП-14/2017г. Опитните образци са изработени в Зъботехническата лаборатория към катедрата по Протетична дентална медицина. Изследванията са проведени в Катедрата по Протетична дентална медицина със съдействието на асистент от Катедра Образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия.

Библиография:

1. Ботушанов, П., Ст. Владимиров. Ендодонтия: теория и практика. Автоспектър, Пловдив, 2001
2. Влахова, А., Р. Казакова, Хр. Кисов. Честота на изграждане на силно разрушени зъби с ляти метални щифтови пънчета – анализ на работни модели. Сборник „Наука и младост“ на МНД „Асклепий“, Пловдив 2013, с. 407-410.
3. Кисов, Хр. Стоматологична керамика. Част I. Основни принципи, материали и инструменти. Индекс, София, 1997
4. Corrêa, M.C., M.M. Lercio, M.A. Henry. Study in oral cavity alterations in patients with gastroesophageal reflux disease. Arq Gastroenterol, 2008 Apr/June, 45(2):132-6, PMID:18622467
5. Poljak-Guberina, R., D. Knezović-Zlatarić, M. Katunarić. Dental alloys and corrosion resistance. Acta Stomat Croat, 2002, 447-450
6. Radev, D., L. Primatarova, M. Marinov. Titanium and nickel based alloys for medical applications, obtained by powder metallurgy technique. Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, 2009 Oct, 11(10):1525-1528
7. Vlahova A, Kissov C, Kazakova R, Popova E, Todorov G (2014) Masking the Metal Color of Cast Post-and-Core Restorations by Metal Ceramic Caps: A Clinical Report. JSM Dent 2(2): 1024.

Адрес за кореспонденция: д-р Златина Томова, ФДМ, МУ – Пловдив

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРАКТИЧЕСКИ ИЗПИТ ПО
„ТЕХНОЛОГИЯ НА ЗЪБНИТЕ ПРОТЕЗИ” НА СТУДЕНТИТЕ ОТ
СПЕЦИАЛНОСТ ЗЪБОТЕХНИК ПРИ МЕДИЦИНСКИ КОЛЕЖ-
ПЛОВДИВ**

Явор Калъчев, Емил Тенев, Илия Наков, Атанас Ботев
Медицински университет-Пловдив, Факултет по дентална медицина,
катедра Протетична дентална медицина

**ANALYSIS THE PRACTICAL STATE EXAMINATION RESULTS OF
„TECHNOLOGY OF DENTURES” OF THE STUDENT IN DENTAL
TECHNICIAN SPECIALITY IN THE MEDICAL COLEGE-PLOVDIV**

Yavor Kalachev, Emil Tenev, Iliia Nakov, Atanas Botev
Medical University-Plovdiv, Faculty of dental medicine, Department of
Prosthetic Dentistry

Abstract: “Technology of Dentures” is an obligatory discipline according to the state requirements. It has been taught for four semesters. The curriculum is a total of 840 hours, 180 out of which are lectures and 660 are practical exercises which corresponds to 46 credits and after passing the state examination the student receives another 4 credits. The analysis of the organization, the conduction and evaluation of the practical state examinations will show the deficiencies in the technology of partial dentures and will point a way for their removal.

Key words: dental technician, practical examination, anonymity, criteria

УВОД: Обучението на студентите в специалност „Зъботехник“ при Медицински колеж-Пловдив се провежда по учебни планове и програми, в които основен приоритет е практическото обучение. Според единните държавни изисквания то трябва да бъде над 50 % от общия хорариум. „Технология на зъбните протези” е основна учебна дисциплина при обучението на студентите от специалност „Зъботехник“. Изучава се в два основни раздела:

Раздел – неподвижно протезиране в 2 части: коронки и мостови протези.

Раздел – подвижно протезиране - в 2 части: частични сменяеми протези и цели протези.

Дисциплината „Технология на зъбните протези“ запознава студентите с последователността на лабораторните етапи, материалите, инструментариума и апаратурата, които са необходими за изработването на различните протезни конструкции. Всяка част от обучението по гореспоменатите дисциплини завършва със семестриален практически и теоретичен изпити, а в края на обучението си студентите полагат държавен изпит.

ЦЕЛ: на настоящата публикация е да анализират резултатите от практическият държавен изпит по дисциплината „Технология на зъбните протези”.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: В МК-Пловдив студентите от специалност „Зъботехник“ след приключване на шести семестър полагат държавен изпит, който се състои от две части-теоретичен и практичен.

Практическият изпит се провежда в два дни, като в първият ден се полага изпит върху неподвижно протезиране (мостови конструкции), а във втория ден върху подвижно протезиране (тотални протези).

Обективността на оценяването на практическите работи на студентите се осигурява от еднакви изпитни условия при които са поставени: **фантомни модели; консумативи и апаратура; продължителност на изпита-5 учебни часа; анонимност при оценяването; оценяване по предварително изготвени критерии.**

След приключване на изпита, изработените протезни конструкции се засекретяват от преподавателите, които не участват в комисията по оценяване. Оценяването на изпитните работи се извършва от комисия, назначена от директора на Медицински Колеж – Пловдив, с председател хабилитирано лице. Оценка се формира по предварително изготвени и приети на съвет на специалността критерии.

Прегледът на практическите работи се извършва независимо от 2 преподаватели от Медицински университет–Медицински колеж-Пловдив. При възникване на несъответствие по някой от показателите въпроса се решава от арбитър, който има последната дума.

Оценката на практическите работи се извършва съобразно приетите в МУ критерии за оценка на практическата работа на студентите (фиг.1 и фиг. 2). Същността на оценяването се състои отнемане на част от общата оценка, която при спазване на всички критерии за оценяването е отличен б.

I. При спазване на критерии от т. 1 до т. 6 на II – Отличен 6.00

II. При допуснати грешки, се отнема за всяка една от тях по:

- | | |
|--|--------|
| 1. Отливане на работен модел и включване в оклудатор | - 1.00 |
| 2. Оформяне на подвижни пълчета (радиране и очертаване на границите) | - 0.50 |
| 3. Моделиране на мостовата конструкция в съотношение с антагонистите и съседните зъби | - 1.00 |
| 4. Хигиеничност на мостовото тяло | - 0.50 |
| 5. Вестибуло-лингвален размер на мостовото тяло | - 0.50 |
| 6. Подготовка на вестибуларната повърхност за естетично покритие (изрязване и поставяне на ретенции) | - 0.50 |

III. При неспазване на критериите от т. 1 до т. 6 на II – Слаб 2.00

фиг. 1 Критерии за оценка на практическите работи при изработване на мостови протези.

I. При спазване на критерии от т. 1 до т. 8 на II – Отличен 6.00

II. При допуснати грешки, се отнема за всяка една от тях по:

- | | |
|---|--------|
| 1. Очертаване на границите на празното поле | - 0.50 |
| 2. Адаптиране и изрязване на базис плаките | - 0.50 |
| 3. Восьчлени валове (височина, форма) | - 0.50 |
| 4. Включване в оклудатор /артикулятор/ спрямо тригер – ни | - 0.50 |
| 5. Ортогатно нареждане на изкуствените зъби | - 1.00 |
| 6. Изрязване на компенсационните криви | - 0.25 |
| 7. Припокриване в областта на фронта | - 0.25 |
| 8. Функционално – фонетично моделиране на протезите | - 0.25 |

III. При неспазване на критериите от т. 1 до т. 8 на II – Слаб 2.00

фиг. 2 Критерии за оценка на практическите работи при нареждане на зъбии на тотални протези.

РЕЗУЛТАТИ: Получените резултати са поместени в таблици, които отразяват изпълнението на отделните критерии (таблици 1 и 2).

№	Оценка	I	II						III
			1	2	3	4	5	6	
1	4		0	0	X	0	X	X	X
2	5		0	0	0	0	X	X	X
3	6	0	0	0	0	0	0	0	X
4	5		0	0	0	0	X	X	X
5	5		0	0	0	0	X	X	X
6	4		0	0	X	0	X	X	X
7	2		X	X	X	X	X	X	0
8	3		X	0	X	0	X	X	X
9	6	0	0	0	0	0	0	0	X
10	3		X	0	X	0	X	X	X
11	5		0	0	0	0	X	X	X
12	2		X	X	X	X	X	X	0
13	6	0	0	0	0	0	0	0	X
14	5		0	0	0	0	X	X	X
15	5		0	0	0	0	X	X	X
16	5		0	0	0	0	X	X	X
17	3		X	0	X	0	X	X	X
18	3		X	0	X	0	X	X	X
19	5		0	0	X	0	0	0	X
20	6	0	0	0	0	0	0	0	X
21	6	0	0	0	0	0	0	0	X
22	4		X	0	X	0	0	0	X
23	6	0	0	0	0	0	0	0	X
24	5		0	0	X	0	0	0	X
25	6	0	0	0	0	0	0	0	X
26	6	0	0	0	0	0	0	0	X
27	5		0	0	X	0	0	0	X
28	5		0	0	X	0	0	0	X
29	4		X	0	X	0	0	0	X
30	4		X	0	X	0	0	0	X

легенда – 0 - да, X - не

Таблица 1. Резултати от практически изпит при изработване на мостови протези

№	Оценка	I	II								III	
			1	2	3	4	5	6	7	8		
1	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X
2	3		X	X	X	X	X	0	0	0	0	X
3	5		0	0	0	0	0	X	X	0	X	
4	5		0	0	0	0	0	X	X	0	X	
5	3		X	X	X	X	X	0	0	0	X	
6	5		0	0	0	0	0	X	X	0	X	
7	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	
8	4		X	X	X	0	0	X	0	X	X	
9	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	
10	4		X	X	X	0	0	X	0	X	X	
11	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	
12	4		X	X	X	0	0	X	0	X	X	
13	5		0	0	0	0	0	X	X	0	X	
14	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	
15	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	
16	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	
17	5		0	0	0	0	0	X	X	0	X	
18	5		0	0	0	0	0	X	X	0	X	
19	5		0	0	0	0	0	X	X	0	X	
20	5		0	0	0	0	0	X	X	0	X	
21	4		X	X	X	0	0	X	0	X	X	
22	5		0	0	0	0	0	X	X	0	X	
23	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	
24	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	
25	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	
26	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	
27	5		0	0	0	0	0	X	X	0	X	
28	5		0	0	0	0	0	X	X	0	X	
29	4		X	X	X	0	0	X	0	X	X	
30	4		X	X	X	0	0	X	0	X	X	

легенда – 0 - да, X - не

Таблица 2. Резултати от практически изпит при нареждане на зъби на тотални протези

Резултатите от проверката на практическите работи могат да се обобщят както следва:

При изработване на мостови протези.

- ❖ броят на отличните оценки е 8 (25%), а на слабите 2 (6,6%).
- ❖ по-голяма част от студентите са спазили основните принципи за изработване на мостови протезни конструкции, а именно:
 - отливане на работен модел и включване в оклудатор-23 (76,6%).
 - оформяне на подвижни пънчета (радиране и очертаване на границите)-28 (93,3%).
 - моделиране на мостовата конструкция в съотношение с антагонистите и съседните зъби-17 (56,6%).
 - хигиеничност на мостовото тяло-28 (93,3%).
 - вестибуло-лингвален размер на мостовото тяло-14 (46,6%).
 - подготовка на вестибуларната повърхност за естетично покритие (изрязване и поставяне на ретенции)-14 (46,6%).

При изработване на тотални протези..

- ❖ броят на отличните оценки е 11-(36,6%).
- ❖ по-голяма част от студентите са спазили основните принципи за нареждането на изкуствените зъби, а именно:
 - включване в оклудатор (артикулятор) спрямо трите равнини-73,3%.
 - ортогнатно нареждане на изкуствените зъби-73,3%.
 - изрязване на компенсационните криви-73,3%
 - припокриване в областта на фронта-93,3%.
 - очертаване на границите протезното поле-93,3%.
 - адаптиране и изрязване на базис плаките-43,3%.
 - въсъчни валове (височина, форма)-63,3%.

Получените резултати могат да се интерпретират по следният начин:

- ❖ по-голяма част от студентите са усвоили основните принципи за изработване на мостови конструкции и тотални протези.
- ❖ малкият процент от студентите, които не са спазили някои от изискванията за изработване на протезните конструкции се обяснява с факта, че изпълнението им се извършва на „фантомни“ модели. Тези грешки биха могли лесно да се корегират при започване на работа в зъботехническите лаборатории.
- ❖ анализът на получените резултати показва, че студентите имат добра подготовка по дисциплината „Технология на зъбните протези“.На това се дължат високите резултати, които показват и на двете части на изпита (отлични и много добри оценки-63,2% при тоталните протези и 73,2% при мостовите конструкции). Средните оценки са сравнително малко-13,3% при мостовите конструкции и 6,6% при тоталните протези.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Резултатите от практическия изпит показват грешките от студентите при изработването на протезните конструкции и какви мерки трябва да се набележат за отстраняването им. Тези данни могат да послужат като основа на бъдещи изследвания и да се използват за подобряване на качеството на обучение.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Митова М.-Методика на обучението по практика в Медицинските колежи, София, 1998.
2. Пеев Т.-Зъбни протези и ортодонски апарати, София, 1999.
3. Филчев А., Ралев Р.-Пропедевтика на протетичната дентална медицина, София, Скала, 2010.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

APPLICATION OF ARTIFICIAL POSTERIOR TEETH WITH 0-DEGREE OF CUSPAL ANGULATIONS IN REMOVABLE PROSTHESIS – LITERATURE REVIEW

Mariana Dimova-Gabrovska¹, Desislava Dimitrova²

1Medical University – Sofia, 2Dental Clinic “Edinstvo” – Sofia, Bulgaria

Abstract: The planning of removable denture is a highly responsible step that requires particular attention in terms of proper redistribution of the pressure, preserving the underlying tissues, providing chewing efficiency and satisfying the aesthetic needs of the patient. A key factor for success in these cases is the appropriate choice of occlusal forms of artificial teeth. The aim of this review is to identify possible applications and limitations on the use of posterior teeth with cuspal angulation of 0 degrees, in removable prosthesis. Material of this review is the data from 29 literary sources, selected from total number of 235 scientific papers by keywords, from August to October 2017. Results: In patients with cross bite, II and III class malocclusions, bruxism, etc., application of the non-anatomical teeth provide freedom of the movements, reduction of harmful horizontal forces, reduction of the compression on the underlying tissues and easy articulation. The disadvantages are related to food tearing problems and a possibility of disturbance in articulation of some sounds.

Conclusion: knowing the different occlusal forms and applying them according to anatomical and physiological requirements would help to improve the quality of the removable dentures and moreover increasing the degree of patient’s satisfaction.

Keywords: 0-degrees teeth, removable prosthesis

Introduction

Partial and complete dentures provide the opportunity to restore chewing function and improve the quality of life of patients. However, there are a number of studies showing resorption of alveolar bone in patients, who are wearing dentures. The reason for this is often complex - number of missing teeth, length of period without prosthesis, initial volume and height of the bone, etc. As a major factor for the resorption the pressure of the dentures is indicated (Tallgren, 2003). Often it passes the required threshold, which in turn leads to a disturbance of blood circulation and, consequently, a change in bone metabolic processes. Matsuo et al. (Matsuo, 1996) find that a pressure of 27 to 68 g/sm² stimulates fibroblasts, which in turn initiates the alveolar bone remodeling. Other authors (Berg, 1967) found that the pressure transmitted to underlying tissues

should not exceed 1.3 kPa. All these give reason to emphasize the striving to preserve the condition of the oral structures and to reduce the provided stress.

Restoring chewing function through removable dentures requires a complex approach and attention in each of the manufacturing stages. This implies an in-depth analysis of the condition of the underlying tissues, assessment of the type of the bite, the general health of the patient, knowing the history of previous treatments, the economic status and motivation of the patient, as well as aesthetic considerations (Xie, 2015). Of particular importance are the knowledge and the potential of the dentist about the application of the laws of physics and biomechanics in the restoration of normal physiological functions. The purpose of their practical application is to provide balance between the functional-mechanical effects and the biological reactivity of the tissues, increase the chewing efficiency and maximum stability of the prosthetic structures (Bural, 2016)

Making total or partial dentures is a complex process, which requires particular attention at every single stage. A key factor for the successful treatment in such cases is the choice of appropriate artificial teeth for each patient. Usually for the dental practitioners this is an automatic procedure, and often its importance is neglected. Nowadays, there is a tremendous variety of artificial teeth - different colors, shapes, length, width, cuspal angulation of the posterior teeth. The choice of suitable artificial teeth should be fully consistent with the properties of dental materials and, in particular, with the anatomical and physiological requirements of a patient (Vasanth Kumar, 2011).

Knowing the possibilities of using artificial posterior teeth with different cuspal angulation would be of particular advantage in the planning and making partial and complete dentures. Properly selected teeth are a prerequisite for proper pressure redistribution, saving the underlying tissues and fully satisfying the patient's needs.

Purpose

The aim of the present literature review is to present and analyze the current science data on the use of artificial posterior teeth with 0-degree cuspal angulation in a removable prosthesis.

Materials and methods

An electronic search was conducted in the following databases: PubMed, Google (August 2017 to October 2017) by keywords: „изкуственизъби”, „наклоннатуберкули”, „0-градусов наклон”, „целипротези”, „частичнипротези” and the corresponding terms in English, German, Russian and French: artificial teeth”, „cuspal angulations”, “0°posteriors”, “partial dentures”, “total dentures”, „Prothesenzähne“, „Höckerneigung“, „0-GradNeigung“, „Vollprothesen“, „Teilprothesen“, „протезныезубы“, „наклонбургорков“, „0-градусный наклон“, „полныепротезы“, „частичныепротезы“, „inclination des cuspides 0 degrés”, “Prothèsespartiellesamovibles”, “Prothèsetotales”. 235 literary sources have been found; those whose are not related to the subject of this review are excluded, which resulted in a final selection of 29 scientific papers. The data are analyzed, summarized and presented in the main part of this review.

Results and discussion

The artificial posterior teeth with cuspal angulation of the 0 degrees are considered as non-anatomic, which provide complete freedom in the lateral movements of the lower jaw. They are suitable for preparation of total prostheses where the 0-degrees teeth are preferred. The wider vestibular-lingual surface contributes to the function and significantly reduces the period of adaptation, and their appearance resembles worn natural teeth. Such teeth can be arranged in a bilaterally balanced occlusion with an individual compensation curve or in a flat linear occlusion (Jani, 1974). According to some authors (Honorato Villa et al., 1962) they can be aligned with their lingual surfaces in a straight line, which in turn provides a level of buccal contour for good aesthetic appearance and function. According to Davies et al. (Davies, 2001) the ideal occlusion of the prosthesis is that which limits the inclination of the structure itself and ensures minimal distortion of the peripheral sealing. For the construction of total prostheses, the underlying tissues and the chewing pattern are of particular importance. The author recommends the use of 0-degree teeth in patients who perform mainly vertical chewing movements in which only static occlusion

needs to be balanced, without need for balanced dynamic articulation. Such teeth are suitable for patients with flat alveolar ridges or where over-implant dentures are occluding with conventional dentures.

Pozzi (Pozzi, 2015) defines the non-anatomical teeth as appropriate in cases of cross bite and advanced atrophy of the alveolar bone, where stability is reduced. In cases where cross alignment is required, the use of 0-degrees teeth eliminates the use of lower teeth in the upper jaw. Due to the absence of a tubercular ratio, the position of the upper and lower distal teeth can be changed to a condition where there is alignment between the upper and lower alveolar ridges, which greatly relieves provided stress on the underlying tissues. According to the same authors, such teeth should be arranged without overlap in the frontal zone.

Jones P. (Jones, 1972) points out the benefits of using 0-degrees posterior teeth. According to him, they are more adaptable to unusual jaws relations such as Class II and Class III malocclusions, as well as a cross bite. They give the patient a sense of freedom, as they do not interfere with lateral and protrusive sliding movements. Of particular importance is their ability to eliminate horizontal forces considered to be more damaging than vertical ones. It is assumed that such teeth occlude in more than one position, and then the consideration of whether the central relation is a point or a region is dropped. The use of non-anatomical teeth allows using of a simplified and time-saving technique and in the same time offering good comfort and efficiency over a long period of time.

Kydd (Kydd, 1960) investigates the chewing efficiency and the degree of deformation of the base of the prosthesis in various forms of posterior teeth – with cuspal angulation of 0-degrees, 20-degrees and 33-degrees. He found that the 20 and 33-degree teeth caused a more extensive compressive deformation of the bases of the dentures compared to the 0-degree teeth. Concerning chewing efficiency, the data did not show a statistically significant difference in the values of the different types of teeth. It is believed that the most suitable choice of tooth shape is those that neutralize or minimize the horizontal and lateral forces that are the main cause of progressive atrophy of the alveolar bone. Through a special test-machine, Nasr et al. (Nasr, 1967) examined the mechanical effectiveness of the various teeth with different occlusal shapes and the results showed a lack of statistically significant differences between the individual groups.

A Frchette study (Frchette, 1955) aims to identify the distribution of chewing forces in the prosthesis of patients with total dentures but with a different slope of the tubercles of the teeth. Three pairs of prostheses were made for each patient - with non-anatomic (0-degrees), semi-anatomic (20-degrees) and anatomical (30-degrees) teeth. The distribution of forces is reported with the help of an electronic system during chewing carrots, peanuts and roast beef. At 0-degrees teeth, the highest pressure of each tooth is seen on the one side of the alveolar ridge and lowest pressure on the other side, while the 30-degrees teeth show the smallest compression at both sides of the alveolar bone. Regarding to the efficiency of the chewing function, the following values are established: 30-degrees teeth - 81.40%, 20-degrees teeth - 75.61% and 0-degrees teeth - 74.66%. Within the same study, the degree of satisfaction of patients with dentures with different occlusal shape of the used teeth was also taken into account. They point out that the anatomical teeth are great for breaking the food but significantly limit the free sliding movements, the semi-anatomical - as satisfactory in every aspect, as far as non-anatomical are initially assumed skeptically as teeth crushing the food, in the subsequent they are considered as very satisfactory, despite the inability to tear the food. Berg (Berg,1988) also investigates the degree of satisfaction of patients with total dentures made with 0-degree and 30-degree teeth. Participants express their opinion during the insertion of the prosthesis after one and two years after insertion. The results did not show a statistically significant difference in patient satisfaction in the two groups.

Arksornnukit (Arksornnukit et al., 2011) also investigates the distribution of pressure in prosthesis with different material and occlusal shape artificial teeth. 0-degree teeth show significantly lower mean and maximum compression values compared to 33- and 35-degree teeth, regardless of the material they are made of. This allows the authors to determine non-anatomical teeth as suitable for patients with advanced atrophy of the alveolar bone as they provide lower

pressure on underlying tissues. Mankani et al. (Mankani, 2013) also gives an assessment of the provided stress on the underlying tissues under dentures with different teeth. With help of specially designed software and 3D scanner, virtual models of alveolar bone and oral mucosa are created by scanning dentures from patients. Specific areas for reading the values were selected, and the study was performed with a vertical static load of 100N. The results showed the highest values of provided stress on the underlying tissues in 33-degree teeth and the lowest in 0-degree teeth.

The study of Sharry et al. (Sharry, 1960) is also of interest, the aim of which is to determine the effect of occlusal forms on bone defect in prosthetics with whole dentures. With the help of a specially-made test-platform, 18 edentulous skulls with applied total prostheses with anatomic and non-anatomical teeth were tested successively. To imitate the muscle pull in the lateral and protrusive movements of the lower jaw, 6 kg of weights are additionally attached. The results show that under identical load, greater bone deformation is detected under the anatomical forms, and that the deformation is not limited to the area of the alveolar bone supporting the prosthesis, but spreads to more distant areas including, for example, the nasal bones, the medial wall of the orbit and processus zygomaticus.

According to Thompson (Thompson, 1937), non-anatomical teeth are widely used in making of whole dentures because they are less likely to cause discomfort to the patient during chewing function. As an advantage for the dentists, he points out the relatively easier and quicker articulation of the dentures. Poor lateral compression, with the use of 0-degree teeth, is again confirmed, suggesting that the contours and height of the alveolar bone will be maintained for a long period of time. The subject of interest is the Yoshida's study (Yoshida et al., 1988), which aims to establish criteria for selection of artificial posterior teeth. They point out that patients with weak neuromuscular control adapt difficult to dentures with anatomical teeth. The 0-degree teeth are again indicated as suitable for class II and class III malocclusions and cross bites. The authors also state that non-anatomical teeth are suitable for immediate dentures, unless there is a natural denture. The indicated advantages of using these teeth are: the reduction of harmful horizontal forces, the central relationship can be defined as an area rather than a point, freedom of movements, easy adaptation by the patient and easy positioning and articulation by the clinician. A study by other authors (Sutton et al., 2005) also indicates 0-degree teeth as the most appropriate choice in cases of patients with irregular chewing muscular movements such as bruxism, because they have less resistance and hence less damage to underlying tissues. Singh et al. (Singh, 2012) recommends the use of conventional dentures with non-anatomical teeth in patients suffering from osteoradionecrosis. The aim of their application is to reduce the risk of alveolar bone trauma, given the chances of disease-related changes. As a summary of the literary data so far, is the Spiva's statement (Spiva, 2010), which is based on over 40 years of experience in dental practice, namely that the removable dentures with 0-degree teeth and linear occlusion are more stable, balanced and create less chewing difficulties.

In the published literature (Hardy, 1951) (Slavicek, 1983), a number of 0-degree teeth disadvantages have also been reported. Often, patients may experience difficulty in breaking food due to flat teeth surfaces, reduced chewing efficiency compared to anatomical forms and aesthetics restrictions (often not like natural teeth). Thompson (Thompson, 1937) also reports reduced chewing efficiency of non-anatomical teeth compared to anatomical porcelain teeth. Sutton (Sutton, 2007) found that patients whose dentures had anatomic or semi-anatomic tooth forms suffered significantly less problems with chewing function and fewer reported red or inflamed areas in the cavity, compared to those which have dentures with 0-degree teeth. In this direction, a subject of interest is the Levin's study (Levin, 1972), which finds out that 0-degree teeth require 0-degree incisal guidance, which in turn can lead to speech disorder and mis-pronunciation of individual sounds.

Howard Payne (Howard Payne, 1951) conducts a study about the degree of patient satisfaction during chewing function with dentures made with anatomical and non-anatomical

teeth. It is used various foods such as bread, celery, hard biscuit, steak and sandwich. The information obtained from this study shows that patients feel far more comfortable about the chewing function with teeth with anatomical shapes. Hickey et al. (Hickey, 1963) finds out that higher activity of the closing muscle during chewing of all tested foods is registered with dentures with non-anatomic teeth. In long term period, according to the authors, the prognosis of the prosthetics is connected with the discomfort and tension in masticatory muscles.

Conclusion:

From the data received so far, follows the conclusion, that indications for application artificial posterior teeth with cuspal angulation of 0-degrees are treatments with total dentures, in cases of cross bites, II and III malocclusions, advanced atrophy of the alveolar ridges, bruxism, cases of weak neuromuscular control. Advantages of their usage is that they provide complete freedom of lateral and protrusive movements of the lower jaw, reduce harmful horizontal forces, comparatively low values of compression of underlying tissues, rapid adaptation, relatively easy procedure for determination central relation of the jaws and easy dental articulation. They also provide possibility of achieving bilaterally balanced occlusion or flat linear occlusion and have an acceptable appearance resembling worn natural teeth. Limitations of artificial posterior teeth with cuspal angulation of 0-degrees – require arrangement without vertical overlap in the frontal zone and 0 degrees incisal guidance, which may lead to speech disorders, mainly in pronunciation of the dental-labial and labial-dental sounds; problems with breakage of food and reduced chewing efficiency compared to other occlusal forms, because of the missing tubercular inclination as a disruptive factor; tense during chewing, result of the increased muscle activity.

Knowing all these parameters regarding the application of various occlusal forms artificial posterior teeth favors the clinical practice of the dentist in the stages of planning the prosthetic constructions. Thus an objective prerequisites are created for recovering of the bio-mechanical balance of the chewing system, for improving the functional medical-biological indicator and for optimizing the quality of life of the patients.

References:

1. Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent* 2003; 85(5): 427-435.
2. Nakago-Mutsuo C, Matsuo T, Nikago T. Intracellular calcium response to hydraulic pressure in human periodontal ligament fibroblasts. *Am J OrthodDentofacOrthop* 1996; 109: 244-248
3. Berg T Jr, Chase WW, Ray K. Denture base pressure test. *J Prosthet Dent* 1967; 17: 540-548
4. Xie Q, Ding T, Yang G. rehabilitation of oral function with removable dentures – still an option? *J Oral Rehabil* 2015; 42(3):234-242
5. Bural C. Biomechanic of removable partial dentures; *Removable partial dentures*. Springer, Cham 2016; 25-35
6. Vasantha Kumar M, Ahila S.C, Suganya Devi S. The science of anterior teeth selection for a completely edentulous patients: a literature review. *J Indian Prosthodont Soc* 2011; 11(1): 7-13
7. Jani RM, Bhargava K. Non-anatomic posterior teeth. *News Bull Indian Dent Assoc* 1974; 5(3): 24-27
8. Honorato Villa A. Use of non-anatomic posterior teeth. *J Prosthet Dent* 1962; 12(1): 63-66
9. Davies S, Gray R, McCord J. Good occlusal practice in removable prosthodontics. *Br Dent J* 2001; 191(9): 491-502

10. Pozzi B, Stevens M, Stevens A, Mautner R, Sabater J, Pegan W. Laboratory Complete Denture Tooth Manual – Eight Printing and Revision. U.S.A 2015
11. Jones P. The monoplane occlusion for complete dentures. *JADA* 1972; 85: 94-100;
12. Kydd W. The comminuting efficiency of varied occlusal tooth form and the associated deformation of the complete denture base. *J Am Dent Assoc* 1960; 61: 465-471
13. Nasr M, George W, Travaglini E, Scott R. The relative efficiency of different types of posterior teeth. *J Prosthet Dent* 1967; 18(1): 3-11
14. Frechette A. Masticatory forces associated with the use of the various types of artificial teeth. *J Pros Den* 1955; 5(2): 252-268
15. Berg E. The influence of cusped and cusplless teeth on patient satisfaction with complete dentures. A 2-year follow-up study. *Journal of Dentistry* 1988; 16(6): 269-276
16. Arksornnukit M, Phunthikaphadr T, Takahashi H. Pressure transmission and distribution under denture bases using denture teeth with different materials and cuspal angulation. *J Prosthet Dent* 2011; 105(2): 127-136
17. Mankani N, Chowdhary R, Mahoorkar S. Comparison of stress dissipation pattern underneath complete denture with various posterior teeth form: An in vitro study. *J Indian Prosthodont Soc* 2013; 13(3): 212-219
18. Sharry J, Askew H, Hoyer H. Influence of artificial tooth forms on bone deformation beneath complete dentures. *J D Res* 1960; 39(2): 253-266
19. Thompson M. Masticatory efficiency as related to cusp form in denture prosthesis. *J Am Dent Assoc & D Cos* 1937; 24: 207-219
20. Yoshida K, Okane H, Nagasawa T, Tsuru H. A criterion of the selection of artificial posterior teeth. *J Oral Rehabil* 1988; 15(4): 373-378;
21. Sutton AF, Glenny AM, McCord JF. Interventions for replacing missing teeth: denture chewing surface designs in edentulous people. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004941
22. Singh Y, Saini M, Siwach A, Mittal R. Management of a post-radiotherapy xerostomic patient – a case report. *Gerodontology* 2012; 29(2): 1172-1175
23. Spiva F. Denture teeth for flat gums. *The denture Pro* 2010
24. Hardy IR. The developments in the occlusal patterns of artificial teeth. *J Prosthet Dent* 1951; 1(1): 14-28
25. Slavicek R, Mack H. Les critères de l'occlusion fonctionnelle. *Rev Orthop Dento Faciale* 1983; 17(4): 519-530
26. Sutton AF, McCord JF. A randomized clinical trial comparing anatomic, lingualized, and zero-degree posterior occlusal forms for complete dentures. *J Prosthet Dent* 2007; 97(5): 292-296
27. Levin B. Monoplane teeth. *JADA* 1972; 85: 781-783
28. Howard Payne S. A study of posterior occlusion in duplicate dentures. *J Prosthet Dent* 1951; 1(3): 323-326
29. Hickey J, Woelfel J, Allison M, Boucher C. Influence of occlusal schemes on the muscular activity of edentulous patients. *J Prosthet Dent* 1963; 13(3): 444-451

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

APPLICATION OF 20-DEGREES TEETH IN REMOVABLE PROSTHETICS – LITERATURE REVIEW

Mariana Dimova-Gabrovska¹, Desislava Dimitrova²

¹Medical University – Sofia, ²Dental Clinic “Edinstvo” – Sofia, Bulgaria

Abstract: There are different teeth according to their occlusal forms. Their effectiveness varies depending on a number of factors such as alveolar bone atrophy, jaw ratio, underlying tissues, patient adaptability, etc. This implies knowing the details of their possible application in order to achieve better removable dentures. The purpose of this review is to present and analyze the literature data on the use of semi-anatomic 20-degree teeth in removable prosthetics. Material of the review is the list of 38 scientific papers discovered after an electronic keyword search. The results indicate the possibility of application of the 20-degree teeth most commonly to total dentures and patients with semi-resorbed alveolar crests. The advantages of their application are: relatively high chewing efficiency, protection of the underlying tissues due to soft transmission of forces, easy achievement of balanced occlusion, stability, easy adaptability, patient comfort and good aesthetic appearance. As pointed out disadvantages are the minimal horizontal forces, which are result of the presence of shallow tubercles. In conclusion, the use of a specific occlusal tooth form, specifically chosen according to anatomical and physiological requirements, can greatly improve the quality of the removable prosthetics and hence the quality of life of the patients.

Keywords: removable prosthetics, 20-degrees teeth

Introduction

Partial or total edentulism can lead to chronic inability of the patients to perform particularly important actions such as nutrition, speech and communication. The loss of teeth significantly affects aesthetics and appearance. All this leads to changes not only in the health but also in the disturbance of the emotional and social condition of the patients (Xie, 2015). Despite of the big progress of preventive dental medicine and the many efforts to protect and save patients' teeth, there is a tendency of increasing the need of prosthetic treatment in a large group of proportion of the developing countries (Felton, 2009). This is due to the aging population and the growing demographic crisis. According to the World Health Organization, the prevalence of patients suffering from a complete lack of teeth at age 65 in England are 46% (Peterson, 2005). In support of this, Axell's research (Axell, 1979) found that 30.3% of the 20,000 citizens surveyed in Sweden suffered from teeth loss. Lang (Lang, 1994) also determines that the population of Canada aged over 65 is having a high need for prosthesis.

Studies (Bilhan, 2012) (Grant, 1994) show that removable dentures are commonly used and they are cost-effective and easy way to restore partial or total edentulous patients. They provide the possibility of restoring normal speech and chewing function, and thus the normal lifestyle of the patients. Despite the tremendous development in prosthetic methods and used materials, conventional removable dentures are considered to be an appropriate solution for poor condition of the oral tissues and in financial impossibility.

Due to different circumstances, complications often arise in separate stages of the planning and design of total and partial dentures. In their study, Wagner and Kern (Wagner, 2000) indicated that

only 36.6% of removable prosthesis was successful and 23.8% are partially successful. Part of the reasons indicated for failure are an incorrectly defined central relationship, inaccuracies in vertical ratios, inappropriate choice of artificial teeth and their arrangement. Baran et al. (Baran, 2007) also indicate that between 20% and 30% of patients are not satisfied with their total and / or partial dentures. All this suggest focusing dental practitioners' attention on an in-depth analysis of both biological and mechanical factors in removable prosthesis.

Currently, there is a variety of artificial teeth, whose occlusal shapes have different degrees of the slope of the tubercles. The correct choice depends on number of factors such as the physiological condition of the underlying tissues, alveolar bone atrophy, bite type, general condition of the patient, the presence of parafunctions, occlusal forms used in previous prosthesis, and many others (Yoshida, 1988). This implies a broad analysis of the anatomical, physiological and physical requirements of the patient. Knowing the possibilities and limitations of various forms of artificial teeth is of particular importance for the planning of removable dentures. The application of different degrees teeth, pursuant to the patient's individual needs, would lead to a significant increase in the chewing efficiency, stability and comfort. A major advantage of dentures with non-standard occlusal forms is that proper redistribution of chewing pressure and reduction of harmful forces is provided, which in turn leads to inhibition of atrophic processes occurring in alveolar bone (Hadjieva, 2005)(Slavicek, 1983).

Aim

The purpose of this review is to present and analyze current literature data on the possibilities and limitations of application of the teeth with cuspal angulation of 20-degrees in removable prosthetics.

Materials and methods

An electronic search was conducted in the following databases: Google, PubMed, Lilac (September 2017 to October 2017) by keywords in Bulgarian: „изкуственизъби”, „наклоннатуберкули”, „20-градусов наклон”, „целипротези”, „частичнипротези” and their equivalents in English, German, Russian and French: artificial teeth”, „cuspal angulations”, „20 posteriors”, „partialdentures”, „totaldentures”, „Prothesenzähne“, „Höckerneigung“, „20-GradNeigung“, „Vollprothesen“, „Teilprothesen“, „протезныезубы“, „наклонбугорков“, „20-градусный наклон“, „полныепротезы“, „частичныепротезы“, „inclination des cuspidés 0 degrés”, „Prothèsespartiellesamovibles”, „Prothèsestotales”. 127 literary sources have been found, excluding those whose titles are not related to the topic of the review, final selection is consisted by 38 scientific papers. The data are analyzed, summarized and presented in the main part of this review.

Results and discussion

The semi-anatomical or 20-degrees teeth have shallow tubercles slopes that provide the minimum hindrances. They are most often shown for prosthetics with total dentures and in cases of semi-resorbed ridge. They are usually placed in a bilaterally balanced occlusion or lingual occlusion (Moses, 1954). Due to the small tubercle angles, the lateral compressive forces are reduced and the chewing efficiency is significantly increased compared to the non-anatomical 0-degree teeth. 20-degrees teeth are designed to work in sync with the mandibular movements, and their shape provides higher stability and denture holding. Self-cleaning fissures prevent plaque build-up, which is also one of the factors for easy patient adaptation (Woelfel, 1962). According to Kayano (Kayano et al., 1962) 20-degrees teeth combine elements of anatomical and non-anatomical teeth. The presence of reduced tubercles provides less traumatization of the underlying tissues, while at the same time due to the minimal inclination of the opposing teeth, an increase in the stability of the denture during chewing is provided, which is of particular importance for the patient's sense of safety and comfort. Although they transmit minimal lateral pressure, the semi-anatomical teeth provide a harmonious function, and their appearance closely resembles natural teeth. Shallow tubers allow food to be ruptured while at the same time they provide acceptable freedom of

movement for the lower jaw. According to Trapozzano and Lazzari (Trapozzano, Lazzari, 1952), 20-degree teeth are significantly more effective in chewing function, compared to non-anatomical tooth shapes, as confirmed by the Thompson study (Thompson, 1937). The author follows the changes in the chewing efficiency before and after the period of adaptation to the removable prosthetics. The initial chewing efficiency in patients with 20-degree teeth is 57%, and after the adaptation, the chewing efficiency is decreased to 53%. According to the author, this is due to the abrasion of the small cutting tops of the manufactured teeth. For 0-degree teeth, no difference is recorded before and after the adaptation period, but the initial chewing efficiency was lower than that established for the 20-degree teeth.

Kydd (Kydd, 1960) also conducted a study of the chewing function while using different forms of occlusal teeth in removable dentures, as well as the degree of deformation of the prosthetic base in these cases. He uses 0-, 20-, 33-degree teeth and finds that 33- and 20-degree teeth cause a higher compression-based deformation based on the prosthesis, compared to zero-degrees. Regarding to the chewing function, the presence of the tubercular inclination does not significantly increase the chewing efficiency. Evidence for this is the lack of a statistically significant difference in the mechanical efficiency of the 30-, 20- and 0-degree teeth found by Nasr et al. (Nasr, 1967) in testing with a specially design for the purpose apparatus. Contrary to this research, is the study by Bellini et al. (Bellini, 2009), which found that patient satisfaction and subjective assessment of chewing efficiency was significantly higher in patients using semi-anatomical teeth, compared to those using dentures with anatomical or non-anatomical teeth. Heydecke et al. (Heydecke, 2007) also investigates the changes in the chewing efficiency of different in hardness foods in patients prosthetically treated with different occlusal forms. They find that the presence of even shallow tubercular slopes significantly increases the possibility of fragmentation more solid food. Data obtained from the study by Farias-Neto et al. (Farias-Neto, 2013) show that patients find removable dentures with anatomical and semi-anatomical teeth significantly more effective in terms of chewing efficiency, aesthetic appearance, stability and retention. In a comparative assessment (Matsuda, 2015) of dentures made by using a BioFunctional Prosthetic System and conventional removable dentures made with 20-degree teeth, patients indicate as that equally satisfactory in terms of function, aesthetics, retention, and comfort. This proves that simplified and time-saving methods for making removable structures can successfully restore chewing function and speech and to respond to the patient requirements (Cunha, 2013).

An object of interest is the Frechette study (Frechette, 1955), which aim is to establish the distribution of the chewing pressure on the underlying tissues, using total dentures with different occlusal tooth shapes. For the purpose - 3 pairs of dentures - with 0-, 20- and 30-degree teeth were prepared for each patient. Tests for the distribution of the chewing forces are made with the help of an electronic system whose sensors are placed on the plate in the area of the crest of the alveolar ridge, in place of the first molar and respectively one sensor - buccal and palatal (or lingual). The total number of sensors for one jaw is 6 in number, and for both 12. Tests are made during chewing carrots, peanuts and roast beef. The results for the 20-degree teeth show the highest pressure compared to the 0- and 30-degree teeth in the sensor area on the alveolar ridge on the one side and the other two side sensors located in the other half. The mean arithmetic provided pressure in the side sensors with 20-degree teeth is the least, compared to that of the other occlusal form teeth. In addition, the author also takes into account the degree of chewing efficiency with different occlusal tooth forms, as well as the degree of patient satisfaction. 75.61% of chewing efficiency is found for the 20-degree teeth, and patients find them satisfactory in every aspect and as a preferable in comparison with the other tested teeth.

Arksornnukit (Arksornnukit, 2011) examines the transmission and distribution of pressure in removable prosthesis with different occlusal form teeth made of acrylic and porcelain. For this purpose, they use special pressure-sensing plates and an electronic system that measures the average pressure value and the maximum pressure value. 0-, 20-, 33-, 35-degree teeth used. The result shows that 20-degree acrylic teeth show no significant difference in both values compared to 33-degree plastic teeth. However, a significantly smaller pressure transmission zone was observed

at the 20-degree compared to 33-degree, that is why the authors accept semi-anatomical teeth as preferable to the 33-degree ones. The study concludes that smaller angulation is a prerequisite for smaller areas of pressure transfer to underlying tissues. In the investigation of the 20-degrees porcelain teeth, significantly lower average values of the transmitted pressure are established compared with the 35-degrees, but the results are not statistically significant. According to the authors, in the cases of prosthesis with ceramic teeth, it is recommended using of 0-degree and 20-degrees occlusal shapes, due to better results than the 35-degrees ones. This statement is also supported by Chowdhary (Chowdhary et al., 2008), according to him – flat occlusal surface or shallow tuberos slopes are preferred because they carry less force and pressure to underlying tissues. In addition, according to Boucher (Boucher, 1975), the use of 20-degree teeth gives opportunity for more balanced occlusion compared to 0-degree teeth.

Object of interest is also the study of Mankani (Mankani, 2013), which aim is to determine the extent and route of transmission of the chewing pressure, stress concentration zones, and deformation of the underlying structures using 0-, 20- and 33-degree teeth. The study is conducted in vitro with the help of specially developed software. 3D patterns of underlying tissues and structures were created by scanning total dentures from patients. The occlusal aspect is modeled so as to create prototypes of conventional dentures with teeth different in their angulation of tubercular slopes. The tests are performed with a vertical static load of 100 N, which corresponds approximately to this reported in the occlusal molar zone in patients with removable dentures. The results show significantly higher values of load on underlying tissues and more areas with concentrated stress in the anatomical and semi-anatomical teeth. These data are also confirmed by other studies (Lopuck, 1978) (Sherry, 1959), according to which using of the 0-degree teeth, the forces that effect on the alveolar bone were significantly less than these with the 20- and 30-degrees. The occlusal form of artificial teeth used for removable prosthesis also affects the activity of masticatory muscles during chewing. The use of teeth with tubercular slopes requires less effort on the part of the closing muscles for all tested foods compared to non-anatomical teeth (Hichkey, 1963).

According to the Sutton`s study (Sutton, 2007) semi-anatomical teeth are more aesthetically pleasing, compared to non-anatomical teeth and are more compatible with the surrounding oral environment.

Levin (Levin, 1972) points out one more advantage of the teeth with cuspal angulation of 20-degrees- they are modified to be adaptive to the condylar and incisal guidance and they are not a prerequisite for correct articulation of the sounds since they do not require 0 degrees of incisal guidance, unlike the teeth with cuspal angulation of 0-degrees. There is another proof (Sutton, 2007) of satisfactory results from the application of semi-anatomical teeth. Considerable improvement in chewing function and respectively lower relative proportion of areas with hyperemia and inflammation in the oral cavity with the use of non-and semi-anatomical teeth for removable prosthesis are reported.

According to the literature (Marchini, 2014), there is no objective evidence of full acceptance of anatomical, semi-anatomical or non-anatomical teeth as the most suitable for removable prosthesis. In order to achieve an optimal result in the rehabilitation of partially or completely edentulous patients, an individual approach to each case is needed. The choice of the occlusal shape of the teeth should be made after careful analysis of joint and inter-jaw ratios, alveolar bone atrophy, surrounding tissue condition and chewing pattern (Sutton, 2005). According to Davies (Davies, 2001) the dentists should evaluate which occlusal form is appropriate for the patient. People which have alveolar ridges with medium or minimal atrophy, where it is necessary and possible to achieve a balanced dynamic occlusion, some suitable occlusal shape artificial teeth are 20- or 30-degree. In patients with advanced atrophy of alveolar ridges, removable dentures with semi-anatomical teeth or anatomical teeth would result in the occurrence of harmful horizontal forces due to the incision of the teeth. This would undoubtedly lead to the acceleration of atrophic processes and in inability to achieve good retention and stability.

Conclusion

In conclusion of the literature review it can be summarized the indications of using artificial 20-degrees posterior in removable prosthesis and related benefits. Semi-anatomic teeth are most often shown for total and partial dentures and for patients with semi-resorbed alveolar ridge bone. Their usage allows to achieve balanced occlusion which is in harmony with the mandibular movements. They can provide high chewing efficiency, stability and comfort by patients and are rated as easily adaptive, because of the shallow tubercular slopes. An important advantage of the conventional dentures with 20-degrees teeth is the possibility of significantly relieving the underlying tissues from occlusal overloads, which increases the prophylactic value of prosthetic treatment and has relevance to good long-term prognosis. Last but not least, there is the aesthetic look of the semi-anatomical teeth, which resembles that of natural with functional abrasion.

As the only limitations that can be mentioned are the occurrence of minimal horizontal forces during function and the difficult use of semi-anatomical teeth in patients with severe malocclusions.

Knowing the different occlusal forms of the artificial posterior teeth and their application greatly enhances the ability to plan and carry out high quality treatment with removable prosthesis.

References

1. Xie Q, Ding T, Yang G. Rehabilitation of oral function with removable dentures – still an option? *J Oral Rehabil* 2015; 42: 234-242
2. Felton DA. Edentulism and comorbid factors. *J Prosthodont* 2009; 18: 88-96
3. Petersen PE, Yamamoto T. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005; 33:81-92
4. Axell T, Owall B. Prevalences of removable dentures and edentulousness in an adult Swedish population. *Swedish Dental Journal* 1979; 3(4): 129-137
5. Lang B. A review of traditional therapies in complete dentures. *J Prosthet Dent* 1994; 72(5): 538-542
6. Bilhan H, Erdogan O, Ergin S, Celik M, Ates G, Geckili O. Complication rates and patient satisfaction with removable dentures. *J Adv Prosthodont* 2012; 4(2): 109-115
7. Grant AA, Heath JR, McCord JF. In: Complete prosthodontics: problems, diagnosis and management. 1st ed. Manchester: Mosby Inc; 1994. pp.33-115
8. Wagner B, Kern M. Clinical evaluation of removable partial dentures 10 years after insertion: success rates, hygienic problems, and technical failures. *Clin Oral Invest* 2000; 4: 74-80
9. Baran I, Ergun G, Semiz M. Socio-Demographic and economic factors affecting the acceptance of removable dentures. *Eur J Dent* 2007; 1(2): 104-110
10. Yoshida K, Okane H, Nagasawa T, Tsuru H. A criterion of the selection of artificial posterior teeth. *J Oral Rehabil* 1988; 15(4): 373-378
11. Хаджиева Х, Димова М. Протетично лечение при изцяло обеззъбени пациенти с изразена неравномерна атрофия на алвеоларните гребени. *Проблеми на стоматологията* 2005; том XXXI– II част: 33-37
12. Slavicek R, Mack H. Les critères de l'occlusion fonctionnelle. *Rev Orthop Dento Faciale* 1983; 17(4): 519-530
13. Moses CH. Biomechanics and artificial posterior teeth. *J Prosthet Dent* 1954; 4(6):782-802
14. Woelfel JB, Hickey JC, Allison ML. Effect of posterior tooth form on jaw and denture movement. *J Prosthet Dent* 1962; 12(5): 922-939
15. Kayano K, Tsukiyama Y, Kuwatsuru R. Rehabilitation of occlusion – science or art? *J Oral Rehabil* 2012; 39(7): 513-521
16. Trapozzano VR, Lazzari JB. Experimental study of the testing of occlusal patterns on the same denture bases. *J Prosthet Dent* 1952; 2: 440-457
17. Thompson M. Masticatory efficiency as related to cusp form in denture prosthesis. *J Am Dent Assoc & D Cos* 1937; 24: 207-219
18. Kydd W. The comminuting efficiency of varied occlusal tooth form and the associated deformation of the complete denture base. *J Am Dent Assoc* 1960; 61: 465-471
19. Nasr M, George W, Travaglini E, Scott R. The relative efficiency of different types of posterior teeth. *J Prosthet Dent* 1967; 18(1): 3-11

20. Bellini D, Dos Santos MBF, Prisco Da Cunha VDP, Marchini L. Patients' expectations and satisfaction of complete denture therapy and correlation with locus of control. *J Oral Rehabil* 2009; 36(9): 682-686
21. Heydecke G, Akkad A, Wolkewiz M, Vogeler M, Turp J, Strub J. Patient ratings of chewing ability from a randomized crossover trial: lingualised vs. first premolar/canine-guided occlusion for complete dentures. *Gerodontology* 2007; 24(2): 77-86
22. Farias-Neto A, Carreiro F. Complete Denture occlusion: An evidence-based approach. *J Prosthodont* 2013; 22: 94-97
23. Matsuda K, Kurushima Y, Maeda Y, Enoki K, Mihara Y, Ikebe K. Crossover trial for comparing the biofunctional prosthetic system with conventional procedures. *Eur J Prosthodont* 2015; 3(3):64-70
24. Cunha TR, Della Vecchia MP, Regis RR, Ribeiro Ab, Muglia VA, Mestriner W Jr, et al. A randomized trial on simplified and conventional methods for complete denture fabrication: Masticatory performance and ability. *J Dent* 2013; 41:133-142
25. Frechette A. Masticatory forces associated with the use of the various types of artificial teeth. *J Prosteth Dent* 1955; 5(2): 252-268
26. Arksornnukit M, Phunthikaphadr T, Takahashi H. Pressure transmission and distribution under denture bases using denture teeth with different materials and cuspal angulation. *J Prosthet Dent* 2011; 105(2): 127-136
27. Chowdhary R, Lekha K, Patil NP. Two-dimensional finite element analysis of stresses developed in the supporting tissues under complete dentures using teeth with different cusp angulations. *Gerodontology* 2008; 25: 155-161
28. Boucher Co. Complete denture prosthodontics-the state of the art. *J Prosteth Dent* 1975; 34: 372-383
29. Mankani N, Chowdhary R, Mahoorkar S. Comparison of stress dissipation pattern underneath complete denture with various posterior teeth form: An in vitro study. *J Indian Prosthodont Soc* 2013; 13(3): 212-219
30. Lopuck S, Smith J, Caputo A. Photoelastic comparison of posterior denture occlusion. *J Prosthet Dent* 1978; 40(1): 18-21
31. Sharry JJ, Askaw HC, Hoyer H. Influence of artificial tooth forms on bone deformation beneath complete dentures. *J Dent Res* 1959; 39: 252-266
32. Hickey J, Woelfel J, Allison M, Boucher C. Ingluence of occlusal schemes on the muscular activity of edentulous patients. *J Prosthet Dent* 1963; 13(3): 444-451
33. Sutton AF, Worthington HV, McCord JF. RCT comparing posterior occlusal forms for complete dentures. *J Dent Res* 2007; 86: 651-655
34. Levin B. Monoplane teeth (letter to the editor). *JADA* 1972; 85: 781-783
35. Sutton AF, McCord JF. A randomized clinical trial comparing anatomic, lingualized, and zero-degree posterior occlusal forms for complete dentures. *J Prosthet Dent* 2007; 97(5): 292-296
36. Marchini L. Patients'satisfaction with complete dentures: an update. *Braz Dent Sci* 2014 17(4): 5-16
37. Sutton Af, Glenny AM, McCord JF. Interventions for replacing missing teeth: denture chewing surface designs in edentulous people. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (1):CD004941
38. Davies S, Gray R, McCord J. Good occlusal practice in removable prosthodontics. *Br Dent J* 2001; 191(9): 491-502

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ВЛИЯНИЕ НА ТРУДОВИЯ СТАЖ ВЪРХУ ПРЕДПОЧИТАНИТЕ
МЕТОДИ И СРЕДСТВА ЗА ИЗГРАЖДАНЕ НА СИЛНО РАЗРУШЕНИ
ЕНДОДОНТСКИ ЛЕКУВАНИ ЗЪБИ**

**Стилиан Христов; Христо Кисов; Стефан Златев;
Любомир Грозев; Мартина Аврамова**

**Медицински Университет - Пловдив, Факултет по Дентална Медицина,
Катедра Протетична Дентална Медицина**

**INFLUENCE OF WORKING EXPERIENCE ON THE PREFERRED
MEANS FOR RESTORING ENDODONTICALLY TREATED TEETH
WITH COMPROMISED DENTINE CORE**

**Stilian Hristov; Hristo Kissov; Stefan Zlatev; Lubomir Grozev;
Martina Avramova**

**Medical University Plovdiv, Faculty of dental medicine,
Department of prosthetic dental medicine**

Abstract

Introduction: Caries and its complications often lead to irreversible loss of hard dental tissues. Although many new materials and techniques are developed, the problem with the restoration of a highly compromised dentine core after an endodontic treatment remains unresolved. The question about the optimal method for restoration of such teeth is important for the practicing dentists. Purpose: The purpose of the current article is to present the opinion of dentists regarding their preferences for restoration of endodontically treated teeth in correlation with their working experience. Materials and Method: In order to accomplish the stated purpose, a survey including 248 dentists from different municipalities of Bulgaria, was conducted in 2016-2017. A questionnaire with 8 closed items was developed. The correctly filled 171 surveys were statically processed with descriptive graphical analysis and Pearson chi-square, Cramer's V, t.test и Wilcoxon Mann-Witney. Results and discussion: The working experience distribution is not homogeneous with most respondents in the group between 1-15 years. The mean working experience of the participants is 19.57 years. There is a significant correlation between years of

working experience and gender ($p < 0.001$), specialty ($p < 0.001$), usage of composite posts ($p < 0.01$), opinion about the fracture resistance of composite posts ($p < 0.05$) and opinion regarding the advantages of sonic and ultrasonic instruments for root canal preparation ($p < 0.001$). Conclusion: With the increase of dentists' years of working experience a negative tendency towards the usage of composite posts and sonic and ultrasonic instruments for root canal preparation is observed.

Key words: survey, fiber-reinforced, restoration, preparatio

Въведение:

Ненавременното лечение на кариеса и неговите усложнения често водят до необратима загуба на голямо количество ТЗТ. Това създава трудности при последващо възстановяване. Въпреки многообразните нововъведения в стоматологичната практика - материали и методи улесняващи и подпомагащи реконструкцията на силно разрушени зъби, този проблем не е загубил актуалността си. Поради недостатъчния обем ТЗТ за осъществяване на адекватно макро- или микро-механично задържане на алопластичен материал се търси допълнителна ретенция – най-често вътрекоренови щифтове, които да осигурят оптимални условия за последващо възстановяване на зъбите. Многообразието от техники и инструменти за препариране и щифтови системи за изграждане позволяват решаването на различни клинични ситуации, но води и до объркване и несигурност у практикуващите.

Определянето на оптимален метод и средство за изграждане на депулпирани зъби с компрометирано дентиново ядро е важно за практикуващите лекари по дентална медицина, които често решават подобни клинични случаи в практиката сила (Dimitrova, 2012; Kissov, 2014)

Цел:

Целта на настоящата публикация е да представи мнението на ЛДМ относно предпочитаните от тях методи и средства за изграждане на силно разрушени ендодонтски лекувани зъби в зависимост от натрупания от тях професионален опит.

Материал и методика:

Анкетирани са лекари по дентална медицина от различни области на страната. Проучването е извършено в периода 2016-2017 година. Общо взели участие в проучването са 248 ЛДМ. Извадката е формирана на случаен принцип по метода на Stein. Валидните анкетни карти, които подлежат на последваща обработка, са 171. Източник на информация е разработената от нас анкетна карта включваща 8 затворени въпроса. Един от въпросите е насочен към методите за възстановяване на силно разрушени ендодонтски лекувани зъби. Два от въпросите са насочени към средствата за изграждане – различни видове радикуларни щифтове, а два към техника на препарация на кореновите канали. Статистическата обработка включва описателен и графични анализи, тест на Пирсън, Cramer's V, t.test и Wilcoxon Mann-Witney. За обработка на данните е използван компютърният език "R".

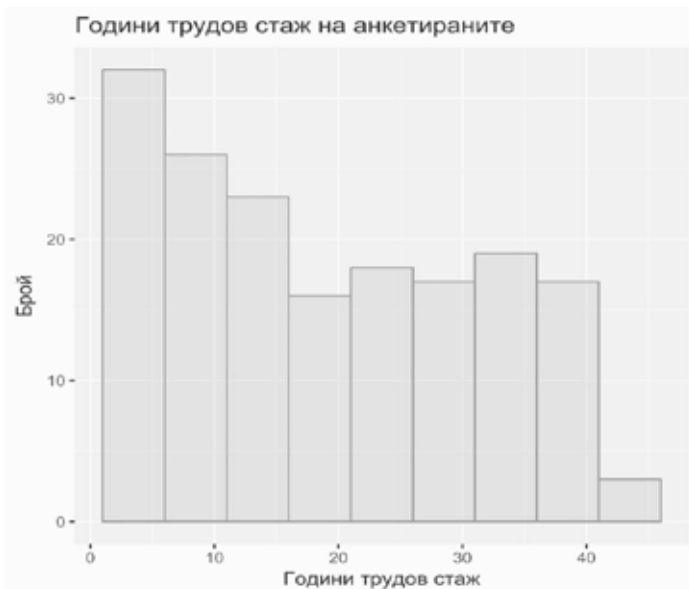
Резултати и обсъждане:

Резултатите от анализите за брой, процентно разпределение и сравняване на дяловете на участващите в проучването ЛДМ според техния пол, години трудов стаж и наличие на придобита клинична специалност, както и интервала на доверителност са нагледно представени в Таблица 1.

Таблица 1. Разпределение на участващите в проучването ЛДМ според пол, години трудов стаж и специалност.

Признаци	Групи	Брой	%	Sp	U	P
Пол	Мъж	59	34.50	3.65	6.01	<0.001
	Жена	112	65.50			
	Всичко	171	100.00	-	-	-
Години трудов стаж	До 10	55	32.16	5.08	2.03	<0.05
	11-20	36	21.05	5.95	0.17	>0.05
	21-30	41	23.98	5.72	0.8	>0.05
	31-40	35	20.47	4.92	11.42	<0.001
	Над 40	4	2.34	4.92		
	Всичко	171	-	-	-	-
Специалност	Да	94	54.97	3.81	1.81	>0.05
	Не	77	45.03			
	Всичко	171	100.00	-	-	-

Диаграма 1. Разпределение на анкетираните според годините трудов стаж.

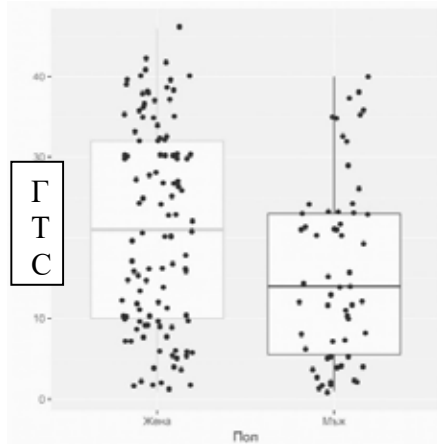
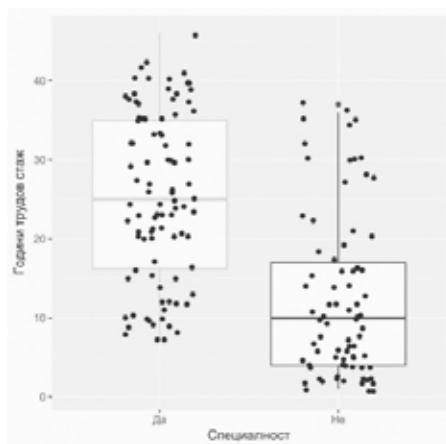


Неравномерно е разпределението по признака „пол“ на анкетираните с почти двойно по-голям брой жени / $U = 6.01$, $p < 0.001$ /. Това разпределение в извадката е характерно и за цялата съвкупност от ЛДМ в страната. Подобна тенденция в свое проучвания установяват и други автори (Karteva, 2015; Aleksandrov, 2016; Aleksandrova, 2017; Georgiev, 2017), докато в друго анкетно проучване (Kazakova, 2017) се установява равномерно разпределение по пол.

Признакът години трудов стаж обединихме в 5 категории със стъпка 10 години /вж. Таблица 1/.

На Диаграма 1 ясно се вижда разпределението според трудовия стаж на анкетираните, със стъпка 5 години. Средно респондентите са работили 19.57 години с минимална стойност 1 и максимална 46 години. Прави впечатление преобладаването на ЛДМ с по-малък трудов стаж – 1-15 години, като след петнайстата година се наблюдава плато в броя на взелите участие в анкетата. Аналогични резултати се получават при друго анкетно проучване (Kazakova, 2017).

Анализът с критерия за нормално разпределение показва статистически значима разлика между най-добре представената група „до 10 години“ и всички останали групи / $U = 2.03$, $p < 0.05$ /, както и между най-слабо застъпената „над 40 години“ и всички останали



Диаграма 2. Съпоставка между променливите "години трудов стаж" и "специалност".

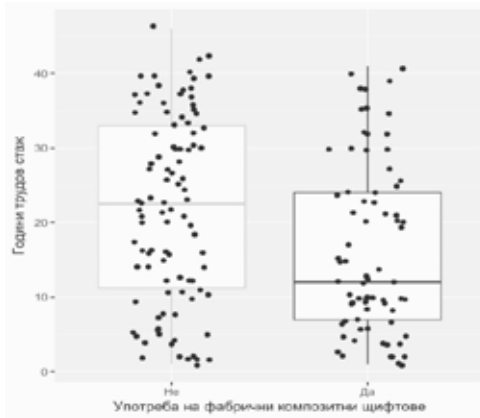
групи/ $U=11.42$, $P<0.001$ /.

Диаграма 3. Съпоставка между променливите "години трудов стаж (ГТС)" и "пол".

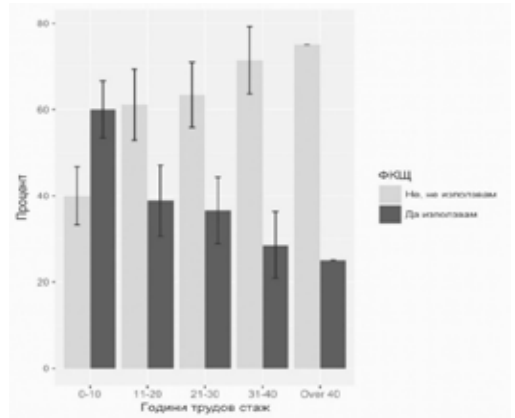
Разпределението на анкетираните според признака „Притежаване на клинична специалност“ е важно за изследването, тъй като предполага, при положителен отговор, познаване и употреба на по-голям обем методи и средства при разрешаване на сложни клинични ситуации. Участващите в проучването с придобита специалност съставляват $54.97 \pm 3.81\%$, а тези без специалност са $45.03 \pm 3.81\%$. Проверката с U критерия не показва статистически значима разлика между двата дяла / $U = 1.81$, $p > 0.05$ / Разпределението по специалност при аналогично анкетно проучване (Kazakova, 2017) е в съотношение 71% към 29% в полза на анкетираните без специалност, докато при друг автор (Aleksandrov, 2016) 69.94% от анкетираните имат специалност, а останалите 30.06% - нямат такава. Съпоставката на признака „Години трудов стаж“ с другите два факториални признака - „пол“ и „Притежаване на клинична специалност“ показва статистически значима разлика - Диаграма 2,3 ($W = 4121$, $p < 0.01$; $W = 5892$, $p < 0.001$). Участващите в анкетното проучване жени са с по-дълъг трудов стаж от мъжете. Логично е придобилите клинична специалност да са с по-голям опит, което е отразено и в разпределението на извадката в настоящото проучване.

Интересно е да се установи влиянието което оказват годините трудов стаж върху избора на различни щифтове за изграждане на силно разрушени зъби. В настоящото проучване се установи значима зависимост единствено при употребата на фабрични композитни фиброщифтове - Диаграма 4 ($\chi^2 = 9.36$, $p < 0.05$). Връзката между двете

променливи е негативна, умерена – т.е. с повишаване на годините трудов стаж намалява приложението им ($\phi = 25.29$).



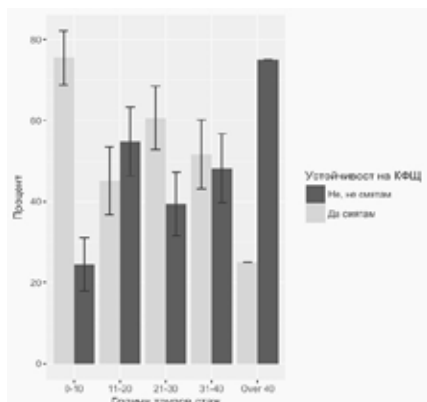
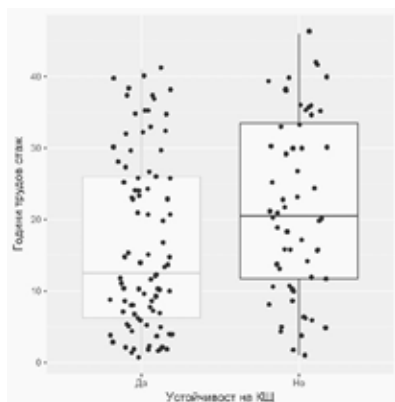
Диаграма 4. Зависимост между "Години трудов стаж" и употреба на композитни фиброцифтове.



Диаграма 5. Разпределение на зависимостта между употреба на композитни фиброцифтове в групите години трудов стаж.

На диаграма 5 е показано разпределението на употребата на композитни фиброцифтове спрямо дефинираните групи на променливата „Години трудов стаж“. Възможно е установената тенденция да се дължи на факта, че композитните фиброцифтове са нов материал(сравнено с класическите метални - фабрични и летицифтове), които навлиза в масовата практика у нас през последните 2 десетилетия. Друга вероятна причина за по-малката употреба на този вид цифтове е мнението на ЛДМ относно устойчивостта им на фрактуриране. Направената проверка показва значима зависимост между двете – $\chi^2 = 25.30$, $p < 0.001$; $\phi = 39.70$. Връзката е много силна и позитивна, т.е. практикуващите, които не употребяват КФЦ не смятат, че материала е с достатъчна здравина.

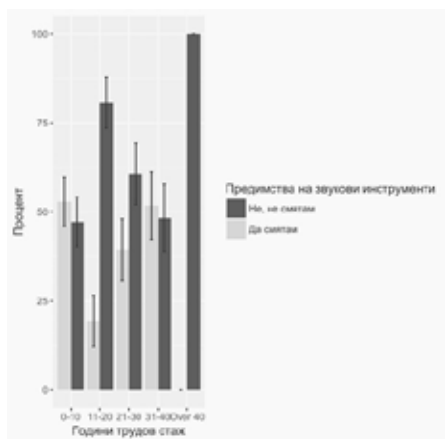
На Диаграма 6 е представена връзката между годините трудов стаж на респондентите и мнението им относно устойчивостта на фрактуриране на фабрични композитни фиброцифтове. Както се вижда, ЛДМ с по-голям опит изразяват съмнения по отношение на фрактурната резистентност на фибро-цифтовете. Проверката с критерия на Wilcoxon, определи разликата като значима ($W = 2016.5$, $p < 0.001$).



Диаграма 6. Мнения за устойчивостта на фрактуриране на КФЦ според години трудов стаж.

Диаграма 7. Разпределение мнението за устойчивост на КФЦ според групи години трудов стаж.

На Диаграма 7 е представено разпределението в различните групи трудов стаж на респондентите. Впечатление правят голямата разлика в отговорите при ЛДМ с опит от 0-10 и над 40 години. Въпреки разликите в другите групи със слаба значимост е разпределението в дяловете само при работещите от 21-30 години ($U=1.74$, $P<0.05$). Съпоставката с теста на Пирсън и Cramer's V, показаха значима асоциация с умерена сила в мнението на респондентите спрямо устойчивостта на КФЦ към фрактуриране и между-груповото им разпределение ($\chi^2=11.01$, $p < 0.05$; $\phi=27.05$)



Диаграма 8. Разпределение на мнението за предимства на УЗ и ЗВ инструменти според групи години трудов стаж.

Интересно е да се проучи влиянието на клиничния опит върху мнението за предимства на ултразвукови и звукови инструменти пред класическите ротационни, при препарирането на коренови канали. Съпоставката с теста на Пирсън и Cramer's V, показаха значима асоциация с умерена сила ($\chi^2 = 13.23$, $p < 0.01$; $\phi = 29.69$). Разпределението по групи показва явна тенденция в мнението на практикуващите – респондентите с по-голям клиничен опит не смятат, че ултразвуковите и звуковите инструменти за коренова препарация имат предимства пред класическите – Диаграма 8.

Заклучение: Повишаването на годините трудов стаж и асоциирания с него опит и познания на практикуващите показва негативна тенденция спрямо употребата на композитни щифтове, ултразвукова и звукова препарация, като средство и метод за изграждане на ендодонтски лекувани зъби.

Библиография:

1. **Aleksandrov S** – Testovo izsledvane vrazkata mejdu laboratoren kompozit I neblagorodna splav- Doktorska disertacia 2016
2. **Aleksandrova V, Manchorova N, Vladimirov S, Aleksandrov S**, - Anketno prouchvane na metodite za vazstanoviavane na distalni lezii pri pacienti s bruksizam – SUB Plovdiv 2017, 185-190.
3. **Georgiev J, Vlahova A, Aleksandrov S** – Sravnitelno izsledvane na informiranostta na lekari po dentalna medicina odnosno PEEK – medical magazine 2017, 41 (5), 76-77.
4. **Dimitrova S, R.Vasileva** – Fibroshtiftove - realni perspektivi (I chast) Dentalna medicina 2012(2)153-61.
5. **Karteva E, N. Manchorova, T. Karteva, D. Keskinova**-Radikularni shtiftove pri vazstanovyavane na endodontski lekuvani zybi: Anketno prouchvane sred lekarite po dentalna medicina v Bulgaria.Sbornik na mladejko nauchno drujestvo „Asklepii,, 2015 110-114
6. **Kazakova , R.** Metodi za podgotovka na gingivalnite tukani pri nesnemaemo protezirane. Disertatsiya za prisuzhdane na obrazovatelna i nauchna stepen ‘doktor’, Plovdiv, 2017, 76.
7. **Kazakova , R.** Metodi za podgotovka na gingivalnite tukani pri nesnemaemo protezirane. Disertatsiya za prisuzhdane na obrazovatelna i nauchna stepen ‘doktor’, Plovdiv, 2017, 77.
8. **Kazakova , R.** Metodi za podgotovka na gingivalnite tukani pri nesnemaemo protezirane. Disertatsiya za prisuzhdane na obrazovatelna i nauchna stepen ‘doktor’, Plovdiv, 2017, 78.
9. **Kissov Hr., G. Todorov**- Shtiftovi izgrajdaniq,materiali I metodika, Sofia 2014

Адрес за кореспонденция

Address for correspondence

Д-р Стилиян Христов

D-r Stiliyan Hristov

Медицински Университет-Пловдив

Medical University - Plovdiv

Факултет по Дентална Медицина

Faculty of dental medicine

Катедра „Протетична Дентална Медицина“

Department of prosthetic dentistry

Тел:0898362922

Tel: 0898362922

e-mail: dr.hristov.st@gmail.com

e-mail: dr.hristov.st@gmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ИЗРАБОТВАНЕ НА ВРЕМЕННИ КОНСТРУКЦИИ ПРИ НЕСЧЕМАЕМО ПРОТЕЗИРАНЕ – АНКЕТНО ПРОУЧВАНЕ

**Атанас Дошев, Таня Божкова, Дилян Славчев, Добромира Шопова,
Васко Дошев, Виолина Александрова
Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална
медицина, Медицински университет-Пловдив**

ELABORATION OF TEMPORARY CONSTRUCTIONS IN FIXED PROSTHODONTICS – A SURVEY

**Atanas Doshev, Tanja Bozhkova, Dijan Slavchev, Dobromira Shopova,
Vasko Doshev, Violina Alexandrova
Department of Prosthetic dentistry, Faculty of Dental medicine,
Medical University-Plovdiv**

Abstract

Introduction: Temporary constructions retain occlusal articulation ratios, restore aesthetics, and protect solid dental tissues after preparation from unwanted mechanical, chemical and thermal irritants until they are replaced with a definitive construction.

Purpose: Study's aim is to investigate the dental practitioners' awareness of the different materials and methods of making temporary constructions for fixed prosthodontics.

Materials and Methods: An anonymous questionnaire was prepared in the fulfillment of our goal and a survey was conducted among 100 dentists, of which 52 were women and 48 were men. The survey was disseminated during congresses and lectures for postgraduate studies.

Results: The results were processed statistically and illustrated through Microsoft Office Excel. The responses received helped us achieve the goal we set.

Conclusion: A large part of the dentists make temporary constructions, with the largest share being those made by the direct method and the smallest by CAD / CAM technology. The most well-known and used material among the respondents is Protemp, and the first choice color is A3.

Key words: temporary constructions, survey.

Въведение:

Временните конструкции запазват оклузо-артикуляционните съотношения, възстановяват естетиката и предпазват изпилените твърди зъбни тъкани от нежеланите механични, химични и термични дразнители до замяната им с постоянна конструкция.

Известни са различни видове материали и методики за изработване на временни конструкции:

В зависимост от материала, от който са изработени те биват:

- 1.Целулоидни
- 2.Пластмасови
 - топлоформовани – полиетиленови, полипропиленови и поливинилхлоридни (ПВС)
 - топлополимерни
 - студенополимерни
 - керомерни – съчетание на керамика и полимер
- 3.Композитни
- 4.Каласни
5. Алуминиеви (Filchev, 2010)

В зависимост от технологията на изработване, биват:

1. Фабрични
2. Индивидуални
 - директни
 - индиректни
 - комбинирани
3. Съвременен дигитален отпечатък по технологията CAD/CAM (Peev T., 2008)

В клинична обстановка освен временни коронки, могат да бъдат изработени и временни имедиатни мостове (Bernard G., 2013) от самополимеризиращи пластмаси и композитни материали (Ferracane J., 2001).

Основните проблеми на самополимеризиращите материали са трудното им дозиране и размесване, голямото полимеризационно свиване, значимата екзотермична реакция и ограниченото манипулативно време. Друга тяхна слабост е недостатъчният цветови избор, който при повечето материали не отговаря на разцветката *VITA*.

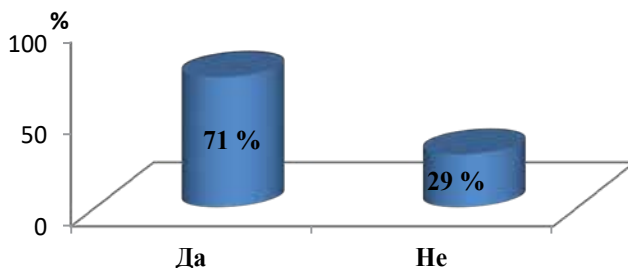
Композитните материали за временни конструкции имат по-незначително полимеризационно свиване и отделяната топлина е по-малка от тази при полимеризацията на акриловите пластмаси. При тях температурата не надвишава 40°C, което ги прави биологични както към твърдите зъбни тъкани, така и към тъканите на протезното поле. Основното им преимущество е, че те се предоставят в богато цветово разнообразие, което позволява на пациента да се демонстрират възможните цветови промени, които могат да се реализират с окончателните конструкции (Kissov Hg., 2016).

Цел: Да се проучи информираността на лекарите по дентална медицина (ЛДМ) относно различните материали и методи за изработване на временни конструкции при неснемаемо протезиране.

Материали и методи: В изпълнението на поставената от нас цел се изготви анонимна анкетна карта и се проведе проучване сред 100 лекари по дентална медицина, от които 52 бяха жени и 48 - мъже. Анкетата се разпространи по време на конгреси и лекции за следдипломна квалификация.

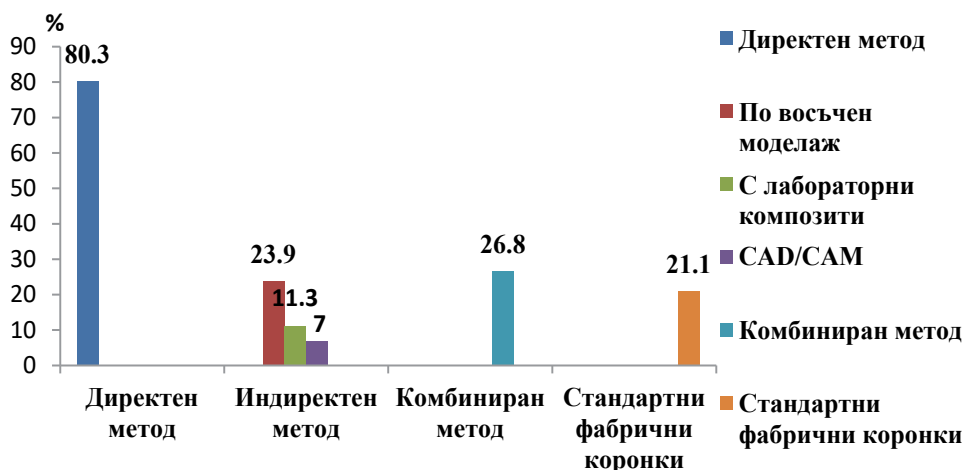
Резултатите се обработиха статистически и се онагледиха чрез Microsoft Office Excel. Получените отговори спомогнаха за изпълнение на поставената от нас цел.

Резултати и обсъждане: На въпроса „Изработвате ли временни неснемаеми конструкции?“ от всички 100 анкетиращи ЛДМ, 71% от тях са отговорили с „да“, а 29% с „не“. Получените от нас резултати потвърждават данните на подобно изследване проведено през 2003 година (Dimova M., 2003).



Диаграма 1. Изработвате ли временни неснемаеми конструкции?

Въпросът „Кой метод за изработване на временни конструкции предпочитате?“ позволява да бъдат посочени повече от един отговор. Отделните отговори са представени на диаграма 2.

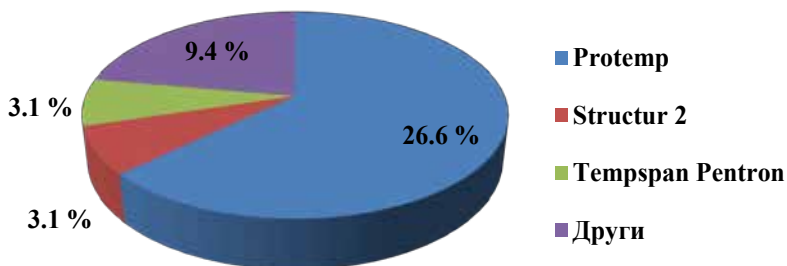


Диаграма 2. Кой метод за изработване на временни конструкции предпочитате?

Директният метод е предпочетен от 80,3% от анкетираните. Нашите резултати се различават от тези в проучването на Димова, в което най-голям процент заемат лабораторно изработените, а най-малък тези по директния метод (Dimova M., 2003). При индиректния метод временните конструкции могат да бъдат изработени в лабораторни условия по един от трите посочени варианта. Въсъчен моделаж и полиметилметакрилатна пластмаса избраха 23,9% от анкетираните, лабораторни композити – 11,3%, а CAD/CAM технологията – 7%. Комбинираният метод посочиха 26,8% от анкетираните лекари по дентална медицина, а със стандартни фабрични коронки работят 21,1% от тях.

На въпроса „Какъв е предпочитаният от Вас материал за временни конструкции?“ на анкетираните беше предоставено поле за свободен отговор. Техните отговори са обобщени на диаграма 3.

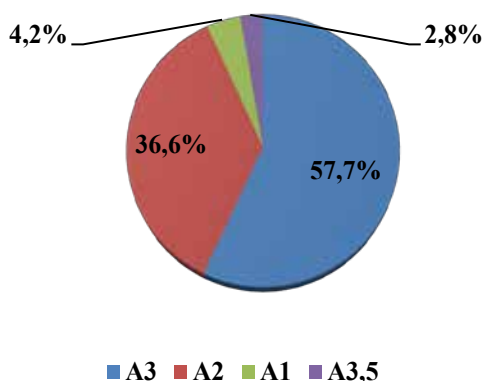
Материали за временни конструкции



Диаграма 3. Какъв е предпочитаният от Вас материал за временни конструкции?

Protemp е първи материал на избор на 26,6% от анкетираните. Structur 2 и Tempspan Pentron събраха равен брой отговори – по 3,1%. В графата други са обединени всички материали посочени само по веднъж.

Въпросът „Най-често използваният от Вас цвят за временни конструкции?“ отново изискваше свободен отговор. Анкетираните посочиха 4 основни цвята на избор по класическата разцветка на VITA, представени на диаграма 4.



Диаграма 4. Най-често използваният от Вас цвят за временни конструкции?

Най-често използваният цвят от анкетираните е A3 с 57,7%, а на второ място се нарежда A2 с 36,6%. A1 е предпочетен от 4,2% от тях, а на последно място с 2,8% е цвят A3,5.

Заклучение: Голяма част от ЛДМ изработват временни конструкции, като най-голям дял са тези, изработени по директен метод, а най-малък – по CAD/CAM технологията. Най-познатият и използван материал сред анкетираните е Protemp, а първи цвят на избор е A3.

Библиография:

1. Filchev A., Ralev R. Preclinic of prosthetic dentistry, 2010:212
2. Peev T., Filchev A. Clinic of prosthetic dentistry, 2008:47-50
3. Smith B., Howe L. Planning and Making Crowns and Bridges, 2013:248
4. Ferracane J. Materials in Dentistry: Principles and Applications, 2001:231
5. Kissov Hr., Vlahova A., Todorov R. Clinical technique of provisional immediate composite bridges. Esthetic dentistry and implantology, 2016:21-25
6. Dimova M. Provisional constructions in fixed prosthodontics, 2003:5-7

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ВИДОВЕ ЛИЦЕВИ ДЪГИ В ДЕНТАЛНАТА ПРАКТИКА

**Диян Славчев, Таня Божкова, Атанас Дошев, Добромира Шопова,
Парашкева Ганчовска**

**Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална
медицина, Медицински университет-Пловдив**

TYPES OF FACE BOW IN DENTAL PRACTICE

**Dijan Slavchev, Tanja Bozhkova, Atanas Doshev, Dobromira Shopova,
Paraschkeva Ganchovska**

**Department of Prosthetic dentistry, Faculty of Dental medicine,
Medical University-Plovdiv**

Abstract:

The face bow is a device that serves to carry the fixed position of the upper jaw and the patient's individual articulation axis into the articulator.

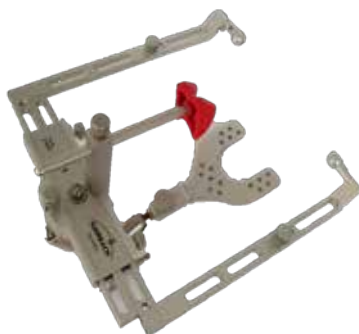
The aim is to make a classification of the face bows used in dental practice.

Simple face bows today are replaced by complex face bows, which are widely popular. In the last 10-15 years the virtual bows have been developed, which are defined as the most perfect. There are face bows that use the Frankfurt Horizontal, Camper Plane, and Patient Horizontals as reference points, and those constructed according to locating the hinge axis. One of the newest types of face bows is Mini-Max, which is unique in several ways.

The classification does not claim to be comprehensive and precise, but it helps the easier guidance in the vast array of face bows.

Key words: face bow

Според Glossary of Prosthodontic Terms (1) лицевата дъга е устройство, което служи за пренасяне фиксираното положение на горната челюст и индивидуалната шарнирна ос на пациента в артикулатора (фиг. 1).



Фиг. 1. Лицева дъга

В денталната практика съществува огромно разнообразие от лицеви дъги, които могат да бъдат класифицирани по следния начин.

- I. Прости лицеви дъги
- II. Сложни лицеви дъги
 1. Арбитрарни – прости направляващи. Шарнирната ос е маркирана с моливи въведени във външният слухов проход.
 2. Кинематични – използват се пантографи и ротографи (Nikolov,2009; Воуанов,1958).
- III. Виртуални (цифрови) дъги.
- IV. В зависимост от това коя равнина използват за ориентир.
 1. Франкфуртската хоризонтала.
 2. Камперовата равнина.
 3. Пациентска хоризонтала.
- V. В зависимост от локализацията на шарнирната ос.
 1. Използващи графична локализация.
 2. Арбитрарна кожна локализация
 3. Аурикуларна локализация.
- VI. Лицева дъга мини – макси професор Филчев.

За простите лицеви дъги съобщава Боянов (Воуанов,1958), които се изработват непосредствено в кабинета от оловна или горена тел и служат за фиксиране на триъгълника на Бонвил и неговото пренасяне в артикулатора. Днес този тип дъги са заменени от сложните лицеви дъги.

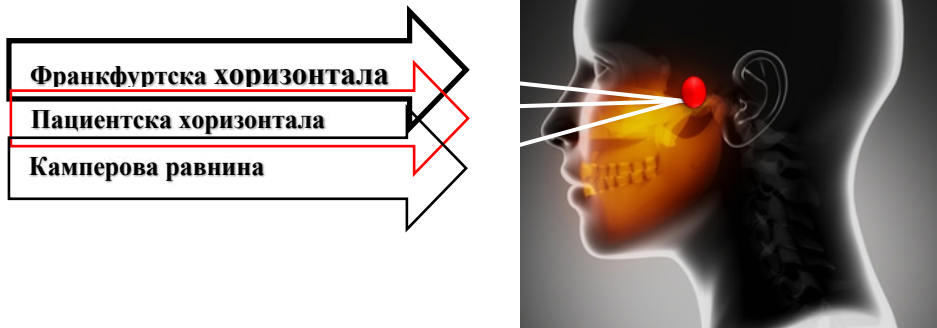
Сложните лицеви дъги се радват на изключителна широка популярност (фиг. 2). По-голям превес имат арбитрачните дъги пред кинематичните. Работата с тях е изключително лесна. Не е нужно да се притежава висока квалификация от лекуващия, като времето за използването на една такава лицева дъга е сведено до незначителни стойности.

Използването на кинематичните дъги е свързано и изисква повишена квалификация, а времето необходимо за снемането на необходимите регистри се увеличава значително. Тези устройства сами по себе си представляват сложни апарати, които регистрират индивидуалните стойности за всяка една изследвана точка, съответно от лявата и дясната страна. Притежават различен брой рамене, които се движат в синхрон и в същото време регистрират на специални площадки индивидуалните стойности. Понеже имат рамена движещи се взаимно успоредно и перпендикулярно на хоризонталната равнина, някои автори ги определят на пантографи и ротографи (подобие на чертожна дъска).



Фиг. 2 Механичен кондилограф.

Съществуват и лицеви дъги, които използват за ориентир Франкфуртска хоризонтала, Камперова равнина, Пациентска хоризонтала (фиг. 3).



Фиг. 3 Ориентирни линии в *norma lateralis*.

Използването на различни равнини за фиксирането на лицевата дъга има значение за проекцията на моделите в артикулатора спрямо хоризонталната равнина.

Общото и при трите ориентирни линии, е че:

- имат общ дистален репер проектиращ се във външният слухов отвор;
- могат да бъдат измерени със специален уред;
- общият репер за определяне на позицията на височината се определя, инцизивната точка на горните централни резци. Понеже тя се разполага по-лингвално, и е трудно нейното отдиференциране, като такъв се обуславя режещият ръб на латералният горен резец.

Така измерени Камперовата равнина отстои на 35 мм., Пациентската равнина – 42 мм., Франкфуртската хоризонтала на 50мм..

Лицевите дъги в зависимост от локализацията на шарнирната ос биват:

- Използващи графична локализация - тя може да се използва в завършващия етап при изработването на тоталните протези, тогава когато уравновесяването става поетапно и имаме репозициониране на кондилите в централна позиция т.е. най-дисталното положение и най-високото положение в ставните ямки.
- Арбитрарна кожна локализация - този метод има статистически характер. Определя се на 5мм под линията която съединява средата на трагуса с външният ъгъл на окото, а на 11 ± 1 мм на тази линия под трагуса се отбелязва шарнирната ос.
- Аурикуларна локализация - може да замести предишният който е по- дълъг във времево отношение и по-малко прецизен. Предимството е че се ползват анатомични елементи за определяне на шарнирната ос – назион и двата ушни канала.

Лицевата дъга Мини-макси е съвсем нов на нашият пазар (фиг. 4).



Фиг. 4 Лицева дъга Мини-макс сглобена и готова за работа.

Според нейният създател проф. А. Филчев, този продукт няма аналог на световният пазар. Лицевата дъга е уникална по няколко показателя. Тя притежава много ниско собствено тегло, което е само 180 гр., опорните точки за позициониране и фиксиране на дъгата са четири, размерът ѝ може да се увеличи многократно, както показва и нейното име „Мини – Макси“. Тази дъга се явява, като част от цялостна система Мини-макси (4; Filchev, 2015). В последните 10÷15 години са разработени виртуални (цифрови) дъги (фиг. 5).



Фиг. 3 Лицева дъга KaVo ARCUSdigma.

Те се определят, като най-съвършени. Техният принцип на работа е, че използват сложен математически алгоритъм, на принципа на ултразвуковите вълни. Представлява лицева дъга KaVo ARCUSevo, ултразвуков приемник и предавател и компютър. Могат да се използват до 4 микрофона и 8 трансмитера, като по този начин се ускорява скоростта на записване (5).

Направената класификация няма претенции, че е всеобхватна и прецизна, но подпомага по-лесното ориентиране в огромното разнообразие от лицеве дъги.

Библиография:

1. The Glossary of Prosthodontic Terms, 2017;117(55):38.
2. Nikolov N. Liceva dyga, istoriko-klinichen obzor. Dental tribune. 2009:20-12
www.dental-tribune.com/editions
3. Boyanov B. Narejdane na izkustveni zybi za celi protezi. Medicina fizkultura, Sofia; 1958:68
4. Filchev A. inovatvna Mini-Maxi sistema. Zybitehnika. 2015;2:3-5
5. <https://www.kavo.com/dental-lab-equipment/arcusdigma-articulation>

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ЗЪБНИЯ КАРИЕС В ОБЛАСТ ПЛОВДИВ ПРИ ДЕЦА НА ВЪЗРАСТ 17-18 ГОДИНИ

Михаил Онов, Ани Белчева
**Катедра Детска Дентална Медицина, Факултет по Дентална
Медицина, Медицински Университет – Пловдив**

CARIES PREVALENCE IN THE REGION OF PLOVDIV IN 17-18 YEAR OLD CHILDREN

Mihail Onov, Ani Beltcheva
**Department of Pediatric Dentistry,
Faculty of Dental Medicine, MU-Plovdiv**

Abstract

Dental caries is a complex multifactorial disease caused by a multitude of etiological factors. These factors can be divided in two main groups – primary and secondary. Caries in children has its specifics depending on the age group and the special factors affecting it – dentition, nutrition, social factors. In this study we compare the prevalence of dental caries in children aged 17-18 years old from the region of Plovdiv as reported in the National Epidemiological Study for Determination of Children’s Oral Status performed in 2011 and new data we have recorded in the year 2016.

Keywords: paediatric dentistry, caries prevalence, caries, children

Увод

Зъбният кариес, определен от FDI като „поведенческо заболяване с бактериален компонент“ (Pitts & Zero, 2016), представлява едно от най-честите заболявания в световен мащаб. Разпространението му в различните възрастови групи при децата дава възможност за проследяване на развитието му, установяване на причините за възникването и развиване на практики за превенция на зъбния кариес.

DMFT индексът (Decayed – кариозни, Missing – липсващи, Filled – obtурирани, Teeth - зъби) е индекс, използван в епидемиологичните проучвания за разпространение на зъбния кариес вече повече от 70 години и се използва като стандарт за изследвания на разпространението на кариеса от СЗО като до 2010 година има повече от седем хиляди публикации, използващи индекса (Larmas, 2010).

Цел.

Целта на настоящото проучване е да се изследва разпространението на зъбния кариес в град Пловдив и околните села при деца на възраст 17-18 години. Получените резултати се сравняват с резултатите от Националното проучване, с Глобалните цели на СЗО за 2000 година и с данни от други проучвания.

Материал и методи.

В периода май-юни 2016 година са събрани данни за разпространението на зъбния кариес в област Пловдив по сходен модел с Националното епидемиологично проучване. Изследваната група са деца на възраст 17-18 години от град Пловдив и околните села, като изследваните са разпределени в 2 групи – 108 деца от град Пловдив и 93 – от околността.

Използвани са следните основни принципи – данните за разпространение на кариеса, получени през 2016 година са изчислени във формат DMFT за град Пловдив, за околните села и средна стойност между двете. Освен DMFT се изчислява и относителният дял на деца без кариес в съответната възрастова група.

Резултати.

Данните от проведеното през 2016 година проучване показват стойности на DMFT при деца от възрастова група 17-18 години съответно – 5,32 за град Пловдив, 6,01 за селата и средна стойност – 5,67. Относителният дял на децата без кариес във възрастовата група е 10,2% за град Пловдив и 5,4% за околните села или средно 8%.

Дискусия.

Националното епидемиологично проучване за установяване състоянието на оралния статус на деца от три възрастови групи от 2011 година изследва и сравнява разпространението на кариеса в различните области в България, като за целта са изследвани деца от областните центрове и от околните села. Резултатите от нашето проучване са сравнени в областта и между отделните области, което дава ясна картина за разпространението на зъбния кариес в страната. Данните от Националното епидемиологично проучване показват средни стойности на DMFT при деца от възрастова група 17-18 години както следва – 5,73 за град Пловдив, 5,94 за околните села и средна стойност от 5,84. Относителният дял на децата без кариес във възрастовата група е 11,67% за град Пловдив, 5,83% за околните села или средно 8,75%.

На базата на получените от нас резултати можем да направим сравнение в разпространението на кариеса в двата периода – 2011 и 2016. Данните показват съпоставимост на данните за разпространението на кариеса в град Пловдив и околните села. Установява се статистически незначителното подобрение по отношение на относителния дял деца без кариес – от 11,67% до 10,2% за град Пловдив, от 5,83% за околните села до 5,4% и общо – от 8,75% до 8%.

Резултатите са сравнени и с проучвания за разпространението на зъбния кариес в други страни, при което се определя мястото на България по засягане на постоянните зъби от кариес сред развиващите се страни - Полша – DMFT = 8, (Olczak-Kowalczyk, Turska, Gozdowski, & Kaczmarek, 2016), Литва – DMFT = 2.93, относителен дял деца без кариес – 21,7%, (Zemaitiene, 2016), Мексико – DMFT – 4.04±3.9, относителен дял деца без кариес – 25,6%(García-Cortés et al., 2009), Иран – DMFT - 4,3, относителен дял деца без кариес – 25%(Hessari, Vehkalahti, Eghbal, Samadzadeh, & Murtooma, 2008) , както и разликите с развитите страни, при които DMFT при тази възрастова група е значително по-ниско – Италия – 1,94±2,46, относителен дял деца без кариес – 40.89%(Campus, Cagetti, & Senna, 2017).

Изводи

Получените данни показват наличието на минимален напредък за област Пловдив по отношение на DMFT и относителния дял деца без кариес във възрастовата група на 17-18 годишните. Тези резултати са показателни за необходимостта от повишаване на вниманието на детската дентална медицина във възрастовата група. Освен това показват и

нуждата от разработване и въвеждане на допълнителни мероприятия за профилактика на зъбния кариес в областта и за страната.

Библиография

1. Campus, G., Cagetti, M. G., & Senna, A. (2017). Caries prevalence and need for dental care in 13-18-year-olds in the Municipality of Milan, Italy. *Doi.org*, (Vol 25 n.4), 237–242. https://doi.org/10.1922/CDH_2139Campus06
2. García-Cortés, J. O., Medina-Solis, C. E., Loyola-Rodriguez, J. P., Mejía-Cruz, J. A., Medina-Cerda, E., Patiño-Marín, N., & Pontigo-Loyola, A. P. (2009). Dental caries' experience, prevalence and severity in Mexican adolescents and young adults. *Revista de Salud Pública*, 11(1), 82–91. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642009000100009>
3. Hessari, H., Vehkalahti, M. M., Eghbal, M. J., Samadzadeh, H., & Murtomaa, H. T. (2008). Oral Health and Treatment Needs among 18-Year-Old Iranians. *Med Princ Pract*, 17, 302–307. <https://doi.org/10.1159/000129610>
4. Larmas, M. (2010). Has Dental Caries Prevalence Some Connection with Caries Index Values in Adults? *Caries Research*, 44(1), 81–84. <https://doi.org/10.1159/000279327>
5. Olczak-Kowalczyk, D., Turska, A., Gozdowski, D., & Kaczmarek, U. (2016). Dental Caries Level and Sugar Consumption in 12-Year-Old Children from Poland. *Advances in Clinical and Experimental Medicine : Official Organ Wroclaw Medical University*, 25(3), 545–50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27629744>
6. Pitts, N., & Zero, D. (2016). Caries Prevention Partnership Making prevention a priority A summary of the current evidence and the key issues in controlling this preventable disease. Retrieved from https://www.fdiworlddental.org/sites/default/files/media/documents/2016-fdi_cpp-white_paper.pdf
7. Zemaitiene, M. (2016). Prevalence and severity of dental caries among 18-year-old Lithuanian adolescents. *Medicina*, 52(1), 54–60. <https://doi.org/10.1016/J.MEDICI.2016.01.006>

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

МНОГОКОМПОНЕНТЕН АНАЛИЗ НА ПРОЦЕСА НА ПЕРФОРИРАНЕ НА КОМПАКТНАТА КОСТ И ТВЪРДАТА ЗЪБНА ТЪКАН (КОРЕН) СЪС СИСТЕМИТЕ ЗА ВЪТРЕКОСТНА АНЕСТЕЗИЯ- ANESTO И QUICKSLEEPER- I-ва част

Емилия Симеонова¹, Снежана Цанова¹,

Пламен Загорчев², Силвия Димитрова¹

1МУ- Пловдив, Факултет по дентална медицина,

катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия

2МУ- Пловдив, Факултет по фармация,

катедра Медицинска физика, биофизика и математика

MULTI-COMPONENT ANALYSIS OF THE COMPACT BONE AND HARD DENTAL TISSUE (DENTAL ROOT) PERFORATION PROCESS WITH INTRAOSSEOUS SYSTEMS ANESTO AND QUICKSLEEPER-PART 1

Emiliya Simeonova¹, Snezhana Canova¹,

Plamen Zagorchev², Silviya Dimitrova¹

1MU- Plovdiv, Faculty of Dental Medicine,

Department of Operative Dentistry and Endodontics

2MU- Plovdiv, Faculty of Pharmacy,

Department of Medical Physics, Biophysics and Mathematics

Abstract

Knowing the indications and contraindications of intraosseous anesthesia is very important due to the risk of injury to the dental roots. The aim of the study was to compare the maximum drilling force for perforating the compact bone and hard dental tissue with intraosseous systems Anesto and Quicksleeper. Material and methods: It was used 24 bone models of distal segment of porcine mandibles and 20 human extracted teeth. The target points for perforating the teeth were the coronary, middle and apical third of the root. The working time was 4-5s. The protocol of use of intraosseous anesthesia was complied for bone models. Results: The maximum drilling force: for the compact bone were 3.05N (Anesto) and 1.85N (Quicksleeper); for teeth- 6,8N (Anesto) and 5,6N (Quicksleeper). Conclusion: It is clinically difficult to recognize whether perforation is on a compact bone or the needle accidentally comes in contact with the tooth root.

Key words: intraosseous anesthesia, drilling force, Anesto, Quicksleeper.

Въведение

Вътрекостната анестезия (ВА) представлява техника, която позволява директно въвеждане на анестетичния разтвор в спонгиозната кост, който разпростирайки се по Хаверсовите и Фолкмановите канали на костта успява да обезболи както зъбната пулпа,

така периостта и прикрепената лигавица от двете страни на зъба (Pereira, 2012). Правилното планиране и стриктното спазване на етапите в изпълнението на анестезията са от първостепенно значение, поради съществуващ риск от нараняване на зъбните корени (Graetz 2013, Moore 2011). В литературата подробно са описани предимствата и недостатъците на вътрекостното обезболяване, но липсват данни относно каква сила на натиск е необходима да се приложи с иглите от системите за ВА, за да се перфорира компактната кост, възможно ли е тактилно да се установи дали перфориранието се осъществява върху кост или иглата е попаднала върху зъбния корен, какви деформации претърпяват иглите след работа с тях и какви увреждания настъпват върху зъбните корени при случаен контакт с перфориращите игли.

Цел

Да се сравни максималната пробивна сила при перфориране на кост и твърда зъбна тъкан (корен) с иглите от системите за ВА Anesto и Quicksleeper.

Материал и методи

Използвани са по 12 костни блокчета от дисталния участък на свински мадибули за всяка от изледваните вътрекостни системи и общо 20 прясно екстрахирани зъби (12 еднокоренови и 8 многокоренови).

Методи

След екстракция зъбите са почистени от органичните материи и са потопени в 3%- разтвор на NaOCl за 15min. Така обработени, те са съхранявани в 0,9%- разтвор на NaCl за 72h при стайна температура. Всеки зъб (коронката и апекса на корена) е фиксиран в пластмасова кутийка (7x2x2,5cm) със зъботехнически гипс, като е изградено място за резервоар за течност- Фиг.1



Фиг.1. Фиксирани зъби със зъботехнически гипс в пластмасова кутия

Така изработеният модел е покрит с тестообразна силиконова маса (Bonasil putty, DMP, Гърция и Zeta Plus, Zhermack, Италия), като непокрита остава вестибуларната 1/3 от повърхността на корена на всеки зъб. Останалата 2/3 коренова повърхност е потопена в 0,9%- разтвор на NaCl, с цел предпазване пресушаване на твърдите зъбни тъкани- Фиг.2.

По аналогичен начин всяко костно блокче е фиксирано в пластмасова кутийка (9x5x3,5cm) с помощта на тестообразна силиконова маса, като е оставено място за резервоар на 0,9% NaCl- Фиг.3.



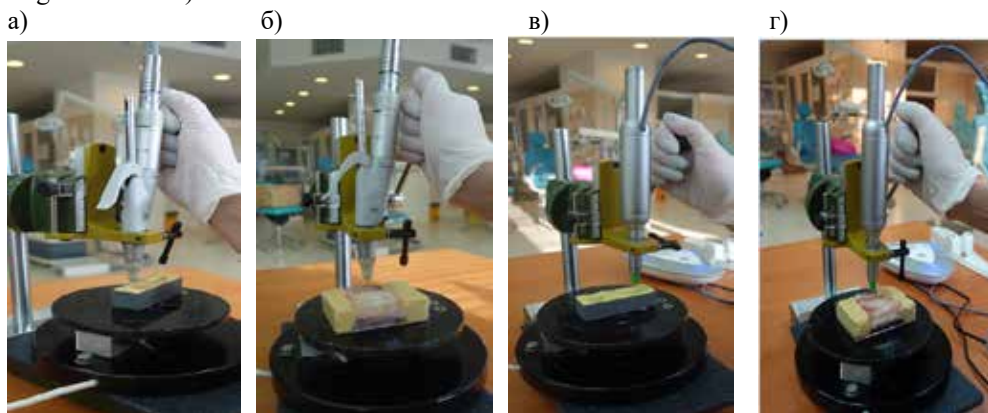
Фиг.2. Изработен модел с фиксирани зъби



Фиг.3. Изработен модел с фиксирано костно блокче

Наконечниците за ВА са фиксирани под ъгъл 90° спрямо мястото на перфорацията с помощта на механична конструкция Tenzo4ck (C-optic Ltd, Bulgaria), позволяваща регулируемо постъпателно движение, съсно с въртящата се ос на апарата за ВА-Фиг.4.

С помощта на специално разработена интерфейсна електронно-механична система е измерена максималната пробивно-контактна сила по време на перфорирането. Конфигурацията включва: тензометричен преобразувател за възпроизводимо измерване на сили в диапазона $0N \div 20N$ с точност $\pm 0,01N$ (1g сила) и мостов инструментален усилвател (McClenaghan, 1987). Чрез програмируем микроконтролер, 13bit аналогово-цифрово преобразуване и схема за последователна комуникация с персонален компютър, експерименталните данни са записани в Real Time режим (Nauman 2006, Zagorchev 2016).



Фиг.4. Опитни постановки за системата Anesto (твърда зъбна тъкан (а) и кост (б)) и Quicksleeper (твърда зъбна тъкан (в) и кост (г))

Прицелните места за перфориране на всеки зъб са коронарната, средната и апикалната трета на корена. Времето за работа с всяка от двете вътрекостни системи е 4-5s (средно 4-5s е времето, необходимо за перфориране на компактната кост в дисталния участък на долна челюст при нормални условия).

Прицелното място за перфориране на всяко костно блокче е съобразен с протокола на изпълнение на ВА. Опитите са прекратени в момента на усещане на хлътване/пропадане с перфориращите игли в спонгиозната кост.

Статистическа обработка на получените резултати

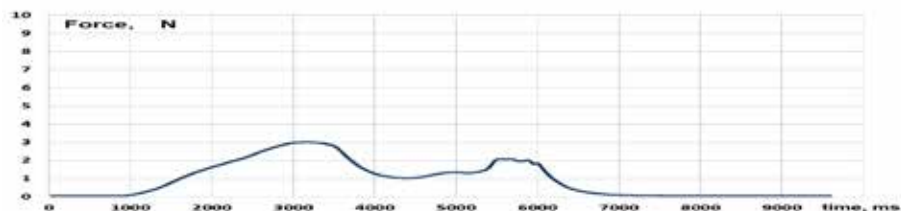
Данните, при перфорирането на костта и твърда зъбна тъкан, се получават последователно (USB port) в матрица- $N \times 2$ (N -брой измервания). Дискретизацията е на всяка една хилядна от секундата ($1/1000s=1ms$), като резултатите се прехвърлят в стандартна таблица на EXCEL. В същата програмна среда се чертаят опитните плотове $F=F(t)$, където F е сила в [N]. Променливата t представя времеви интервал в [ms].

Променливите, изчислени с помощта на специализиран софтуер аналогичен на ChartTM, включени в системата PowerLab (AD Instruments Ltd, Австралия) са съпоставени с еквивалентните им измерени в началния период с продължителност 1000ms (Modzelewska, 2003).

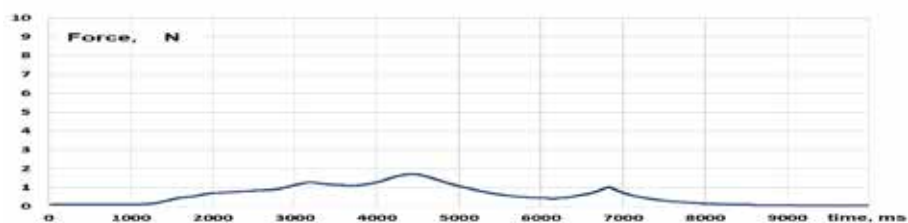
Резултати

Отчетените максимални стойности на пробивната сила в края на процеса на цялостното перфориране на компактната кост за Anesto са 3,05N и 1,85N за Quicksleeper. На Фиг.5 и 6 отчетливо е показан целия процес на перфориране на

компактата с последващото хлътване/пропадане в спонгиозата, проследен във времето- 3,25s за Anesto и 4,12s за Quicksleeper.

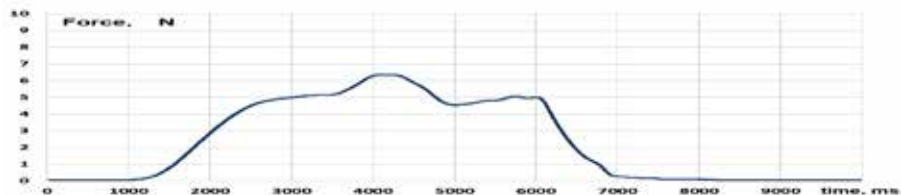


Фиг.5. Графично представяне на кривата промените на пробивната сила (Force,N), при перфориране на компактна кост със системата Anesto. Процесът стартира на 970ms

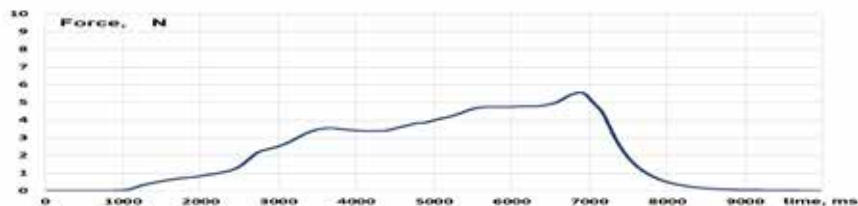


Фиг.6. Графично представяне на кривата промените на пробивната сила (Force,N), при перфориране на компактна кост със системата Quicksleeper. Процесът стартира на 1225ms

По аналогичен начин са регистрирани стойностите на максималната пробивна сила за твърдите зъбни тъкани (за коронарна (С), средна (М) и апикална (А) коренова трета) за двете системи в ситуации на неправилно планиране и изпълнение на техниката на ВА. Най-високи стойности и за двете системи са отчетени за коронарната трета на корена, съответно 6,8N за Anesto и 5,6N за Quicksleeper- Фиг.7 и 8.

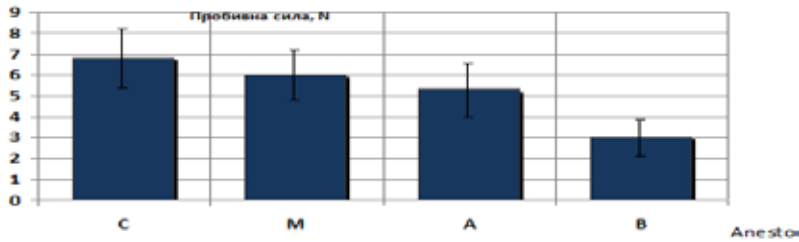


Фиг.7. Графично представяне пробивната сила (Force,N), при перфориране на коронарната трета (C) на зъбния корен със системата Anesto. Процесът стартира на 1050ms



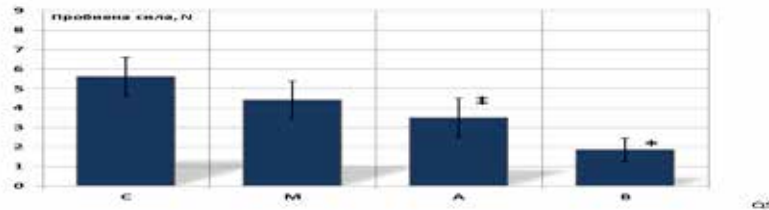
Фиг.8. Графично представяне пробивната сила (Force, N), при перфориране на коронарната трета (C) на корен със системата Quicksleeper. Процесът стартира на 1100ms

Стойностите на максималните сили при работа върху всяка трета на корена са съпоставени както помежду им така и с резултатите на максималната сила, необходима за перфориране на компактна кост (B) за всяка една от вътрекостните системи - Фиг.9 и 10.



Фиг.9. Резултати за максималните пробивни сили, измерени при перфориране на коронарна (C), средна (M), апикална (A) коренова трета и компактна кост (B) със системата Anesto

Не се наблюдават статистически различия между отчетените стойности на пробивната сила за коронарната (C)- $6,8N \pm 1,5N$, средната (M)- $6,0N \pm 1,3N$ и апикалната (A)- $5,4N \pm 1,5N$ коренова трета при работа със системата Anesto. Такива се установяват между стойностите на силата, измерена за компактната кост (B)- $2,9N \pm 0,9N$ и твърдата зъбна тъкан (корен).



Фиг.10. Резултати за максималните пробивни сили, измерени при перфориране на коронарна (C), средна (M), апикална (A) коренова трета и компактна кост (B) със системата Quicksleeper

За системата Quicksleeper статистически значимо различие се установява между регистрираните стойности за компактната кост (B) и твърдата зъбна тъкан (корен), както и между коронарна и апикална коренова трета (Kruskal-Wallis test, $n=12$).

Дискусия

Интерес за нас представляваше да сравним условията на работа на вътрекостните системи Anesto и Quicksleeper при правилна техника на изпълнение на анестезията с тези при неспазен и неправилен протокол на работа. За тази цел регистрирахме максималните пробивни сили при перфориране на компактна кост и зъбните корени с иглите от двете системи. Въпреки статистически по-големите стойности, измерени за кореновата повърхност за Anesto и Quicksleeper в сравнение с костта, то тези стойности преведени на практическо/клинично ниво нямат никакво значение. Тактилно е трудно да се разграничи дали перфорирането се осъществява върху кост или коренова повърхност. Липсата на хлътване/пропадане към края на 5s, което се наблюдава при нормален процес на перфориране на компактната кост в клинични условия, е индикация за възможно попадане на перфориращата игла върху зъбния корен. Нашето изследване е проведено по сходен начин на проучване, направено от Graetz и кол., които сравняват 5 системи за BA- Stabident,

X-Tip, Intraflow, Anesto и Quicksleeper (Graetz, 2012). Получените резултати за максимално пробивните сили на кореновата повърхност се доближават до регистрираните от тях за системите Anesto ($10,47 \pm 5,2$ N) и Quicksleeper ($7,32 \pm 3,4$ N). В тяхното изследване прави впечатление, че в сравнение с другите 3 вътрекостни системи, за Anesto и Quicksleeper са регистрирани най-ниските стойности на пробивната сила, което е показателно за по-голямата им ефективност.

Заклучение

Отчетените максимални стойности на пробивната сила при перфориране на компактната кост с Anesto са 3,05N и 1,85N с Quicksleeper за време съответно 3,25s и 4,12s.

Максималните пробивни сили при работа върху зъбните корени са 6,8N (Anesto) и 5,6N (Quicksleeper).

Библиография

1. Pereira L, Bergmashi C, Ramacciato J et al. Articaine (4%) with epinephrine (1:100,000 or 1:200,000) in intraosseous injections in symptomatic irreversible pulpitis of mandibular molars: anesthetic efficacy and cardiovascular effects. *Oral and Maxillofacial*, 2012;1-7.
2. Graetz C, Fawzy-El-Sayed KM, Dörfer CE. Root damage induced by intraosseous anesthesia—An in vitro investigation, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2013;18(1):130-134.
3. Moore PA, Cuddy MA, Cooke MR et al. Periodontal ligament and intraosseous anesthetic injection techniques. Alternatives to mandibular nerve blocks. *The Journal of the American Dental Association*, 2011;142(3):13-18.
4. McClenaghan BA, Literowich W. Fundamentals of computerised data acquisition in the human performance laboratory. *Sports Med*. 1987; 4(6):425-45.
5. Nauman Az, Simonetta G, Forrester K. Recent developments in data recording systems for physiology *Pak J Physiol*. 2006;2(1):49-53.
6. Zagorchev P, Apostolova E, Kokova V, Peychev L - Activation of KCNQ channels located on the skeletal muscle membrane by retigabine and its influence on the maximal muscle force in rat muscle strips. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 2016.
7. Modzelewska B, Kostrzewska A, Sipowicz M, Kleszczewski T, Batra S. Apamin inhibits NO-induced relaxation of the spontaneous contractile activity of the myometrium from non-pregnant women *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003; (1): 8-12.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА СТАНДАРТНИ МАТЕРИАЛИ,
ИЗПОЛЗВАНИ ЗА 3D ПРИНТИРАНЕ**

**Добромира Шопова, Таня Божкова, Диян Славчев,
Мария Христова, Илиан Христов**

**Катедра „Протетична дентална медицина”, Факултет по дентална
медицина, Медицински университет–Пловдив, България**

**COMPARATIVE ANALYSIS OF STANDARD MATERIALS
USED FOR 3D PRINTING**

**Dobromira Shopova, Tanya Bozhkova, Diyan Slavchev,
Maria Hristozova, Ilian Hristov**

**Department of “Prosthetic Dentistry”, Faculty of Dental Medicine,
Medical University – Plovdiv, Bulgaria**

Abstract: After the successful accomplishment of CAD / CAM technology in dentistry, the introduction of technology based on the opposite principle - 3D printing or spatial creation of objects began. In the additive technique, the objects are made from different chemical materials layer by layer. According to their specific characteristics, they are classified into six main groups. The purpose of this article is to compare the mechanical properties of materials from the group of standard.

Key words: 3D printing, standard materials for 3D printing.

След успешното реализиране на CAD/CAM технологията чрез пространствено изрязване на обекти в денталната медицина, започва навлизането на технология, базираща се на противоположния принцип – 3D принтиране или пространствено създаване на обекти.

При адитивната техника се извършва послойно изграждане на обекти от различни по химична природа материали. По тази методика могат да се извършат всички лабораторни етапи при протезирането – от създаването на модела до окончателната конструкция (1, 2). Според специфичната им характеристика, те се класифицират в шест основни групи (3):

- 1) Стандартни материали,
- 2) Еластични материали,
- 3) Композитни материали,
- 4) метали и сплави,
- 5) материали за опора,
- 6) специални материали.

Към групата на стандартните материали се отнасят:

- 1. PLA (полимлечна киселина)** - най-широко разпространеният материал за пространствено принтиране, който е твърд, но чуплив, с минимално свиване, могат да се подложат на неелектролитна метализация с никелов фосфат и мед, целящо промяна на повърхностните качества и метален блясък на обекта (13). (4, 5).
- 2. ABS (акрилонитрил бутадиен стирен)** - твърд, трудно чуплив, ковък материал, с добра абразионна и термоустойчивост, което го прави широкоприложим (6, 7).

3. Nylon (полиамид) - изключително здрав, еластичен при обекти с малка дебелина, с висока устойчивост на фрактури, което го прави подходящ за модели, изискващи твърдост и износоустойчивост, резистентен на насекоми, гъби и химични агенти, податлив на хидролиза, притежава висок модул на еластичност и лесно се удължава (7, 8, 14).

4. PETG (модифициран полиетилен терефталат гликол) - по природа е прозрачен, може да бъде формован чрез инжектиране или пресоване на листове, също може да бъде подложен на неелектролитна метализация (9).

5. ASA (акрилонитрил стирен акрилат) - създаден е като алтернатива на ABS и притежава подобрена устойчивост на външни влияния, UV лъчи, нагряване и др. (7).

6. PP (полипропилен) - лек, но притежава висока устойчивост на счупване, киселини, органични разтворители, електролити, и висока точка на топене, неподатлив на хидролиза. (10, 14).

7. SPE (ко-полиестер) - химически резистентен твърд материал (11).

В сравнително проучване, на табл. 1 са показани основните характеристики, предимства и недостатъци на три от стандартните материали за дигитално принтиране (12):

Табл. 1. Сравнителна характеристика на материали за 3D принтиране

Свойства	ABS	PLA	PVA
Хим. природа	Акрилонитрил бутадиев стирол	Полимлечна киселина	Поливинил алкохол
Произведен от	Петрол	Растително нишесте	Петрол
Особености	Твърд, негъвкав, устойчив на топлина	Твърд, силен	Водоразтворим, лесно оформящ се, висока степен на връзка, добри защитни свойства
Температура екструдиране	на 210-250°C	160-220°C	190-210°C
Цена	14-60 \$/кг	19-75 \$/кг	80-120 \$/кг
Характеристики	Лесно шлифоване, лесно залепяне, разтворимост в ацетон	Възможно шлифоване, ограничено залепяне	Разтворимост във вода
Предимства	Отлични пластични свойства, гладка повърхност, бързо втръдяване, твърд и труднотоплив, много добри механично-якостни качества	Биопластичен – добри екологични качества, приятна миризма при загряване, нетоксичен, висока скорост и резолюция на принтиране, не изисква предварително загряване, намалено свиване, подходящ за малки обекти, твърд или мек/гъвкав вариант	Биоразградим, рециклиращ се, нетоксичен
Недостатъци	Петролен продукт, не биоразградим, изисква предварително загряване, изпарения, влошаване от слънчева светлина	Бавно изстиване, слаба устойчивост на топлина, по-лесно фрактуриращ се от ABS, изисква по-дебели стени от ABS	Скъпоструващ материал, влошаване от влага, изисква специални условия за съхранение на модела

Различните полимери, от които се изработват детайлите, притежават и различни физични и механични качества, което определя специфичното им приложение (15).

Установена е зависимост от посоката на поставяне на отделните пластове. При вертикално принтиране якостта на натиск е по-висока, отколкото при хоризонтално (16). При подобно изследване върху **PLA** материал е установено, че при хоризонтално позициониране на пластове якостта на опън е 38,7 Мра, при вертикално – 31,1 Мра, при поставяне под 45° – 33,6 МПа (17). При промяна на хоризонталното направление на пластове при **ABS** материал са получени следните стойности – 0/90° – 1230 МПа, 45/45° – 900 МПа, 30/60° – 680 МПа (18).

При сравняване на механично-якостните характеристики на модел от твърд гипс и модел от стандартен материал (PLA), изготвен на 3D принтер са установени следните зависимости, табл. 2 (19):

Таблица 2: Сравнение на стандартен материал и твърд гипс

показател	Стандартен материал	Твърд гипс
якост на опън	приблизително еднаква	приблизително еднаква
якост на огъване	близка	близка
удължение до скъсване	15-25%	3,5%
издръжливост на висока температура	около 120 ⁰	около 280 ⁰
себестойност	по-ниска	по-висока

Материалите могат да се полагат в различна дебелина пластове, табл. 3 (20):

Таблица 3: Сравнение на дебелина на пластта и качество

дебелина	качество
0,1 мм	най-висока резолюция, но изисква много време
0,25 мм	т.нар. междинно ниво, баланс между качество и скорост
0,5 мм	влошено, но времетраенето на процеса е силно скъсено.

В сравнително проучване се наблюдава голяма разлика в количеството необходим материал – от 35 до 2453 гр., както и в количеството на загуби от този материал – от 10 до 2209 гр. (21). Материалите се предлагат в над 18 цветни варианта – бял, черен, прозрачен, зелен, син, кафяв, сив, пурпурен и др. (20, 22). Стандартните материали се използват за принтиране на модели (фиг.1), временни конструкции (фиг.2) и др. (23, 24).



Фиг. 1. Принтиран модел от PLA материал (23)



Фиг. 2. Временни конструкции от ABS материал(24)

Книгопис:

1. Dawood, A., et al. "3D printing in dentistry." *British dental journal* 219.11 (2015): 521-529.
2. Van Noort, Richard. "The future of dental devices is digital." *Dental materials* 28.1 (2012): 3-12.
3. <https://www.3d-colour.com/produkt-kategoriya/konsumativi/>
4. Géczy, Attila, et al. "Low temperature soldering on biopolymer (PLA) Printed Wiring Board substrate." *Electronics Technology (ISSE), 2011 34th International Spring Seminar on*. IEEE, 2011.
5. <https://ultimaker.com/en/resources/22225-how-to-print-with-ultimaker-pla>
6. <https://envisiontec.com/3d-materials/>
7. <https://www.matterhackers.com/3d-printer-filament-compare>
8. <https://ultimaker.com/en/resources/22233-how-to-print-with-ultimaker-nylon>
9. <https://www.lairdplastics.com/product/materials/petg>
10. <https://www.lpfrg.com/en/3d-printing-polypropylene/>
11. <https://ultimaker.com/en/resources/22229-how-to-print-with-ultimaker-cpe>
12. <http://3dprintingforbeginners.com/filamentprimer/>
13. Bernasconi, Roberto, et al. "Electroless Plating of PLA and PETG for 3D Printed Flexible Substrates." *ECS Transactions* 66.19 (2015): 23-35.
14. <http://www.differencebetween.com/difference-between-polypropylene-and-vs-nylon/>
15. Stansbury, Jeffrey W., and Mike J. Idacavage. "3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities." *Dental Materials* 32.1 (2016): 54-64.
16. Alharbi, Nawal, Reham Osman, and Daniel Wismeijer. "Effects of build direction on the mechanical properties of 3D-printed complete coverage interim dental restorations." *The Journal of prosthetic dentistry* 115.6 (2016): 760-767.
17. Afrose, Mst Faujiya, et al. "Effects of part build orientations on fatigue behaviour of FDM-processed PLA material." *Progress in Additive Manufacturing* 1.1-2 (2016): 21-28.
18. Arivazhagan, Adhiyamaan, and S. H. Masood. "Dynamic mechanical properties of ABS material processed by fused deposition modelling." *Int J Eng Res Appl* 2.3 (2012): 2009-2014.
19. Groth, C. et al. "Three-dimensional printing technology." *J Clin Orthod* 48.8 (2014): 475-85.
20. 3D Systems: CubeXTM Printer user guide. 2012. 44-46.
21. Roberson, D. A., D. Espalin, and R. B. Wicker. "3D printer selection: A decision-making evaluation and ranking model." *Virtual and Physical Prototyping* 8.3 (2013): 201-212.
22. <https://all3dp.com/1/best-resin-dlp-sla-3d-printer-kit-stereolithography/>
23. <http://iversondental-labs.com/3d-printed-dental-models/>
24. <https://envisiontec.com/3d-printing-materials/perfactory-materials/>

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

СИСТЕМИ ЗА ИЗРАБОТВАНЕ НА 3D ОБЕКТИ В ДЕНТАЛНАТА МЕДИЦИНА

Добромира Шопова, Таня Божкова, Диян Славчев,
Мария Христонова, Илиан Христов
Катедра „Протетична дентална медицина”, Факултет по дентална медицина, Медицински университет–Пловдив, България

MANUFACTURING DEVICES FOR 3D OBJECTS IN DENTISTRY

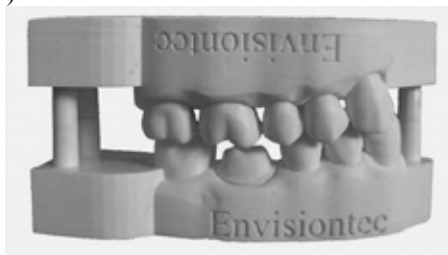
Dobromira Shopova, Tanya Bozhkova, Diyan Slavchev,
Maria Hristozova, Ilian Hristov
Department of “Prosthetic Dentistry”, Faculty of Dental Medicine,
Medical University – Plovdiv, Bulgaria

Abstract: 3D printing or additive manufacturing is based on the lay-out method of melt material. It is invented to improve the clinical and laboratory stages of the prosthetic construction. There are ten basic principles of 3D printer systems, which mainly differ in the choice of light source to melt the material (laser, electronic beam, concentrated light beam, etc.) and the type of printed material (hard, elastic, composite, metal, etc.).

Key words: 3D printing, dentistry.

3D принтирането или пространственото създаване на обекти се базира на методиката на послойно нанасяне на омекчен материал (1). Съществуващите 3D принтерните системи основно се различават в избора на източник на светлина за омекчаване на материала, както и от вида на принтирания материал (2).

3D е създадена с цел рационализиране на клиничните и лабораторните етапи при изработването на дадена конструкция, за намаляване себестойността и улесняване на междинните етапи – модели, прототипи на временни конструкции, които се изготвят по директен метод в устата на пациента (mockup), временни корони и мостови възстановявания, водачи в импантологията, ортодонтични апарати, лицево-челюстни протези и др. (фиг. 1, 2, 3) (3, 4, 5, 6, 7).



Фиг. 1. Фиксатор по 3D технология (5)



Фиг. 2. Модел и имплантологичен водач по 3D технология (6)



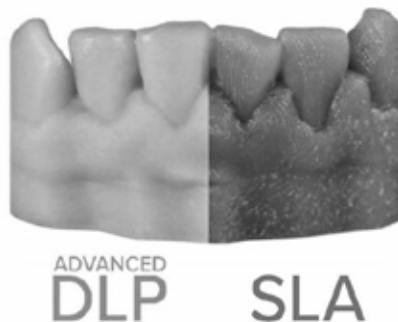
Фиг. 3. Модел и восъчен прототип за моделно-лята протеза (7)

Освен твърди материали, могат да се принтират еластични смоли и биопоносими материали (8, 9). Възможно е и изпълнение на всички етапи – от отливането на твърд модел до окончателната конструкция (10). За улеснение на практикуващите е създадена подробна карта за експлоатация и персонализиране на продукта поради геометричната сложност и определянето на обема от необходим материал (11).

В сравнително проучване на различни системи е установена разлика в необходимото манипулативно време за принтиране – от 421 до 626 мин. Точността на възпроизвеждане е влошена с по-малко от 5% при 3D технологията в сравнение с CAD/CAM методиката, приложена за изрязване на модели (12).

Проведено е сравнително проучване между модели, изработени от 3D принтери, работещи на различни принципи – омекчаване при висока температура, стереолитография с лазер и такава със светлина, струйно полагане с UV светлина. Установено е намаляване на външния и вътрешния диаметър на примерния обект при пет от системите, и намаляване в дълбочината при четири от тях. Установените различия са изключително малки (0,03 до 0,07 микрона) и не са статистически значими (13).

Качеството на принтирания обект зависи от вида на методиката. SLA (стереолитография) и DLP (дигитална светлинна обработка) са две системи често сравнявани помежду си. SLA по правило е по-точна във възпроизвеждане на малките детайли, но съвременните DLP показват по-голяма прецизност, фиг. 5 (23, 24). Резолуцията също се влияе от скоростта на принтиране и дебелината на слоевете – максималната дебелина на слоя е 0,5 мм, което води до висока скорост и понижена прецизност (18).



Фиг.5. Разлика в качеството при 2 принтерни системи (24)

Официално през 2010 г. е патентована технологията на 3D принтиране на плакови протези по метода на послойното поставяне на термопластични суровини (FDM техника),

както и струйното принтиране на течен биокомпозит (multi jet техника). Технологиата е приложима при частични и цели протези, като протезната база и зъбите се изготвят по тази методика (14).

При успоредно изследване се описва методика за протезиране на изцяло обеззъбени челюсти по CAD/CAM и RP технология. Първоначално се сканират моделите, а след това и оклузалните шаблони. Позиционирането на изкуствените зъби се извършва дигитално. Протезите могат да се завършат монолитно или на две части (протезна база и изкуствени зъби) по един от двата метода, фиг. 4 (15, 16, 17).



Фиг. 4. Протезна база по 3D технология (17)

За по-добри резултати, индивидуалната лъжица може да бъде конструирана и изработена по дигиталните методи (18, 19).

Предложена е интересна методика на изработка на цели протези. Восъчният прототип се сканира чрез компютърна томография и получения образ се превръща в 3D чрез специална програма. Този образ лесно се трансформира във файл, подходящ за принтиране чрез бързо прототипиране. При анализ на точността на горната цяла протеза е установено $\pm 0,4$ мм в сравнение с восъчната протеза (20).

Наред с положителните качества са установени и недостатъци. Поради прилагането на прахообразни материали е установено излъчване на ултрафинни частици (205-407 nm) от принтера, поради което се препоръчва поставянето му в предпазна кутия или под вентилация за редуциране риска от белодробни заболявания (21). Прилагането на температура за омекчаване на материала, която е между 120-200°C за полимерите и около 1100°C за металите, може да доведе до неприятно покачване на температурата в работното помещение, поради което отново се препоръчва поставяне на принтера под вентилация или в отделно помещение (18, 22).

Денталната медицина предлага многостранно поле за приложение на 3D принтерните системи. Възможна е реализация им при всеки един етап от лечението на пациента. Дигиталното им изработване, конструиране и принтиране води до висока прецизност на малките детайли.

Книгопис:

1. Prince, J. Dale. "3D printing: an industrial revolution." *Journal of electronic resources in medical libraries* 11.1 (2014): 39-45
2. Dawood, A., et al. "3D printing in dentistry." *British dental journal* 219.11 (2015): 521-529.
3. Berman, Barry. "3-D printing: The new industrial revolution." *Business horizons* 55.2 (2012): 155-162.
4. Van Noort, Richard. "The future of dental devices is digital." *Dental materials* 28.1 (2012): 3-12.
5. <https://envisiontec.com/3d-printing-materials/perfactory-materials/e-denstone/>

6. <http://www.modernpractice.org/3d-printing-taking-dental-work-to-the-next-level/>
7. <https://www.3ders.org/articles/20140514-stratasys-launches-two-highest-precision-wax-3d-printers-for-dental-industry.html>
8. Michalski, Mark H., and Joseph S. Ross. "The shape of things to come: 3D printing in medicine." *Jama* 312.21 (2014): 2213-2214.
9. Olikar, Aaron. "3D printing: revolutionizing medicine." *Americas Quarterly* 9.2 (2015): 46.
10. Dikova T, Dzhendov D, Simov M, Katreva-Bozukova I, Angelova S, Pavlova D, Abadzhiev M, Tonchev T. "Modern trends in the development of the technologies for production of dental constructions." *J of IMAB*. 2015 Oct-Dec;21(4):974-981.
11. Conner, Brett P., et al. "Making sense of 3-D printing: Creating a map of additive manufacturing products and services." *Additive Manufacturing* 1 (2014): 64-76.
12. Roberson, D. A., D. Espalin, and R. B. Wicker. "3D printer selection: A decision-making evaluation and ranking model." *Virtual and Physical Prototyping* 8.3 (2013): 201-212.
13. Ishida, Yoshiki, and Taira Miyasaka. "Dimensional accuracy of dental casting patterns created by 3D printers." *Dental materials journal* 35.2 (2016): 250-256.
14. Haraszati, György. "Method to create removable dental prosthesis, and the dental prosthesis making thereof." U.S. Patent Application No. 13/519,031.
15. Bilgin, Mehmet Selim, et al. "Fabricating complete dentures with CAD/CAM and RP technologies." *Journal of Prosthodontics* 24.7 (2015): 576-579.
16. Lima, Julia Magalhaes Costa, et al. "Removable partial dentures: use of rapid prototyping." *Journal of Prosthodontics* 23.7 (2014): 588-591.
17. <https://envisiontec.com/envisiontec-edenture-material-receives-fda-approval/>
18. 3D Systems: CubeXTM Printer user guide. 2012. 44-46.
19. Matsuda, Takashi, et al. "Part-Digitizing System of Impression and Interocclusal Record for Complete Denture Fabrication." *Journal of Prosthodontics* 25.6 (2016): 503-509.
20. Inokoshi, Masanao, Manabu Kanazawa, and Shunsuke Minakuchi. "Evaluation of a complete denture trial method applying rapid prototyping." *Dental materials journal* 31.1 (2012): 40-46.
21. Afshar-Mohajer, Nima, et al. "Characterization of particulate matters and total VOC emissions from a binder jetting 3D printer." *Building and Environment* 93 (2015): 293-301.
22. Stahl, Hartmut. "3D Printing—Risks and opportunities." *Institute for Applied Ecology* (2013).
23. <https://formlabs.com/blog/3d-printing-technology-comparison-sla-dlp/>
24. <https://envisiontec.com/3d-printing-industries/medical/dental/>

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**РЕГИСТРИРАНЕ НА ПОЛУПРОЗРАЧНАТА ЗОНА И
ПРИЛОЖЕНИЕ НА „КАРТА НА ПОЛУПРОЗРАЧНАТА ЗОНА“
ПРИ ПРОТЕТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА СИЛНО ОЦВЕТЕН
ЦЕНТРАЛЕН РЕЗЕЦ. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ**

Стефан Златев*, Рангел Тодоров, Ангелина Влахова*,
Илиан Христов***

***Катедра по Протетична Дентална Медицина, Факултет по Дентална
Медицина, Медицински Университет – „Пловдив“**

****Катедра по Протетична Дентална Медицина, Факултет по Дентална
Медицина, Медицински Университет – „София“**

**REGISTRATION AND IMPLEMENTATION OF A
“TRANSLUCENT MAP” IN THE PROSTHETIC TREATMENT
OF A DISCOLORED CENTRAL INCISOR. CASE REPORT**

Stefan Zlatev*, Rangel Todorov, Angelina Vlahova*, Ilian Hristov***

***Department of Prosthodontics, Faculty of Dental Medicine,
Medical University – “Plovdiv”**

****Department of Prosthodontics, Faculty of Dental Medicine,
Medical University – “Sofia”**

Abstract

Introduction: The goal of contemporary dentistry is to restore both the shape and function of the impaired dentition and also contribute to the overall aesthetic appearance. In order to achieve this, the dental team should possess complete information about the optical dimensions of the tooth structures. Besides the standard properties of color, it is important to define, register and interpret the shape and position of the individual translucent zone.

Materials and Method: With the help of a device and software developed by the authors, a clinical protocol has been implemented for individual translucent zone registration, with the help of trans-illumination. The translucent areas are then shown in a digital photograph of the teeth,

analyzed and interpreted.

Results: The translucent zone is visualized as a ‘translucent map’, which is clearly defined and is easily interpreted and used by the dental team for the successful completion of a clinical case.

Conclusion: The correct representation of the translucent zone in the final restoration is a key element in the successful esthetic outcome of the prosthetic treatment, especially in the aesthetic zone.

Keywords: trans-illumination, translucent zone, aesthetic zone

Въведение: В съвременната дентална медицина се цели не само възстановяване на загубената форма и функция на увреденото съзъбие, но също така и подобряване на цялостния естетичен вид. За постигане на последното е необходимо денталният екип да разполага с пълна информация за различните оптични свойства на зъбните структури. В голяма част от случаите последното се изчерпва с определяне на цвета на зъба. За целта са предложени и се използват различни разцветки, а в последните десетилетия и апарати. (Pop-Ciutrita, Ghinea, Colosi, & Ducea, 2016; Sravanthi, Ramani, Rathod, Ram, & Turakhia, 2015) Непрекъснато нарастващите естетични изисквания от страна на пациентите налагат освен стандартните измервания на цвета да се регистрира, интерпретира и визуализира позицията и площта на индивидуалната полупрозрачна зона, която е от ключово значение за изработване на конструкции с максимално близки до естествените зъби оптични показатели. (Lim, Yu, & Lee, 2010) Преди повече от 15 години Hasegawa и кол. отбелязват липсата на информация и адекватен метод за определяне на полупрозрачността на фронталните зъби, а едва преди година Lee и кол. предлагат критерии за клинична оценка. (Hasegawa, Ikeda, & Kawaguchi, 2000; Lee, 2016) В своите разработки Р. Ралев типизира формата и разположението на полупрозрачните зони, но метода, който използва за регистрирането им, е субективен и се влияе от условията на осветеност. (Ralev, 1993)

Цел: Целта на настоящата публикация е, чрез представянето на клиничен случай, да се демонстрира приложението на транс-илюминацията, използвана като метод за регистриране на индивидуалната полупрозрачна зона при фронтални зъби.

Материал и методика: *Клиничен случай:* Пациент на 30 години от мъжки пол ни потърси във връзка с неестетичен вид на левия му горночелюстен централен резец. При клиничния преглед се установи силно потъмняване на зъбните структури на 21, в следствие на проведено в миналото ендодонтско лечение, както и фрактурирана обтурация с цвят несъответстващ на околните тъкани, засмача половината от дисталния коронарен ръб и по-голямата част от палатиналната повърхност. Поради незадоволителния ефект от проведено в миналото интра- и екстракоронарно избелване и желанието на пациента за по-дълготрайно решение, се предприе изработване на металокерамична корона с прагов порцелан.



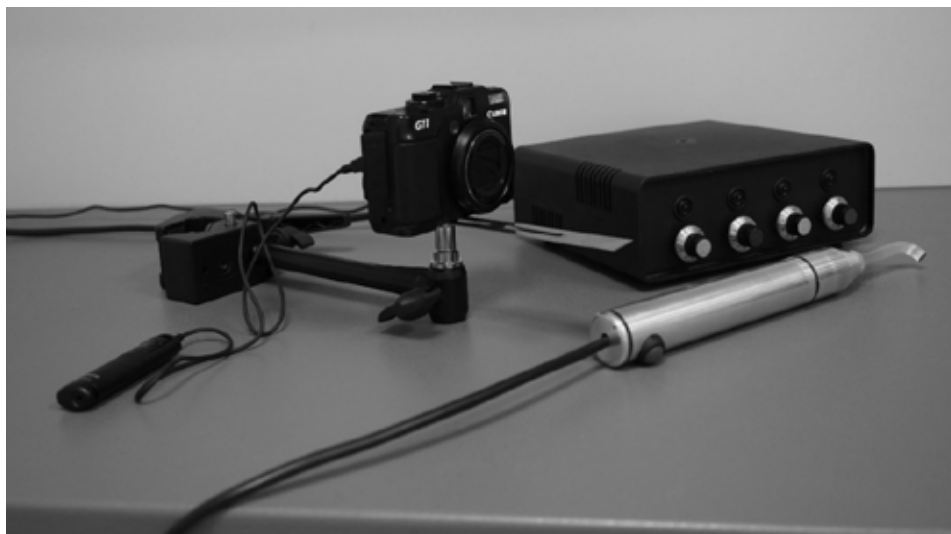
Фигура 1 Първоначални снимки на пациента – фронтална и две странични проекции 45°

Чрез разработени от авторите устройство, работещо на принципа на транслюминация и компютърна програма се приложи клиничен протокол за регистриране на индивидуалната полупрозрачна зона. На фигура 2 е представен необходимия инструментариум за осъществяване на изследването. За да се визуализира полупрозрачната зона се използва „АРТИЗ“ – апарат за регистриране на индивидуална транслюцентна зона. Той се състои от два основно компонента – захранващ и излъчващ модул – фигура 2. За регистриране на онагледените полупрозрачни зони се използва фотоапарат G 250 “Cybershot” (Canon , Japan) с настройки:

- Време на експозиция 1/260;
- ISO: 200;
- 7 см фокусно разстояние от вестибуларната повърхност изследваните зъби.

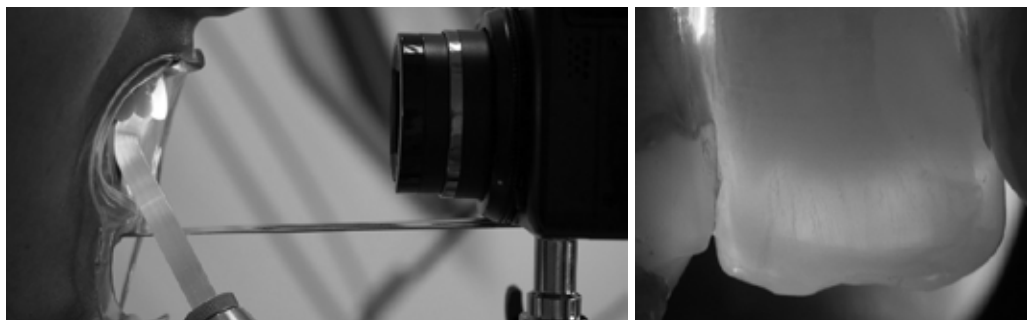
Транслуцентните области, съхранени като фотографски изображения на зъбите подлежащи на възстановяване, се прехвърлят на компютър и се зареждат в специализирана програма – АРТИЗ-софт. Следва анализ и интерпретация на разположението и особеностите им. В конкретния клиничен случай за ориентир се регистрираха и използваха полупрозрачните области на горночелюстния ляв страничен резец.

Резултати: Полупрозрачната зона се визуализира под формата на фотоснимка на зъба. След прехвърлянето на снимката в специализираната програма АРТИЗ-софт, с помощта на

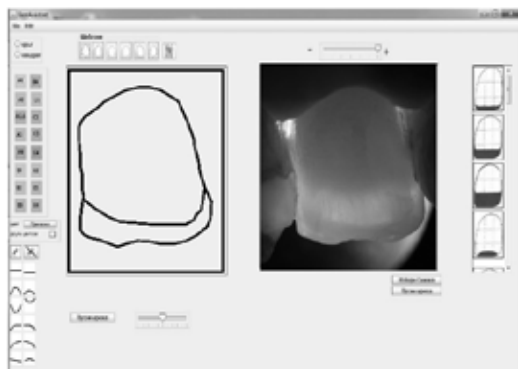


Фигура 2 Необходим инструментариум за регистриране на индивидуалната полупрозрачна зона

инструментите ѝ, зъболекарят създава - „карта на полупрозрачните зони“. По този начин се осигурява възможност за лесна и бърза комуникация и интерпретация от страна на зъботехника. Направените фотоснимки позволяват оценка и пресъздаване на фини детайли и структурни особености, които са строго индивидуални – емалови микро-пукнатини вътрешни оцветявания и др., които да бъдат пресъздадени в последствие върху окончателното възстановяване. (Todorov, 2015) На фигура 3 е показан етап от регистрацията на индивидуалната полупрозрачна зона и резултантната снимка.



Фигура 4 Етап от регистрацията на индивидуалната полупрозрачна зона и получена фотоснимка



Фигура 3 Изглед на основния панел на програмата АРТИЗ-софт. Фотоснимка на регистрираната полупрозрачна зона в дясно и създадената карта на полупрозрачната зона в ляво.

На фигура 4 се вижда основният панел на програмата АРТИЗ-софт със заредена фотоснимка и създадена карта на полупрозрачната зона. Инструментите в левия и десен прозорец позволяват да се предаде точна и детайлна информация за цветовото разположение на изследвания зъб. Във възможностите на програмата са и очертаване на бъдещата конструкция – изключително улеснение при необходимост от предаване на информация за специфични особености във формата на възстановяването. Благодарение на регистрираната по този начин информация, изработената металокерамична корона на 21 е неразличима от естествените зъби –

фигура 5.

Заклучение: Използването на трансилюминацията при изследването на формата и разположението на полупрозрачната зона на фронтални зъби позволява коректното и регистриране и пресъздаване от зъботехника, което е от ключово значение за добрият естетичен резултат на окончателното възстановяване.



Фигура 5 Завършена и ажестирана металокерамична корона на зъб 21 непосредствено преди етапа на циментиране.

Библиография:

- Hasegawa, A., Ikeda, I., & Kawaguchi, S. (2000). Color and translucency of in vivo natural central incisors. *J Prosthet Dent*, 83(4), 418-423.
- Lee, Y. K. (2016). Criteria for clinical translucency evaluation of direct esthetic restorative materials. *Restor Dent Endod*, 41(3), 159-166. doi: 10.5395/rde.2016.41.3.159
- Lim, H. N., Yu, B., & Lee, Y. K. (2010). Spectroradiometric and spectrophotometric translucency of ceramic materials. *J Prosthet Dent*, 104(4), 239-246. doi: 10.1016/s0022-3913(10)60131-x
- Pop-Ciutrita, I. S., Ghinea, R., Colosi, H. A., & Dudea, D. (2016). Dentin translucency and color evaluation in human incisors, canines, and molars. *J Prosthet Dent*, 115(4), 475-481. doi: 10.1016/j.prosdent.2015.07.015
- Sravanthi, Y., Ramani, Y. V., Rathod, A. M., Ram, S. M., & Turakhia, H. (2015). The comparative evaluation of the translucency of crowns fabricated with three different all-ceramic materials: an in vitro study. *J Clin Diagn Res*, 9(2), ZC30-34. doi: 10.7860/JCDR/2015/12069.5559
- Ралев, Р. (1993). *Естетика на съзъбието. Анфас*. София: Quintessence BG.
- Тодоров, Р., Тодоров, Г., Златев, С., & Влахова, А. (2015). Сравнение на методите транслюминация и спектрофотометрия при регистриране на транспарентната зона. *DENTAL Magazine*, 4(2).

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

ИЗПОЛЗВАНЕ НА АЛТЕРНАТИВЕН МЕТОД ЗА ПРЕПАРАЦИЯ ПРИ КЪСИ КЛИНИЧНИ КОРОНИ. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ.

**Виктор Хаджигаев*; Стефан Златев*; Ангелина Влахова*;
Илиан Христов***

***Катедра по Протетична Дентална Медицина,
Факултет по Дентална Медицина,
Медицински Университет – „Пловдив“
* Медицински Университет „Пловдив“**

ALTERNATIVE METHOD FOR TOOTH PREPARATION IN CASES WITH SHORT CLINICAL CROWNS. CASE REPORT.

Viktor Hadzhigaev*; Stefan Zlatev*; Angelina Vlahova*; Ilian Hristov*

***Department of Prosthodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical University – “Plovdiv”**

Abstract

Introduction: Prosthetic treatment of patients with short clinical crowns is challenging for the dentist, since both sufficient abutment height and volume of prepared tissues are essential for the long-term success of the restoration. When the teeth in question are endodontically treated, the array of materials and methods used for the core build-up can further complicate the clinical situation.

Materials and method: With an all-digital approach (3shape Dental System, 3Shape Denmark) a complex clinical case was assessed and a treatment plan including occlusal plane equilibration and fabrication of tree FPD's and two crowns was devised.

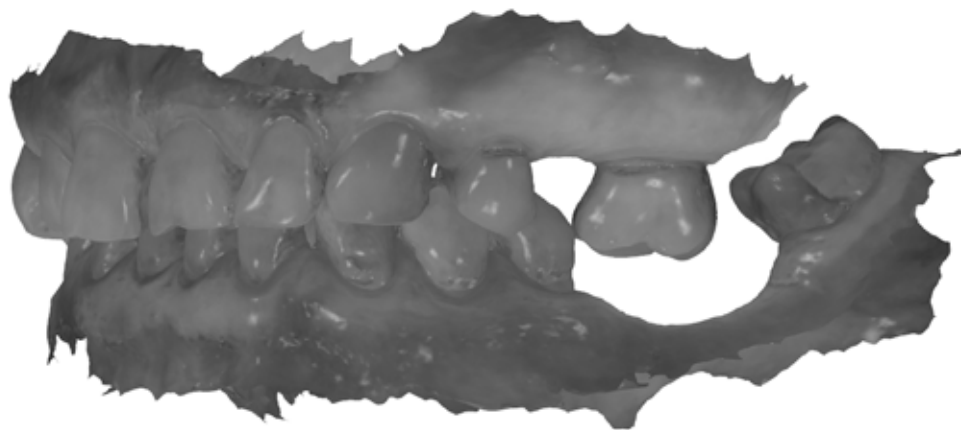
Results and discussion: The correction in the occlusal plane necessitated aggressive occlusal reduction and root-canal treatment of tooth 26. After the abutment preparation

the axial walls were of insufficient height for adequate retention, therefore an endocrown preparation design was used. The implementation of this approach doubled the total height of the abutment's contact surface and increased the adhesive area 1.56 times, which presented more favorable conditions for a long-term clinical success.

Conclusion: An alternative preparation design (endocrown) might be considered as a viable option in cases where endodontically treated teeth with short clinical crowns will be restored.

Key words: short clinical crown, endocrown, preparation design

Въведение: Протезирането при пациенти с къси клинични корони е сериозно предизвикателство за практикуващия лекар по дентална медицина. (Parackal, Jullian, Ambooken, & Pellissery, 2012) Той трябва да осигури оптимална редукция на ТЗТ, за да се постигне достатъчен обем на материала, осигуряващ необходимата здравина на бъдещата конструкция. Освен това сред съображенията при изпиляване на зъба за обвивна корона са и подходящия наклон на аксиалните стени, както и адекватен размер на обща повърхност на свързване след препариране. Ретентивната форма и достатъчна височина на зъбното пънче са в основата на дълготрайния клиничен успех на възстановяването. (Kissov, 2006) Последното важи в особена сила при циментиране със средства с водеща киселинно-основна реакция на втвърдяване. (Kissov, 2008) Въпреки създаването и въвеждане в масовата практика на цименти с адхезивна връзка към зъбните тъкани и възстановяването, скорошни изследвания показват, че тя компенсира само до 1 мм загуба във височината или 12 мм² от площта на свързване при равни други условия. (Gillette et al., 2016) Клиничните ситуации, при които е необходимо протезиране върху девитализирани носители с компрометирано дентиново ядро внасят допълнителна променлива – избор на метод и средства за възстановяване на загубените ТЗТ. Класическите подходи за решаване на подобни случаи включват: поставяне на вътрекоренов щифт и изграждане с алопластичен материал; индиректно изработване на щифтово пънче. (Bass, 2002) Тези методи, наред с останалите си недостатъци, не решават проблемите свързани с протезирането върху къси клинични корони. Обещаваща е концепцията за „моноблок възстановявания“, които елиминират множеството повърхности на свързване, редуцират броя на клиничните посещения и манипулации и осигуряват благоприятно предаване на оклузалното налягане, като същевременно са с по-

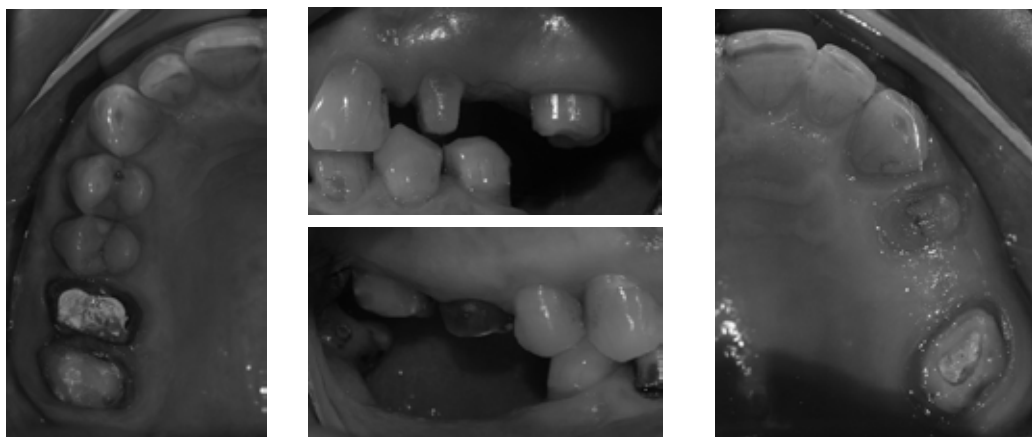


Фигура 1 Виртуален модел на първоначалното състояние на съзъбието с акцент върху силно прорасналия 26

консервативен препарационен дизайн. Такъв тип конструкция е ендокороната, която се характеризира с околоръстна прагова препарационна граница като за допълнителна задръжка се използва пулпната камера. (Biacchi, Mello, & Basting, 2013)

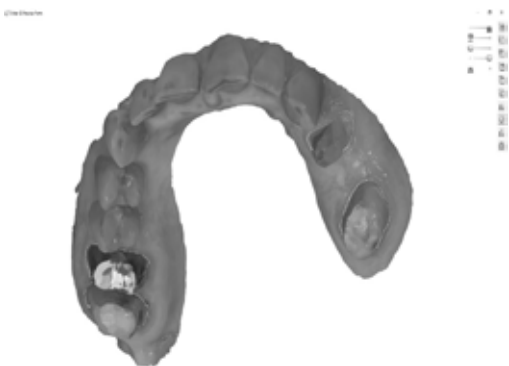
Цел: Целта на настоящата публикация е, чрез представянето на клиничен случай, да се демонстрира приложението на алтернативен метод за препарация (ендокорона) при къси клинични корони.

Материал и Методика: *Клиничен случай:* Пациент на 48 години от женски пол ни потърси по повод затруднения в храненето поради извадени кътници и предкътници, с желание за цялостно протетично възстановяване на съзъбието. При обективния преглед се установиха екстрахиранни 17, 25, 27, 36, 37, 46 и 47 и феномен на Попов-Годон засегнал 16, 17, 26, 38 и 48 – Фигура 1.

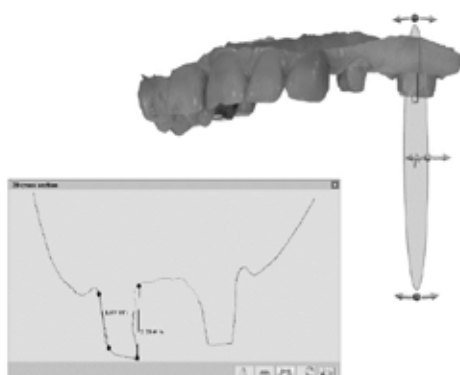


Фигура 2 Препарирани зъбни пълчета на горна челюст: оклузална проекция в ляво и дясно; вестибуларна проекция в центъра.

Основната част от етапите на планиране и лечение се извършиха с помощта на компютърна програма за CAD/CAM изработване на конструкции (3Shape Dental System, 3Shape Denmark) и включват корекция на оклузалната равнина и изработване на корони в блок в 1^{ви} и мостови конструкции във 2^{ри}, 3^{ти} и 4^{ти} квадранти. Материал на избор за възстановяванията на горната челюст е керамика



Фигура 3 Виртуален модел на препарираните зъбни пълчета на горна челюст



Фигура 4 Срез на препарираното пълче с линейни измервания по вътрешния и външен размер на аксиалните стени.

на циркониевия диоксид(Vita YZ HT,Vita Zahnfabrik, Germany) докато при долната челюст, поради по-големия размер на дефектите, се използва металокерамика.

Резултати и обсъждане: Корекцията на оклузалната равнина и феномена на Попов-Годон наложиха агресивна редукция във височината на зъбите-носители при горна челюст особено на зъб 26, при което беше необходимо девитализирането му – Фигура 2, 3. Получените след препарирането аксиални стени се оцениха като къси, със среден размер на отсечката от препарационната граница до оклузалния ръб от 2.16 мм. – фигура 4.(Goodacre, Campagni, & Aquilino, 2001) За да се увеличи площта на свързване и създаде допълнителна макромеханична ретенция оставащите тъкани се изпилиха според концепцията за ендокорона. Последното създаде вътрекавитетна височина от средно 2.32 мм., което е значително по-благоприятно за задържането на бъдещата конструкция – фигура 4 и увеличава общата площ за адхезивно свързване. На Фигура 5 са показани лява и дясна 45° проекции на фиксираните конструкции на горна и долна челюст.



Фигура 3 Звършени конструкции от керамика на основата на циркониев диоксид- ляво; циментирани горно- и долночелюстни възстановявания в устата на пациента - дясно.

Заклучение: Употребата на алтернативни методи на подготовка(ендокорона) при протетично лечение на случаи на девитализирани зъби с къси клинични корони позволява създаване на благоприятни условия за дълготраен клиничен успех. Този подход намалява броя на клиничните посещения, извършени манипулации, клинично и лабораторно време, което подобрява качеството на живот на пациента и лекуващия.

Библиография:

- Bass, E. V. (2002). Cast post and core foundation for the badly broken down molar tooth. *Aust Dent J*, 47(1), 57-62.
- Biacchi, G. R., Mello, B., & Basting, R. T. (2013). The endocrown: an alternative approach for restoring extensively damaged molars. *J Esthet Restor Dent*, 25(6), 383-390. doi: 10.1111/jerd.12065
- Gillette, C., Buck, R., DuVall, N., Cushen, S., Wajdowicz, M., & Roberts, H. (2016). Premolar Axial Wall Height Effect on CAD/CAM Crown Retention. *Oper Dent*, 41(6), 666-671. doi: 10.2341/16-086-L
- Goodacre, C. J., Campagni, W. V., & Aquilino, S. A. (2001). Tooth preparations for complete crowns: an art form based on scientific principles. *J Prosthet Dent*, 85(4), 363-376. doi: 10.1067/mpr.2001.114685
- Parackal, S., Jullian, J., Ambooken, M., & Pellissery, R. (2012). Management of an abutment with less clinical crown height by preserving biological width through an interdisciplinary approach. *Journal of Interdisciplinary Dentistry*, 2(1), 38. doi: 10.4103/2229-5194.94191
- Кисов, Х. (2006). *Изпяляване на зъбите за изцялокерамични и металокерамични корони* (Второ Издание ед.). София: Индекс.
- Кисов, Х. (2008). *Стоматологични цименти и техники за фиксиране на протезните конструкции*. София: Непрекъснато усъвършенстване.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

МНОГОКОМПОНЕНТЕН АНАЛИЗ НА ПРОЦЕСА НА ПЕРФОРИРАНЕ НА КОМПАКТНАТА КОСТ И ТВЪРДАТА ЗЪБНА ТЪКАН (КОРЕН) СЪС СИСТЕМИТЕ ЗА ВЪТРЕКОСТНА АНЕСТЕЗИЯ- ANESTO И QUICKSLEEPER- II-ра част

**Емилия Симеонова¹, Снежана Цанова¹, Пламен Загорчев²,
Силвия Димитрова¹**

**1МУ- Пловдив, Факултет по дентална медицина,
катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия**

**2МУ- Пловдив, Факултет по фармация, катедра Медицинска физика,
биофизика и математика**

MULTI-COMPONENT ANALYSIS OF THE COMPACT BONE AND HARD DENTAL TISSUE (DENTAL ROOT) PERFORATION PROCESS WITH INTRAOSSEOUS SYSTEMS ANESTO AND QUICKSLEEPER- PART 2

**Emiliya Simeonova¹, Snezhana Canova¹, Plamen Zagorchev²,
Silviya Dimitrova¹**

1MU- Plovdiv, Faculty of Dental Medicine,

Department of Operative Dentistry and Endodontics

**2MU- Plovdiv, Faculty of Pharmacy, Department of Medical Physics,
Biophysics and Mathematics**

Abstract

Knowing the indications and contraindications of intraosseous anesthesia is very important due to the risk of injury to the teeth roots. The aim of the study was to make a comparative analysis of the needles from the intraosseous systems (Anesto and Quicksleeper) used with a correct and incorrect technique. Material and methods: It was used 24 bone models of porcine mandibles and 20 human extracted teeth. Micro- and macro-damages in the integrity of needles and teeth roots were observed with a optical microscope under magnification 22x. Results: There were deformation of the needles of the intraosseous systems (Anesto and Quicksleeper) in perforation of the compact bone and the teeth roots. Needle fractures occurred in none of the applications. Both examined systems resulted in root perforation. Conclusion: It shouldn't be allowed an accidental contact of the perforation needle with the teeth roots due to the risk of irreversible damage.

Key words: intraosseous anesthesia, root damage, Anesto, Quicksleeper.

Цел

Да се направи сравнителен анализ на иглите от системите за вътрекостна анестезия (ВА) (Anesto и Quicksleeper) при правилна и неправилна техника на изпълнение.

Материал и методи

За целта на експеримента са изработени опитни модели на 12 костни блокчета от дисталния участък на свински мандибули за всяка от изледваните вътрекостни системи и на общо 20 прясно екстрахиранни зъби (12 еднокоренови и 8 многокоренови)- Фиг. 1и 2.

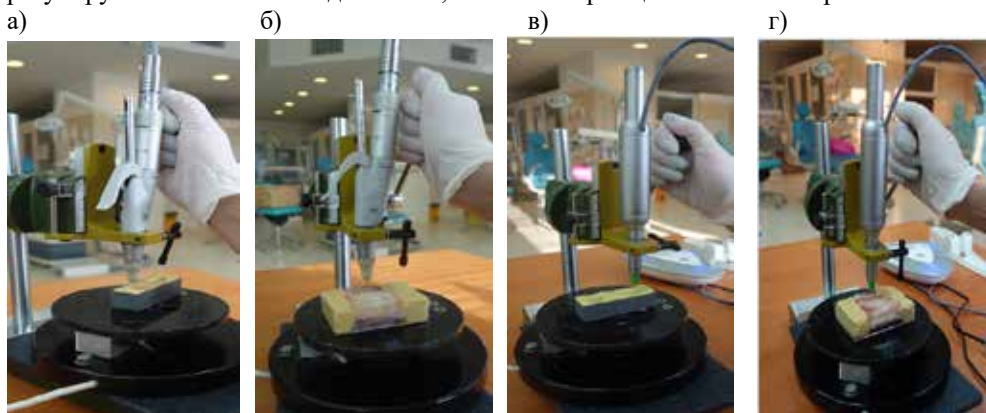


Фиг.1. Изработен модел с фиксирани зъби



Фиг.2. Изработен модел с фиксирано костно блокче

Наконечниците за ВА са фиксирани под ъгъл 90° спрямо мястото на перфорацията с помощта на механична конструкция Tenzo4ck (C-optic Ltd, Bulgaria), позволяваща регулируемо постъпателно движение, съсно с въртящата се ос на апарата за ВА-Фиг.3.



Фиг.3. Опитни постановки за системата Anesto (твърда зъбна тъкан (а) и кост (б)) и Quicksleeper (твърда зъбна тъкан (в) и кост (г))

Прицелните места за перфориране на всеки зъб са коронарната, средната и апикалната трета на корена. Времето за работа с всяка от двете вътрекостни системи е 4-5s.

По отношение на костните блокчета е спазен протокола на изпълнение на ВА. Опитите са прекратени в момента на усещане на хлътване/пропадане с перфориращите игли в спонгиозната кост.

Промените в кореновите повърхности са изследвани чрез измерителна система с дигитална визуализация с увеличение 22x (светлинен микроскоп СМО, Carl Zeiss Jena, Germany), куплирана с дигитален бърз фотоапарат (DMC-FX10, Matsushita Electronic Industrial Co. Ltd, Japan). Търси се наличието на промяна в цвета на твърдите зъбни тъкани (следи за прегряване). Със същата система са изследвани микро- и макроуврежданията по целостта и повърхността на използваните игли. Обследвано е наличието на:

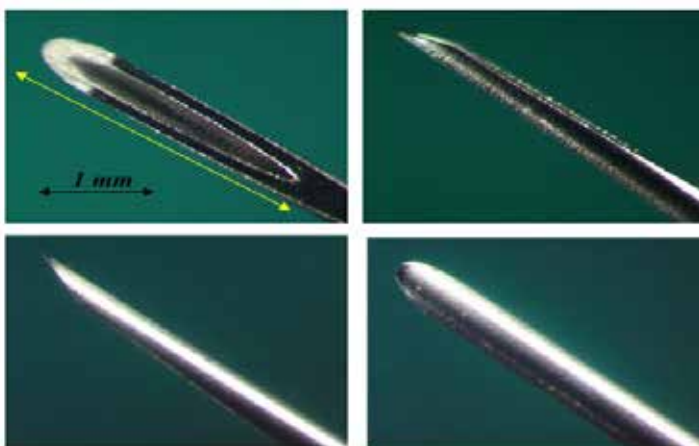
- отчупен връх;
- усукан връх;
- липса на материал;
- разцепен връх
- подвит връх.



Фиг.4. Микрофотография на използвана игла от системата Anesto

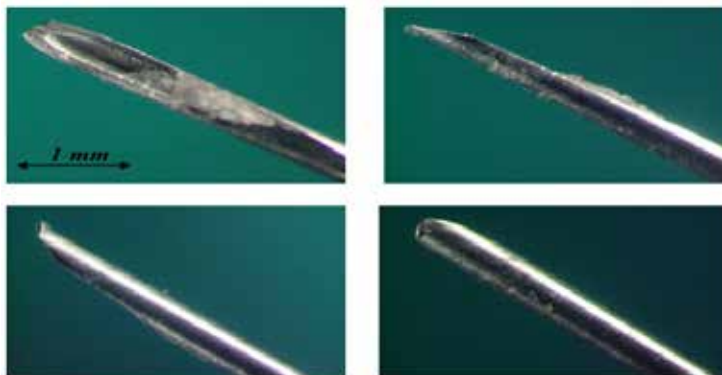
Резултати

За оценка на настъпилите деформации на иглата от системата Anesto е зададена величината L ($2,95 \pm 0,01 \text{ mm}$ при $\phi = 0,55 \pm 0,01 \text{ mm}$), измерена в mm с точност $0,01 \text{ mm}$ от върха до края на сечението на нова игла- Фиг.5.

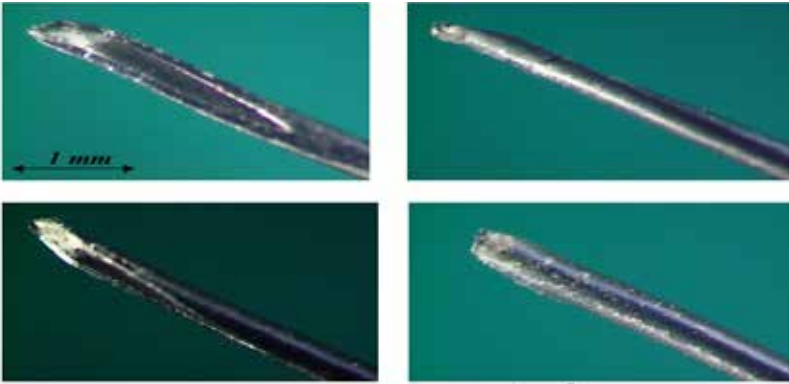


Фиг.5. Нова игла от системата Anesto

На Фиг.6 и 7 са визуализирани деформациите на иглите след работа върху кост и твърда зъбна тъкан.

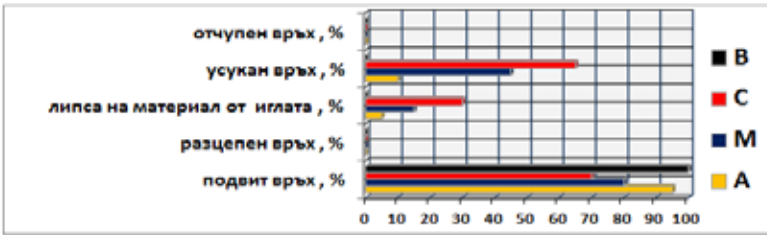


Фиг.6. Игла от системата Anesto след перфориране на компактната кост (B)



Фиг.7. Игла от системата Anesto след работа в коронарната трета (С) на зъбния корен

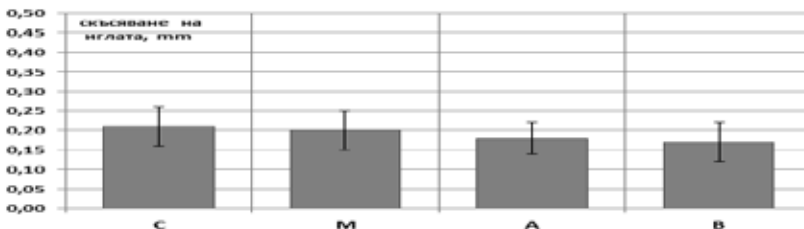
Резултатите за наличието на микро- и макроувреждания по целостта и повърхността на използваните игли от системата Anesto са показани в проценти на базата на 20 отделни експеримента след стандартизирано перфориране на компактна кост и зъбен корен – Фиг.8.



Фиг.8. Промени във формата на иглата от системата Anesto след лабораторен експеримент на стандартизирано перфориране на А- апикална трета, М- средна трета, С- коронарна трета на зъбния корен и В- кост

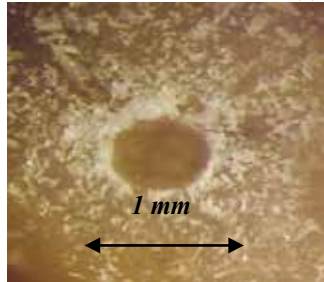
Най-висок е процентът на подвиване на върха на иглата след работа в компактна кост и твърдата зъбна тъкан (корен) без статистически значима разлика помежду им. За иглите, използвани за перфориране на зъбните корени, се установява и усукване на върха и липса на материал от повърхността на иглата, със статистическо достоверно различие между коронарна (С), средна (М) и апикална (А) коренова трета. В нито един експеримент не се установи отчупване или разцепване на върха на иглата.

Изчислено е осредненото скъсяване на иглата в mm, определено на база промяна на размера L (Фиг.9). Статистическото достоверно различие за отделните зони е определено чрез вариационен анализ Kruskal-Wallis test и следващ Dunn's Multiple Comparison test (Whitley 2002, Bewick 2004). Не се установява статистическо достоверно различие в промените в размера на иглата при перфориране както на кост, така и на твърда зъбна тъкан.



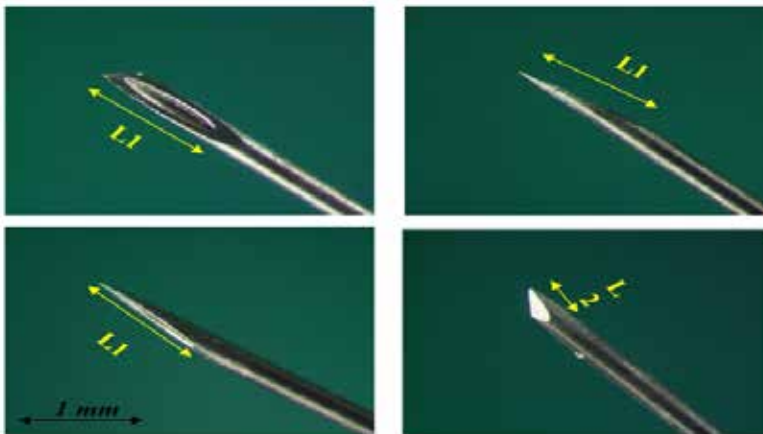
Фиг.9. Осреднено скъсяване на иглата в mm

На Фиг.10 е представена микрофотография при увеличение 22x на перфорационен отвор по средната трета на корена. Установява се перфорация с $\phi=(0,60\pm 0,01)\text{mm}$, по-голяма от диаметъра на перфориращата игла ($\phi=0,55\text{mm}$). Не се наблюдава промяна в цвета на твърдите зъбни тъкани и наличие на следи от прегряване.



Фиг.10. Микрофотография на промените в средната трета (М) на зъбния корен след работа със системата Anesto(увеличение 22x)

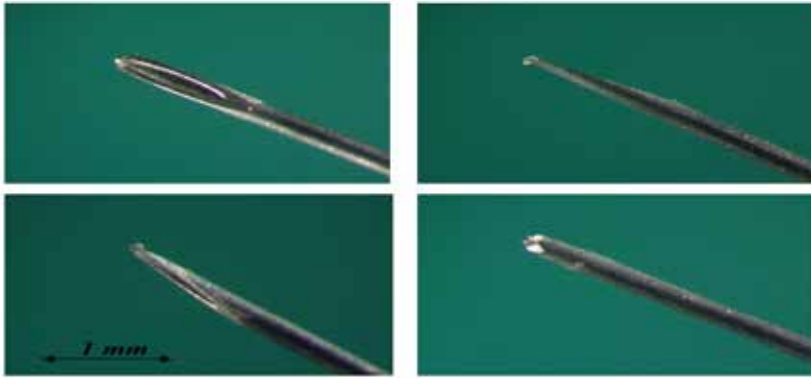
По аналогичен начин са наблюдавани промените в иглата за системата Quicksleeper след перфориране на компактната кост и зъбните корени- Фиг.12 и 13. Предварително са определени (Фиг.11) в mm характерните размери на върха на иглата- $L1= (1.18\pm 0.01)\text{mm}$ и $L2=(0.42\pm 0.01)\text{mm}$ при $\phi= (0,30\pm 0,01)\text{mm}$ с точност 0.01mm при увеличение 22x. Сечнието на иглата наподобява скалпел с изместен център на рязане.



Фиг.11. Нова игла от системата Quicksleeper

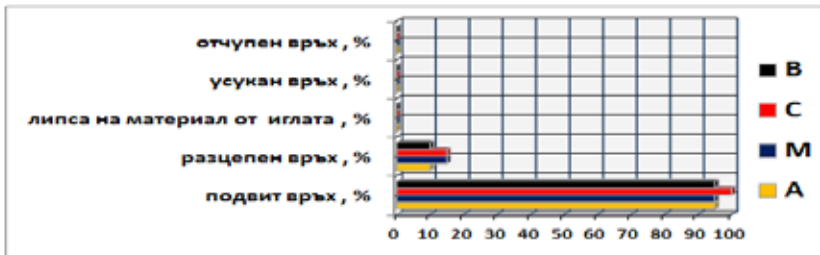


Фиг.12. Игла от системата Quicksleeper след перфориране на компактната кост



Фиг.13. Игла от системата Quicksleeper след работа в коронарната трета(С) на зъбния корен

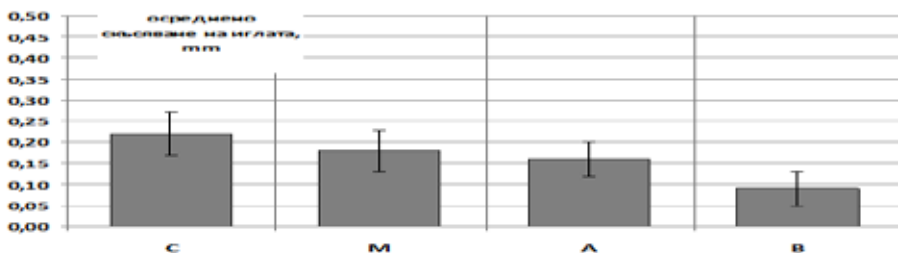
Резултатите за наличието на микро- и макроувреждания по целостта и повърхността на използваните игли от системата Quicksleeper са показани на Фиг.14.



Фиг.14. Промени във формата на иглата от системата Quicksleeper след лабораторен експеримент на стандартизирано перфориране на А- апикална трета, М- средна трета, С- коронарна трета на зъбния корен и В- кост

Най-висок е процентът на подвиване на върха на иглата за всички опити, без статистически значима разлика помежду им. За разлика от Anesto, при иглите от системата Quicksleeper се установява и разцепване на върха на иглата. Не се наблюдава отчупване и усукване на върха, както и липса на материал от повърхността на иглата.

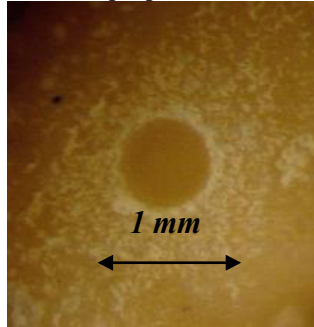
Осредненото скъсяване на иглата е изчислено в mm на база промяна на размерите L1 и L2 след стандартизирано перфориране на А- апикална трета, М-средна трета, С- коронарна трета на зъбния корен и В- кост за 20 отделни експеримента (n=20)- Фиг.15.



Фигура 15. Осреднено скъсяване на иглите в mm

По сходен начин са наблюдавани промените върху твърдите зъбни тъкани след перфориране на коронарната, средната и апикалната трета на зъбните корени. От направената микрофотография се установява отвор $\phi = (0,35 \pm 0,01) \text{mm}$, по-голям от

диаметъра на перфориращата игла ($\phi = 0,30\text{mm}$), без промяна в цвета на твърдите зъбни тъкани и наличие на следи за прегряване.



Фигура 16. Микро-фотография на промените в средната трета (М) на зъбния корен след работа със система Quicksleeper (увеличение 22x)

Дискусия

Фрактурването на перфоратора/иглата от вътрекостните системи крие голям риск, особено в ситуации на счупване на или под нивото на компактната пластина, изискващи хирургична намеса (Graetz 2013, Moore 2011). В нито един от експериментите не се наблюдава фрактура на иглата при перфорирането както на кост така и на корен. Тези резултати не съответстват напълно с резултатите, получени от Graetz и кол., които установяват фрактури на иглите от системата Anesto в 10% от случаите (Graetz, 2013). Според тях в сравнение с едностъпковите вътрекостни системи, използващи ротационни игли (Intrafow, Anesto, Quicksleeper), при двустъпковите системи (Stabident, X-Tip) с отделен перфоратор съществува по-голям риск от термично увреждане, доказано по следите от нагряване, които са наблюдават по перфораторите и твърдите зъбни тъкани. При наблюдение под светлинен микроскоп при 22x увеличение не установихме следи за прегряване както на иглите, така и на кореновата повърхност. Но въпреки това деформациите на иглите, съпътстващи процеса на перфориране на костта, могат да бъдат причина за възпрепятстване процеса на инфилтриране на анестетичния разтвор.

Заклучение

Иглите от системите за ВА (Anesto и Quicksleeper) се характеризират с висока режеща ефективност, структурна стабилност и устойчивост на ротационните сили в процеса на перфориране. Не трябва да се допуска случаен контакт на перфориращата игла със зъбните корени поради риск от необратими увреждания.

Библиография

1. Whitley E, Ball J. Crit Care. Statistics review 6: Nonparametric methods. 2002;6(6):509-13.
2. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 9: one-way analysis of variance. Crit Care. 2004;8(2):130-6.
3. Graetz C, Fawzy-El-Sayed KM, Dörfer CE. Root damage induced by intraosseous anesthesia—An in vitro investigation, Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2013;18(1):130-134.
4. Moore PA, Cuddy MA, Cooke MR et al. Periodontal ligament and intraosseous anesthetic injection techniques. Alternatives to mandibular nerve blocks. The Journal of the American Dental Association, 2011;142(3):13-18.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**ОРАЛНО ХИГИЕННИ НАВИЦИ ПРИ ДЕЦАТА ФУТБОЛИСТИ
ОТ 8 ДО 17 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ В
ПЛОВДИВ БЪЛГАРИЯ**

**Атанасовски Александар¹, Веселина Кондева¹,
Велина Стоева², Севда Рималовска¹
¹Катедра детска дентална медицина,
Факултет дентална медицина. МУ Пловдив
²Катедра по епидемиология и МБС,
Факултет по обществено здраве. МУ Пловдив**

**ORAL HYGIENNE HABITS IN
YOUNG FOOTBALL PLAYERS FROM
8 TO 17 YEARS OLD IN PLOVDIV BULGARIA**

**Atanasovski Aleksandar, Veselina Kondeva, Velen Stoeva,
Sevda Rimalovska
Medical University Plovdiv Bulgaria**

Abstract

Sport is the most preferred professional or unprofessional hobby. Every day training can lead to loss of fluids due to sweating and increased income of carbohydrates which could compensate the energy expenditure. This can affect their oral health, and because of that, having a good oral hygiene is crucial for their health. The aim of this research is to evaluate their oral hygiene habits, with the help of a questionnaire including seven questions, 400 children participated in this study. The results show that these children don't visit their dentist regularly, most of them regularly brush their teeth but they don't use mouthwash and dental floss. In compliance with the main sport principles these children are in high risk for their oral health and inadequate personal oral hygiene can lead to changes in their oral homeostasis.

Key words : sport, oral health, personal hygiene

Въведение: Спорта представлява най-често избраното рекреативно или професионално хоби. Ежедневните тренировки водат до загуба на течности и изискват увеличен прием на въглехидрати с цел компенсиране на енергийния разход. Това до известна степен може да наруши оралното здраве на децата спортисти и поддържането на добра орална хигиена при тези деца има голямо значение.

Цел: Целта на проучването е да се определят орално хигиенните навици на децата футболисти.

Материал и методи: Обект на проучването са 400 деца футболисти на възраст от 8 до 17 години, групирани в десет възрастови групи. Проучването е проведено с помощта на анонимна анкета която включва седем въпроси относно орално- хигиенните навици.

Резултати: Установява се че тези деца не посещават редовно лекарите по дентална медицина, по-голяма част от тях доклават за редовно миене на зъби, но малка част от тях използват конци и води за уста. Съобразно с ежедневните приципи на спорта, тези деца се намират в рискова среда и непълното спазване на съвременните указания за провеждане на лична орална хигиена може да доведе до нарушаване на оралната хомеостаза.

Ключови друми: спорт, орално здраве, лична орална хигиена,

Въведение.

Спортуването като физическа активност е свързвана основно с положителни ефекти върху растежа и развитието на децата и юношите. В последните години, голямо внимание се обръща на ефекта на активното и професионалното спортуване върху организма на младите спортисти. Подлагането на хранителни режими, диети и необходимостта от увеличен прием на въглехидратим с цел набавяне на енергиен субстрат може да окаже влияние върху оралното здраве на децата. Специфичните тренировъчни програми представляват също така една съществена част от ежедневието на тези деца, това включва почти ежедневни тренировки от поне два часа, което подсказва за голямо натоварване свързано с загуба на течности и енергия. Това ни говори че трябва да се обърне повече внимание за диагностициране на възможен риск от промяна в оралното здраве. Препоръките и съветите относно адекватното провеждане на личната орална хигиенна присъстват от няколко десетилетия, съобразяването с тях в голяма степен осигурява добро ниво на орална хигиена и предпазва от нарушение на баланса на оралната кухня. За тази цел определянето на хигиенните навици и отношението към оралната хигиена на индивиди които се сблъскват с рискови фактори е от голямо значение с цел превенция от развитие на кариозни лезии и промени в пародонталните структури.

Цел.

Да се проучи орално хигиенните навици на деца активно спортуващи футбол.

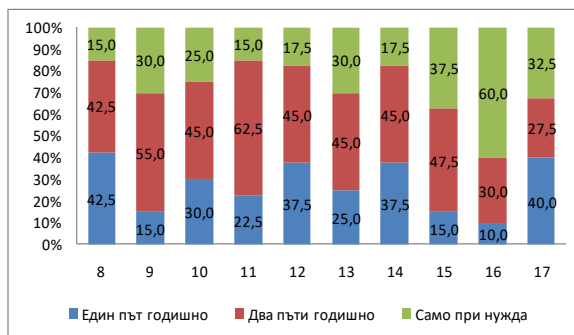
Материали и методи.

Обект на проучването са 400 деца футболисти на възраст от 8 до 17 години, групирани в десет възрастови групи. Проучването е проведено с помощта на анонимна анкета която включва седем въпроси относно орално- хигиенните навици.

Резултати.

1. Честота на посещение на зъболекар.

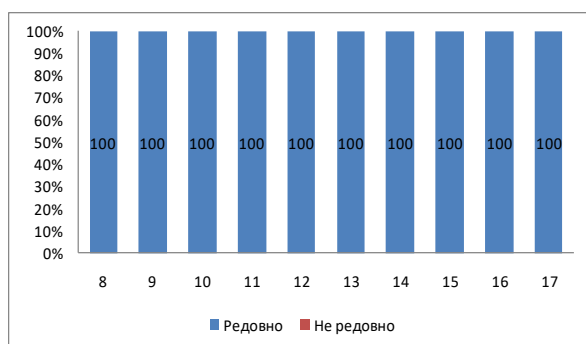
Фиг 1.



От фигура 1 се установява че средно 27,50% от децата посещават веднъж годишно зъболекар, два пъти в годината посещават 44,50% от децата и 28,5% от децата посещават само при нужда своя зъболекар. Тези резултати ние смятаме, че са незадоволителни, по препоръките на съвремените проучвания както това на Кондева В и Куклева М. (1) Авторския колектив препоръчва посещения на лекар по дентална медицина два пъти годишно. Тази препоръка е базирана на съвременните тенденции на денталната медицина които се на насочени към превенцията и ранната диагностика на оралните заболявания. Това което е притеснително е че 55.50% от децата или ходят един път годишно или само при нужда, това може да бъде коментирано като голям пропуск, като се вземе предвид риска в който се намира тази популация. Редовното и адекватно наблюдение на тяхното орално здраве е от особено значение.

2. Редовно ли си мият зъбите

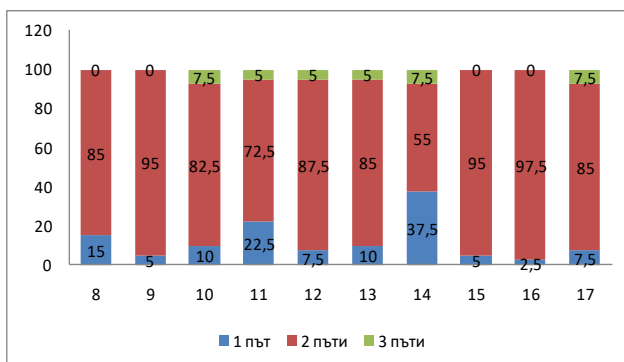
Фиг 2.



Отговорите относно дали децата редовно си мият зъбите са абсолютно категорични. Всички деца от всички възрастови групи са отговорили положително на втори въпрос. Резултатите по този въпрос мога да бъдат дефинирани като съвсем очаквани, но при сравнение с отговорите от следващия въпрос ние добиваме ясна преценка какво според тяхното познание означава редовно миене на зъбите. Точно тези познания, правилни или не, играят ключовата роля за тяхното орално здраве. Неинформираността за това колко пъти трябва да се мият зъбите в едно денонощие може да доведе до промяна в оралния баланс, и да осигури среда благоприятна за развитието на кариес.

3. Колко често си миете зъбите

Фиг 3.



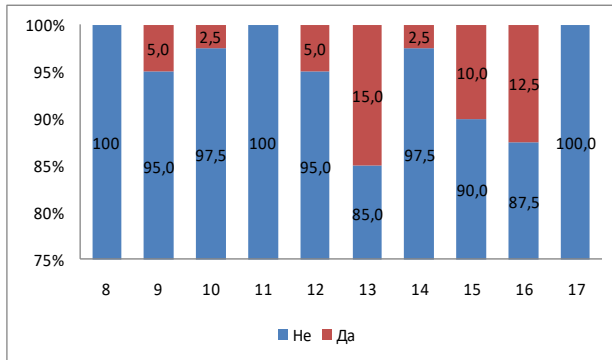
В продължение на описанието относно резултатите по втория въпрос, от фигура 3 може да се каже, че в известна степен има разминаване в разбирането за редовно миене на зъбите при тези деца. Под редовно измиване на зъбите се дефинира миенето на зъбите два пъти

дневно, сутрин и вечер. (2) При 12,25% от децата е налице разбиране, че редовното миене на зъбите означава миене един път на ден. Благоприятен е факта, че останалия процент деца (87,75%) са запознати с изискванията за редовно и адекватно провеждане на личната орална хигиена. В литературата в някои проучвания тенденциозно се подчертава че момчета имат по-ниска хигиена от момичетата, това трябва да се има в предвид понеже изследваната популация е съставена само от момчета. (5) (3)

Въпреки факта че процента е сравнително малък на тези които мият зъбите си еднократно, пропуска в разбирането е голям. Според тези резултати може да се очаква промяна в оралното здраве на тази популация.

4. Ползване на конци

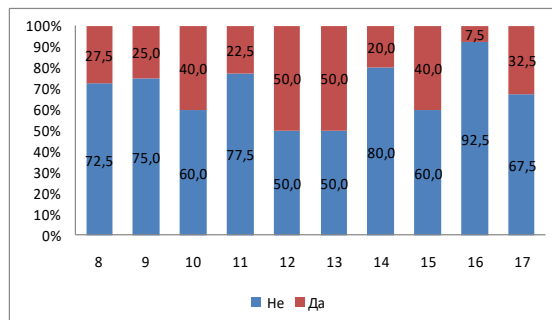
Фиг 4.



Въпреки, че четкането на зъбите е най-широко използваният метод за механичен плаков контрол, то не може самостоятелно да отстрани адекватно плаката по зъбните повърхности. При почистване с четка, междузъбните пространства остават непочистени. Това означава, че е необходимо приложението на допълнителни методи и средства за премахване на апроксималната плака. За това съвременните препоръки освен употребата на паста и четка, изискват употреба на конци и води за уста като основни средства за лична орална хигиена. Употребата на конци като средство за орална хигиена при децата е изключително ниска, само 5,25% от изследваната популация докладва за използването им, това се установява и от страна на Kuusela и колектив които проследяват 1300 деца от 22 европейски страни и Канада. Те регистрират много ниска употреба на конци при децата като цяло, и по-конкретно че по-голяма част от тях са момчета. Те подчертават че момчетата имат по-ниска орална хигиена от момичетата. Това може би се дължи на факта, че ползването на конци от страна момичета осигурява по-добра хигиена, което доказва в голяма степен предимството при ползване на конци. (7) (3)

5. Ползване на вода за уста.

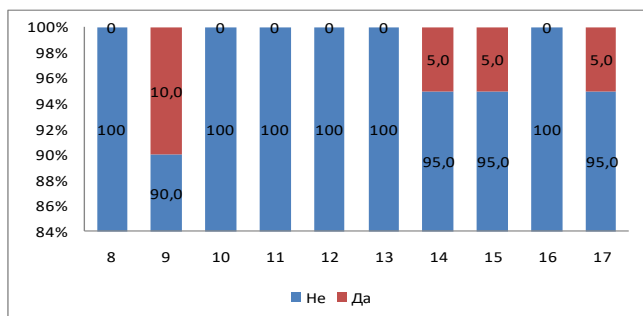
Фиг 5.



Както ползването на коците, така и ежедневната употреба на вода за уста е важен компонент на препоръката за спазване на добра орална процедура. С помощта на тези разтвори, успява се да се почистат трудно достъпните места в устната кухина. Наситеността на тези разтвори с минерали като калций, флуор и фосфат както и други компоненти помагат за поддържането на оралната хомеостаза. Ползването на водите за уста имат доказан положителен ефект особено при възпалителните процеси на лигавичните и гингивалните структури. Редукция в гингивалните индекси се установяват при употребата на хлорхексидинови разтвори (6). Съобразно с нуждите на децата, водите за уста предлагани за тях са без алкохолно съдържание, като те в такъв вид не отстъпват в ефекта си спрямо другите видове. (4) Ние установихме че 31,50% от децата ползват вода за уста, този процент ние смятаме че е нисък но удовлетелен, съобразено с това че едва 5,25% от децата ползват конци.

6. Имат ли оплаквания свързани със зъбите.

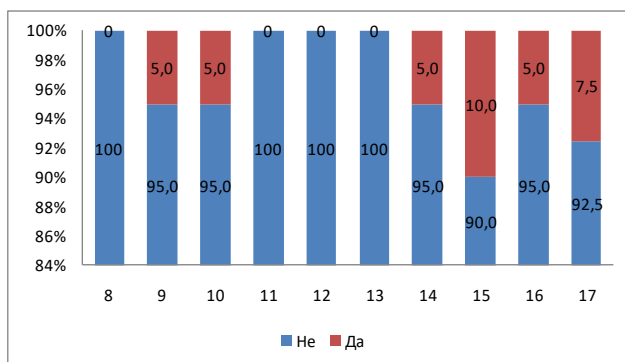
Фиг 6.



Въпроса относно налични оплаквания от страна на децата ние смятаме за доста важен, и съдържащ значителна информация. Оплакванията на децата до известна степен могат да бъдат свързани с посещенията при лекарите по дентална медицина. Ниският процент на деца с оплаквания регистриран от наша страна (2,50%) съответства на установеното не редовно посещение. При липса на субективни оплаквания децата не се подлагат на редовни профилактични прегледи. Този практика е проучвана от страна на Милева и Кондева (8) които установяват, че децата посещават лекарите по дентална медицина основно при нужда.

7. Имат ли чувство за сухота

Фиг 7.



Субективно чувство за сухота е установено само при 4,10% от децата, като по-голяма част от тях са в по-голямите възрастови групи. Резултатите от този въпрос ще бъдат използвани за сравнение с тези получени при обективно изследване на слюнчения поток.

Заклучение

Общата констатация по целта на тази разработка е, че тревожно висок е процента на деца, които не посещават редовно лекарите по дентална медицина. Това презентира неинформираност на родителите за нуждите от редовни профилактични прегледи на децата. Успокоителен е факта че 87,75% от всички деца редовно мият зъбите с четка и паста, но това не е достатъчно съобразно препоръките за спазване на добро орално здраве т.е. неизползването на допълнителни средства като конци и води за уста, гарантира непълноценен ефект от тези процедури. Промените в гингивалните структури настъпващи в периода на пубертет и непълноценното поддържане на адекватна орална хигиена осигуряват благоприятна среда за развитието на кариозни лезии както и гингивити, или при налични такива задълбочаването им.

Автори.

1. Кондева В, М. Куклева оклузален кариес при постоянни детски зъби. 2010 с 76.
2. Пенева М, Е. Цолова, Р Кабакчиева, М Рашкова. Профилактика на оралните заболявания 2007 с 82.
3. Addy M¹, Hunter ML, Kingdon A, Dummer PM, Shaw WC. An 8-year study of changes in oral hygiene and periodontal health during adolescence. *Int J Paediatr Dent.* 1994 Jun;4(2):75-80.
4. Cantore S¹, Ballini A¹, Mori G², Dibello V¹, Marrelli M³, Mirgaldi R¹, De Vito D¹, Tatullo M⁴. Anti-plaque and antimicrobial efficiency of different oral rinses in a 3-day plaque accumulation model. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016 Oct-Dec;30(4):1173-1178.
5. Honkala E, Kannas L, Rimpela M, Wold B, Aaro LE, Gilles P. Dental health habits in Austria, England, Finland and Norway. *Int Dent J.* 1988 Jun;38(2):131-8.
6. James P¹, Worthington HV², Parnell C³, Harding M⁴, Lamont T⁵, Cheung A⁶, Whelton H⁷, Riley P². Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 31;3:CD008676
7. Kuusela S, E. Honkala, L. Kannas, J. Tynjala, B. Wold Oral Hygiene Habits of 11-year-old Schoolchildren in 22 European Countries and Canada in 1993/1994 *Jurnal of dental research* Volume: 76 issue: 9, page(s): 1602-1609
8. Mileva S., V Kondeva. Age and reasons for the first dental visit. *Folia Medica* 2010;52(4):56-61

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

УСТРОЙСТВО ЗА АВТОМАТИЗИРАНО ЗАПИСВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА Q-SORT ИЗСЛЕДВАНЕ

Стефан Златев*, Христо Кисов*, Рада Казакова*, Любомир Ченчев*

*** Катедра по Протетична Дентална Медицина, Факултет по Дентална Медицина, Медицински Университет – „Пловдив“**

A DEVICE FOR AUTOMATIC RESULTS RECORDING IN A Q-SORT STUDY DESIGN

Stefan Zlatev*, Hristo Kisoov*, Rada Kazakova*, Lubomir Chenchev*

***Department of Prosthodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical University – “Plovdiv”**

Abstract:

Introduction: W. Stephenson introduced the Q-sort method in 1935 and developed it fully by 1953. This “inverted factor” analysis is applicable in dentistry, when the researcher is interested in the trends of people’s subjective opinion for a given topic. This particular study design is created and validated more than 50 years ago, but has gained popularity only recently. One reason is the development of different software aimed at making the “labor-intensive and time-consuming process” of conducting a Q-study easier. Many researchers criticize the all-digital approach, since it strains from the original method’s ideas. Therefore, a combination of hardware and software solutions might be a preferable option for this particular study design.

Purpose: The aim of this paper is to introduce a device for automatic results recording in a Q-sort study design.

Materials and methods: The proposed instrument is based on RFID technology and has a software and hardware parts. A box housing contains RFID readers (MFRC-522 RFID), single board computers (Raspberry Pi Zero W) and a Router (D-link Model No.: GO-RT-N300). The top panel is made from Forex and has a printed Q-grid with 18 items. A card form is chosen for the RFID tags (MIFIRE 530). The software part has a Flask API and a python script.

Results and discussion: The Q-board is scalable, which allows conducting a Q-study with different number of objects and categories. However, because of item specific and study design constraints, a five-step scale with 18 items is chosen. A research conducted with the proposed instrument allows for efficient recording, recoding and processing of the results. It also helps preserving the important researcher-respondent interaction as well as the observations and note taking during the interview, leading to a better, fuller understanding of the participant's perspective.

Conclusion: Combining hardware and software solutions while conducting a Q-sort study increases efficiency, objectivity and reduces the chance of error without violating the specific requirements of the method.

Key words: Q-sort, Q-method, RFID, aesthetics, smile

Въведение: Q-sort методиката е предложена от Stephenson през 1935 г. и в класическия си вариант представлява подреждане на 96 обекта или твърдения в последователност от 9 категории, носещи определено значение за оценяващия (Stephenson 1935, Stephenson 1936, Stephenson 1953). При нея се използва прогресивно-наложен избор за създаване на нормално разпределение, което е една от основните ѝ разлики в сравнение с други скали за оценка – Likert, VAS. Провеждането на този тип проучване в сферата на денталната медицина е приложимо в случаите, когато изследвателят се интересува от субективно мнение за дадено явление, процес или въпрос. При тази методика, всички образци са показани едновременно, а резултатите са валидни единствено за оценяваната група обекти. Поради възможността твърденията да се представят под формата на снимки с предварително модифицирани параметри, чрез Q-sort е възможно да се направи директното им сравнение, което е изключително важно при изследване на фактори влияещи върху естетиката на усмивката.(Chang, Fields et al. 2011) Въпреки, че метода е представен и валидизиран преди повече от половин век, едва в последните 5 години се наблюдава засилено използване на негови модификации при оценка на мотивация, необходимост и притеснения относно провеждане на ортодонтско лечение (Prabakaran, Seymour et al. 2012, Davis, Bayirli et al. 2015, Sayyed, Kalia et al. 2015, Tang, Cai et al. 2015, Yao, Xu et al. 2015, Peeva, Stoykova et al. 2017), както и естетика на съзъбието и усмивката (Schabel, Franchi et al. 2009, Schabel, McNamara et al. 2009, Havens, McNamara et al. 2010, Feu, Oliveira et al. 2012, Ahrari, Heravi et al. 2015, Bothung, Fischer et al. 2015, Oliveira, Motta et al. 2015) В цитираните проучвания варират броя на обектите и респондентите, като общото между тях е, че не следват предложената от Stephenson класическата схема за провеждане. Основен недостатък на Q-sort е необходимостта от много време, както за индивидуалното интервю, така и за записване, кодиране, обработка и анализ на получените данни.(Watts and Stenner 2005) В опит за компенсация на последното, са създадени компютърни програми, сред които най-популярни са PQMethod и Q-Assessor. И двете облекчават анализа на данните, като при Q-Assessor целия процес е напълно автоматизиран.(Reber, Kaufman et al. 2000) Провежданите с компютърни програми Q-sort проучвания имат потенциал за натрупване на голямо количество участници за кратко време и се критикуват поради промяна в концепцията на изследването – класическият метод цели откриване на характерни виждания по даден проблем, а не честотата им в популацията. Увеличаването на броя респонденти разводнява резултатите и обезсмисля провеждането на Q-sort.(Kaufman 2017) За да се разрешат посочените недостатъци е необходима промяна в концепцията – съчетаване на аналитичната мощ, която

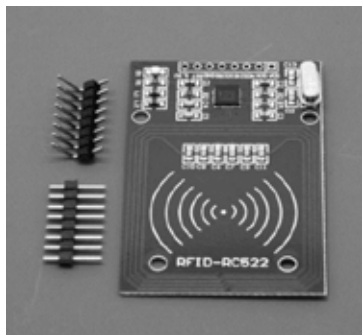


Фигура 1 Raspberry Pi Zero W

предлага компютърната обработка на данните с физическо устройство, което автоматизира процеса на записване, кодиране и прехвърляне на информацията в база от данни.

Цел: Целта на настоящата публикация е да представи устройство, с което се извършва автоматично записване, кодиране и съхранение на получени резултати при Q-sort изследване с фото-снимки.

Материал и методика: Предложеният инструмент работи на принципа на радиочестотната идентификация – RFID и се състои от физически и програмен компонент.



Фигура 3 Радиочестотен четец тип MFRC-522 RFID и пластика тип MIFIRE 530

Физически компонент: За да се приложи посочената технология към провеждане на Q-sort изследване се изработи кутия с размери – 100x70x25 см. Горната ѝ част е покрита с лист, фрезован от Fogex(100x70 см.), върху който е залепено фолио с принтирана Q-решетка от 6 категории. Използваните радиочестотни приемници са тип “MFRC-522 RFID” (Фигура 2), с работна честота 13.56MHz. Те се свързват с информационните и захранващи контактни щифтове на едноплаткови компютри – Raspberry Pi zero W (Raspberry Pi Foundation, UK).

Всеки от микрокомпютрите може да поддържа до 2 четеца поради наличието на две точки за пренос на данни тип SPI. Радиочестотните приемници се разполагат в кутията под всяко от полетата на Q-решетката. Чрез контактният информационен щифт се идентифицира четеца, който изпраща данните към компютъра, което позволява определяне на позицията му. Използваните RFID чипове са тип “MIFIRE 530”, под формата на пластика – Фигура 2. На всяка от

User ID:

Фигура 2 Изглед на брауъра с графичен контрол за записване на данни и съхраняване на цялата информация в базата

тях има фабрично записан 8-цифрен „hex“ код, с който се осъществява идентификацията ѝ. За да се осъществи връзка между отделните микрокомпютри се създаде локална безжична мрежа (WLAN), с рутер D-link Model No.: GO-RT-N300 (D-Link Systems, Inc., САЩ). За захранване на микрокомпютрите се използва USB hub – hama (Hama GmbH, Германия). Една от платките Raspberry Pi Zero служи за „host“, чрез който се осъществява контрола над останалите и се съхранява в базата данни.

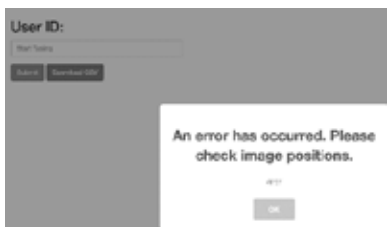
Програмен компонент: Програмната среда е разделена на две части – Flask API (Application programming interface) и Python script. На всеки от микрокомпютрите е инсталирана „linux“ операционна система. Интерфейсът написан на Flask се намира на едноплатковия компютър служещ за host и получава информация от всички Raspberry Pi Zero в системата, както и от RFID четците свързани към него. По този начин, посредством стандартен



Фигура 6 Екран указващ успешно записани данни

```
status = url-  
lib2.urlopen("http://192.168.0.10:5000/isOpened").read()
```

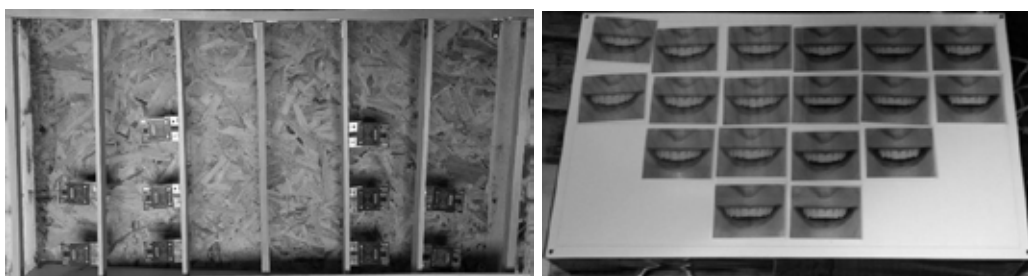
Ако се получи положителен отговор, Raspberry Pi Zero W направил запитването, започва процес по четене на RFID пластиките и след това изпраща данните. Това действие се изпълнява на всеки един от микрокомпютрите. След 5 секунди централният едноплатков компютър проверява дали е получена валидна информация от всички налични четци. Ако това не е така към потребителя се изпраща съобщение за неправилно поставена пластика (Фигура 5).



Фигура 5 Екран указващ погрешно поставена пластика

Резултати и обсъждане: На Фигура 6 е показана

изработената Q-дъска с монтирани RFID четци – ляво и с поставен покривен панел и подредени обекти за оценка – дясно. При дизайна с 5 степенна скала на Q-решетката се оценяват 18 обекта (Sayyed, Kalia et al. 2015), в конкретната разработка – снимки. Всяка от тях получава определен ранг в диапазона -2 до +2. Най-голямо количество изображения се поставят в категория с оценка 0, която се идентифицира с неутрално отношение към проучвания въпрос. Последното в комбинация с фиксирания брой обекти, позволява проектиране на Q-дъската без четци за този ранг, като при разчитането на пластиките и записването им в базата данни липсващите hex идентификатори автоматично получават стойност 0. Снимките, които се оценяват, могат да бъдат кодират предварително или при



Фигура 4 Q-дъска с монтирани четци - ляво и с поставени обекти за оценка - дясно

последващата обработката на данните. При първия вариант се постига пълна автоматизация на процеса, защото hex идентификаторите се преобразуват в момента на записване на нова сесия. Втория начин изисква допълнителна стъпка на преобразуване на получената информация чрез функции в програми за статистическа обработка – напр. SPSS, SAS, STATA, R. Предложената система е тествана и работи с различни по брой категории и обекти за оценка. Малкият размер и ограниченият работен диапазон на RFID четците – 40x60мм, 1.5 см в страни от чипа, позволява сравнително гъстото им разположение. Със

създаденото устройство е възможно провеждане на класическо Q-sort изследване с 96 твърдения.(Stephenson 1953) В конкретната разработка вида на обектите със специфичните им изисквания за големина, целта на проучването и спазване на принципите на ергономията предопределиха значителна редуция в броя на категориите и снимките предложени за оценка. Липсата на каквато и да е идентификация върху изображенията (напр. – цифри, букви, комбиниран код) елиминира възможността от сугестия на респондента и прави проучването по-обективно. Проведеното чрез предлаганото устройство Q-sort изследване позволява ефективно и бързо записване и обработка на резултатите без да се лишава от предимствата на класическия вариант – лично взаимодействие с респондента, разговор и записване на наблюдения през време на подреждане на обектите и след приключване на интервюто, което е важно за по-пълното разбиране на вижданията по изследвания проблем.(Watts and Stenner 2005)

Заклучение: Употребата на съвременни технологии при провеждане на проучване с Q-sort дизайн улеснява изследователя. Комбинацията между физически и програмни нововъведения позволява повишаване на ефективността, без да се нарушават специфичните изисквания за конкретния метод.

Библиография:

- Ahrari, F., F. Heravi, R. Rashed, M. J. Zarrabi and Y. Setayesh (2015). "Which Factors Affect Dental Esthetics and Smile Attractiveness in Orthodontically Treated Patients?" Journal of Dentistry (Tehran, Iran) **12**(7): 491-503.
- Bothung, C., K. Fischer, H. Schiffer, I. Springer and S. Wolfart (2015). "Upper canine inclination influences the aesthetics of a smile." J Oral Rehabil **42**(2): 144-152.
- Chang, C. A., H. W. Fields, Jr., F. M. Beck, N. C. Springer, A. R. Firestone, S. Rosenstiel and J. C. Christensen (2011). "Smile esthetics from patients' perspectives for faces of varying attractiveness." Am J Orthod Dentofacial Orthop **140**(4): e171-180.
- Davis, B. B., B. Bayirli, D. S. Ramsay, D. L. Turpin, A. Paige and C. A. Riedy (2015). ""Why do you want your child to have braces?" Investigating the motivations of Hispanic/Latino and white parents." American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics **148**(5): 771-781.
- Feu, D., B. H. Oliveira, R. K. Celeste and J. A. M. Miguel (2012). "Influence of orthodontic treatment on adolescents' self-perceptions of esthetics." American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics **141**(6): 743-750.
- Havens, D. C., J. A. McNamara, Jr., L. M. Sigler and T. Baccetti (2010). "The role of the posed smile in overall facial esthetics." Angle Orthod **80**(2): 322-328.
- Kaufman, S. (2017). "Doing Q "the R Way". from <http://q-assessor.com/entries/3016>.
- Oliveira, P. L., A. F. Motta, C. J. Guerra and J. N. Mucha (2015). "Comparison of two scales for evaluation of smile and dental attractiveness." Dental Press J Orthod **20**(2): 42-48.
- Peeva, J., M. Stoykova, H. Yankovski and I. Peev (2017). "Approbation of Q-methodology to Evaluate Parents Attitudes for Demand of Orthodontic Treatment." Oral health and dental management **16**(2): 122-126.
- Prabakaran, R., S. Seymour, D. R. Moles and S. J. Cunningham (2012). "Motivation for orthodontic treatment investigated with Q-methodology: Patients' and parents' perspectives." American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics **142**(2): 213-220.
- Reber, B. H., S. E. Kaufman and F. Cropp (2000). "Assessing Q-Assessor: A Validation Study of Computer-Based Q Sorts versus Paper Sorts." Operant Subjectivity **23**(4): 192-209.
- Sayed, M., A. Kalia, V. Patil and A. Hegde (2015). "Patient's and parent's perspectives towards orthodontic treatment - an assessment through Q-methodology." International Journal of Oral Health Dentistry **1**(2): 60-68.

- Schabel, B. J., L. Franchi, T. Baccetti and J. A. McNamara, Jr. (2009). "Subjective vs objective evaluations of smile esthetics." Am J Orthod Dentofacial Orthop **135**(4 Suppl): S72-79.
- Schabel, B. J., J. A. McNamara, Jr., L. Franchi and T. Baccetti (2009). "Q-sort assessment vs visual analog scale in the evaluation of smile esthetics." Am J Orthod Dentofacial Orthop **135**(4 Suppl): S61-71.
- Stephenson, W. (1935). "Technique of factor analysis." Nature **136**: 297.
- Stephenson, W. (1936). "THE INVERTED FACTOR TECHNIQUE." British Journal of Psychology. General Section **26**(4): 344-361.
- Stephenson, W. (1953). The study of behavior: Q technique and its methodology. Chicago, University of Chicago Press.
- Tang, X., J. Cai, B. Lin, L. Yao and F. Lin (2015). "Motivation of adult female patients seeking orthodontic treatment: an application of Q-methodology." Patient Prefer Adherence **9**: 249-256.
- Watts, S. and P. Stenner (2005). "Doing Q methodology: theory, method and interpretation." Qualitative Research in Psychology **2**(1): 67-91.
- Yao, L., X. Xu, Z. Ni, M. Zheng and F. Lin (2015). "Use of Q methodology to assess the concerns of adult female individuals seeking orthodontic treatment." Patient Prefer Adherence **9**: 47-55.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2018.

**СЪЗДАВАНЕ И АПРОБИРАНЕ НА ТЕСТОВА УСТАНОВКА ЗА
СРАВНЯВАНЕ НА ФРАКТУРНАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ ПРИ CAD/
CAM ИЗРАБОТЕНИ БЕЗМЕТАЛНИ МОСТОВЕ С РАЗЛИЧЕН
ПРЕПАРАЦИОНЕН ДИЗАЙН НА ДИСТАЛНИЯ КРЕПИТЕЛ**

**Виктор Хаджигаев*, Стефан Златев*, Ангелина Влахова*,
Свилена Друмева***

***Катедра по Протетична Дентална Медицина, Факултет по Дентална
Медицина, Медицински Университет – „Пловдив“**

**DEVELOPMENT AND PILOT STUDY OF A TEST SETTING
FOR FRACTURE RESISTANCE COMPARISON OF CAD/CAM
FABRICATED METAL-FREE FPDs WITH DIFFERENT PREPARATION
DESIGNS OF THE DISTAL ABUTMENT**

Viktor Hadzhigaev*, Stefan Zlatev*, Angelina Vlahova*, Svilena Drumeva*

***Department of Prosthodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical
University – “Plovdiv” Medical University – “Plovdiv”**

Abstract:Introduction: The usage of metal-free FPDs is increasing due to their excellent aesthetic properties and biocompatibility. However, at the present moment because of their superior mechanical properties, PFM-FPDs are still considered the golden standard for posterior restorations. The stress-concentration zone and weakest point in a bridge restoration is the area of the distal connector. In order to solve this issue a full-contour ZrO₂ based all-ceramic constructions are indicated. Given the increased translucency of the material an adequate esthetic appearance in the distal regions is achievable. Moreover a connector with bigger area, resulting in increased fracture resistance, can be constructed. Unknown at this point is the influence that the preparation design of the distal abutment has on the construction's fracture resistance and stress distribution.

Purpose: The aim of the current publication is to present the development and a pilot study of a test setting for fracture resistance comparison of CAD/CAM fabricated metal-free FPDs with different preparation designs of the distal abutment.

Materials and Method: An artificial defect for the fabrication of a 3-unit FPD, with a missing second premolar, was created on a standard study model A3 (Frasaco, Italy). The teeth adjacent to the defect were prepared for full coverage crowns with a different design of the distal abutment and digitized with an intraoral scanner. Both the bases (the prepared teeth and edentulous area) and the FPDs, were constructed and manufactured with a full digital approach employing different techniques, namely 3D printing and milling. For loading element, a hardened steel sphere with a diameter of 5 mm was chosen and positioned in the central fossa of the second premolar. The construction was luted on the base with Panavia V5(Kuraray, Japan).

Results and discussion: The pilot test resulted in a fracture of the sample in the distal connector area. The crack propagated distally and ended at the preparation border, splitting the crown in half. The chosen manufacturing approach ensures identical constructions and bases with a

discrepancy of less than 50 μm . Furthermore, the researcher has very fine control over each aspect of the specimens during the construction phase.

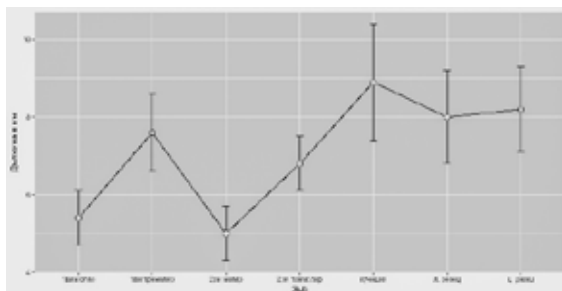
Conclusion: CAD/CAM technologies present the means to construct and produce identical test samples with altered areas of interest, which is crucial for the validity, accuracy and precision of a comparison test for fracture resistance.

Acknowledgements: This research was financed with a Medical University Plovdiv Grand number HO-03/2017.

Key words: Fracture resistance, CAD/CAM, FPD

Въведение: Изцялокерамичните мостови конструкции намират все по-широко приложение в клиничната практика поради отличните им естетични качества и биосъвместимост. Въпреки това все още за златен стандарт, особено при протезиране в дисталните участъци на съзъбието, се приемат металокерамичните конструкции. (López-Suárez, Gonzalo et al. 2015) Причината за това схващане е по-неблагоприятното представяне на безметалните конструкции по отношение на механичната им устойчивост. Въпреки технологичните подобрения на материалите – литиево-дисулфатни и базирани на ZrO_2 керамики, при проектирането на мостови протези в областта на моларите, като слаби звена се определят зоните на свързване между мостовото тяло и мостокрепителя и особено дисталната връзка, където напрежението е най-голямо. (Onodera, Sato et al. 2011, Takuma, Nomoto et al. 2013) За да се подобри устойчивостта на конструкциите, се следват две основни насоки – увеличаване на дебелината на керамиката във въпросните области и промяна в дизайна на сечението, като се повишава вертикалният му размер. (Takuma, Nomoto et al. 2013, Zhang, Zhou et al. 2015, Choi, Kim et al. 2017)

Проблематично в посочените подходи се явява прогресивното намаляване на височината на клиничната корона в дисталните участъци на съзъбието фиг. (да направя графика в R) и необходимостта от наличие на амбразури – гингивална, за осигуряване на място за венечната папила; оклузална, за осигуряване на естетичен вид на конструкцията. (Volchansky and



Фигура 1 Вертикален размер на клиничната корона

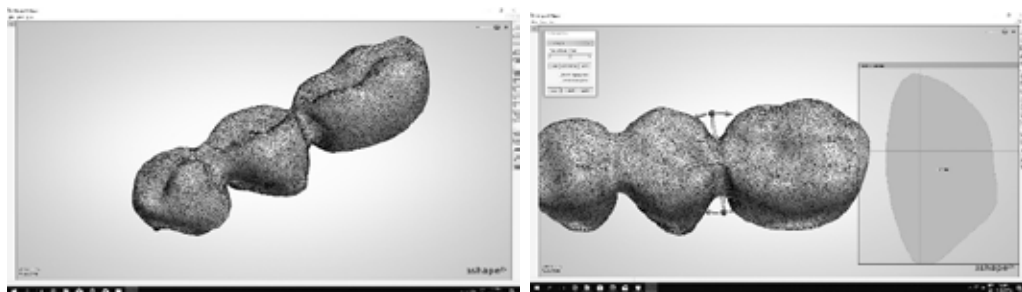
Cleaton-Jones 2001, Onodera, Sato et al. 2011) Въвеждането на частично стабилизирани с итриев оксид керамики на основата на ZrO_2 с подобрена полупрозрачност облекчава проектирането на мостови протези. Става възможно изработване на конструкции в пълен контур (т.е. без облицовъчна керамика) със задоволителни естетични качества, което решава проблема с площта и формата на дисталната връзка. (Sen, Sermet et al. 2017) В ин-витро експериментални проучвания за установяване на фрактурна резистентност при тричленни мостове най-честото място на фрактуриране е областта на дисталната връзка, независимо от дизайна ѝ. (Onodera, Sato et al. 2011, Takuma, Nomoto et al. 2013, 2015, Zhang, Zhou et al. 2015) Все още непроучен е въпросът, дали различният препаративен дизайн на дисталния мостокрепител повлиява разпределението на стреса и силата необходима за фрактуриране на конструкцията.

Цел: Целта на настоящата публикация е да представи процеса на разработване и пилотно изследване на тестова установка за сравнение на фрактурна резистентност при CAD/CAM изработени безметални мостове с различен препаративен дизайн на дисталния крепител.

Материал и методика: Върху стандартен работен модел на долна челюст от серия А3 (Frasaco GmbH, Германия) се създаде дефект с липсващ – 45, като отворът служещ за закрепване на зъбната реплика се запълни с кондензационен силикон ZetaPlus(Zermack SpA, Италия). Премоларът медиално от дефекта се изпили за обвивна корона с перпендикулярна препарационна граница със заоблен вътрешен ъгъл. Дисталният носител се препарира в два варианта – за класическа обвивна корона и за ендокорона. Изпиляването на пластмасовите зъби се съобрази с препоръките за оптимална дебелина на материала на възстановяването, съответно – 1 мм в областта на аксиалните стени и 1,5 мм оклузално. При препарирането на носителя – ендокорона, се създаде форма, имитираща по разположение и ширина кавитет за ендодонтски достъп с дълбочина 2 мм. Подготвеният по описания начин модел се дигитализира с интраорален скенер Trios (3Shape, Дания) – Фигура 2. Върху получената виртуална реплика се



Фигура 2 Подготвен и дигитализиран модел на дефекта

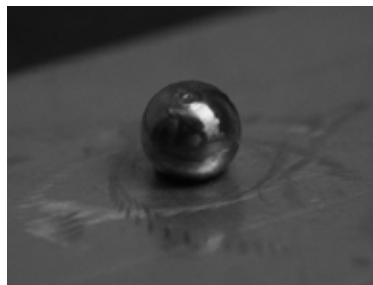


Фигура 3 Етап от проектиране на мостовата конструкция – ляво. Точно определяне на формата и размера на дисталната връзка – дясно.

конструираха два тричленни моста в пълен контур с различни дистални крепители съответстващи на препарационния дизайн – Фигура 3. Протезните конструкции се изработиха чрез фрезозане с 5 осева фреза VHF S2(vhf inc, Германия), синтероваха и глазираха според указанията на производителя. За направата им се използва керамика на основата на циркониев диоксид – YZ®HT Vita(Vita Zahnfabrik, Германия). На



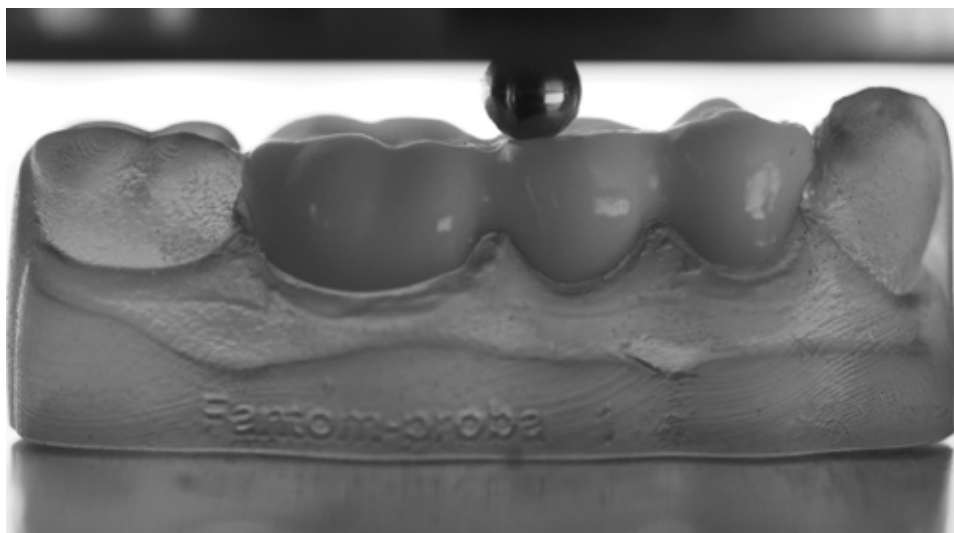
Фигура 5 Основа изработена чрез метода на триизмерно принтиране.



Фигура 5 Натоварващ елемент – сфера с диаметър 5 мм.

дигиталната реплика на протезното поле се добави основа, преобразува се в „.stl“ формат и се изработи чрез триизмерно принтиране с Form 2(Formlabs Inc) от инженерна смола Tough resin (Formlabs Inc) – Фигура 4. Прикрепването на конструкцията върху модела се извърши с Panavia V5 (Kuraray, Япония), като се следваха инструкциите на производителя за обработка на повърхностите и стъпките на циментиране. Натоварващият елемент – стоманена сфера с диаметър 5 мм – Фигура 5, се позиционира в дисталната ямка на мостовото тяло. За извършване на пилотния тест, основата с фиксирана конструкция с класически дизайн на дисталния крепител се натовариха с хидравлична преса Silfradent 660(Silfradent, Италия) до счупване на мостовата протеза.

Резултати и обсъждане: На Фигура 6 е представен общият вид на установката позиционирана върху площадката за натоварване на зъботехническата преса. В резултат на приложеното натоварване мостовата конструкция се фрактурира в областта на дисталната връзка и мостокрепител. Пропагацията на пукнатината продължава по целия медео-дистален диаметър на коронката – и завършва в областта на препаративната граница. За по-добро визуализиране на фрактурната линия се използва метода на транслюминацията.(Тодоров 2015)

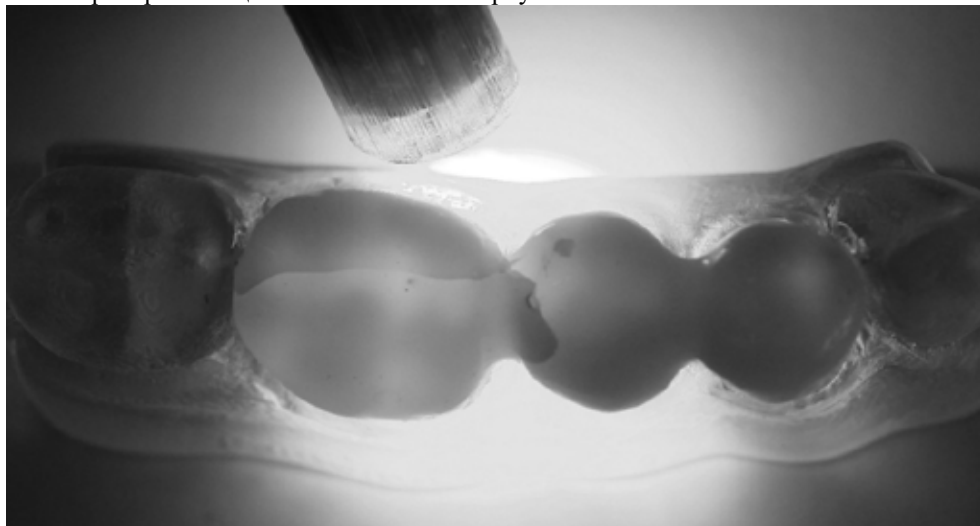


Фигура 6 Общ вид на тестовата установка с позициониран натоварващ елемент

Използваният подход за изработване на мостовите протези осигурява безпрецедентна точност на конструкциите – създават се напълно идентични копия на микронно ниво. Изследователят има изключително фин контрол върху дизайна, което позволява проектиране на специфична разлика – в случая тип на препаратия на дисталния крепител при еднакви останали параметри.(Fages and Bennasar 2013) Изброените фактори доближават прецизността на проведените „макротестове“ на фрактурна резистентност до тази на „микротестовете“. (Bonfante and Coelho 2016)

Според производителя с материала, от който е изработена основата на установката се постига точност до 50µm при принтиране, което осигурява еднакви условия за провеждане на теста при различните образци. Така се решава един от големите проблеми при този тип изследвания – циментирането на конструкцията и по-точно премахването на цимента след счупване на образеца. Мероприятията за почистване обикновено включват пясъкоструене с различни частички като процеса предизвиква промяна в обема и повърхностната характеристика на общата основа. Друг важен фактор

е полупрозрачността на материала – фиг., която е необходима за пълното полимеризиране на цимента използван в проучването.



Фигура 7 Визуализирани чрез метода на трансилюминация фрактурни линии след приложението на товарване

Заключение: CAD/CAM технологиите предоставят на изследователя възможност за изключително точно проектиране с контрол на всеки детайл. Осигурява се последващо изработване на идентични опитни тела, което е от първостепенна важност за постигане на прецизност при сравнителни изследвания за определяне на фрактурна резистентност.

Финансиране: Проучването е финансирано чрез вътреуниверситетски проект № НО-03/2017.

Литература

- Bonfante, E. A. and P. G. Coelho (2016). "A Critical Perspective on Mechanical Testing of Implants and Prostheses." *Adv Dent Res* **28**(1): 18-27.
- Choi, J.-W., S.-Y. Kim, J.-H. Bae, E.-B. Bae and J.-B. Huh (2017). "In vitro study of the fracture resistance of monolithic lithium disilicate, monolithic zirconia, and lithium disilicate pressed on zirconia for three-unit fixed dental prostheses." *The Journal of Advanced Prosthodontics* **9**(4): 244-251.
- Fages, M. and B. Bennasar (2013). "The endocrown: a different type of all-ceramic reconstruction for molars." *J Can Dent Assoc* **79**: d140.
- López-Suárez, C., E. Gonzalo, J. Peláez, V. Rodríguez and M.-J. Suárez (2015). "Fracture resistance and failure mode of posterior fixed dental prostheses fabricated with two zirconia CAD/CAM systems." *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* **7**(2): e250-e253.
- Onodera, K., T. Sato, S. Nomoto, O. Miho and M. Yotsuya (2011). "Effect of connector design on fracture resistance of zirconia all-ceramic fixed partial dentures." *Bull Tokyo Dent Coll* **52**(2): 61-67.
- Sen, N., I. B. Sermet and S. Cinar (2017). "Effect of coloring and sintering on the translucency and biaxial strength of monolithic zirconia." *J Prosthet Dent*.
- Takuma, Y., S. Nomoto, T. Sato and N. Sugihara (2013). "Effect of framework design on fracture resistance in zirconia 4-unit all-ceramic fixed partial dentures." *Bull Tokyo Dent Coll* **54**(3): 149-156.
- Volchansky, A. and P. Cleaton-Jones (2001). "Clinical crown height (length)--a review of published measurements." *J Clin Periodontol* **28**(12): 1085-1090.
- Zhang, Z., S. Zhou, E. Li, W. Li, M. V. Swain and Q. Li (2015). "Design for minimizing fracture risk of all-ceramic cantilever dental bridge." *Biomed Mater Eng* **26 Suppl 1**: S19-25.
- Тодоров, Р. (2015). Транспарентност и цветови характеристики на горни фронтални зъби, Медицински Университет Пловдив.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. **От неуспешно към успешно съдово стареене (1 част)** - Людмила Владимирова-Китова, Спас Китов 4
2. **Един живот, посветен на науката и хората – д-р Ангел Кирилов Дряновски, паразитолог-малариолог (1885-1968)** - Димитър Вучев 11
3. **Методични възможности за изследване на антитела срещу фосфолипаза А2 рецептор** - Йовко Рончев, Дора Терзиева 16
4. **Епително-мезенхимен преход при ендометриални карциноми, карциносаркоми на маточното тяло и ендометриоза** - Деница Сертева, Елена Порязова 20
5. **Експериментално проучване на противовъзпалителна активност на 2-заместена-3-фенилпропионова киселина** - Христина Златанова, Станислава Владимирова, Илин Кандиларов, Илия Костадинов, Иванка Костадинова, Атанас Бижев 24
6. **Регулация на традиционни китайски лекарства** - Лилия Караманчева, Валентина Петкова, Калина Андреевска, Даниела Грекова 28
7. **Маркетингов анализа на розувастатин за периода 2015-2016 г.** - Даниела Грекова, Калина Андреевска, Валентина Петкова, Анна Тодорова 31
8. **Артериално налягане при плъхове с диетично индуцирано затлъстяване** - Илиян Димитров, Петър Хрисчев, Пенка Ангелова, Теодора Станкова, Катерина Георгиева, Николай Бояджиев, Васил Каменов 35
9. **Експериментално проучване на изменението в нивата на глюкоза и хематологичните показатели при прилагането на две комбинации от растителни екстракти – антистрес I и антистрес II** - Илин Кандиларов, Марияна Кацарова, Таня Денева, Делян Делев, Мария Георгиева-Котетарова, Иванка Костадинова, Стела Димитрова, Людмил Луканов, Ферит Садъков 39
10. **Смърт в резултат на адитивното странично действие на евролептици в терапевтични дози- клиничен случай от съдебномедицинската практика** - Иван Църнчев, Николай Попов, Мая Колева 43
11. **Сърдечно-съдови рискови фактори на професионалната и социалната среда при ОПЛ в България** - Христо Димитров, Емил Мушанов 47
12. **Разпространение на сърдечно-съдовите заболявания при ОПЛ в България** - Христо Димитров, Емил Мушанов 50
13. **Докладване на нежелани лекарствени реакции от пациентите в пловдивския регион** - Емил Христов, Сава Огнянов, Цветомир Делийски, Калина Андреевска, Христо Бургазчиев, Златка Димитрова 53
14. **Промени в спермални показатели при суб/инфертилни мъже след лечение с хранителна добавка PAPA®** - Стоил Томов, Радослава Стоянова, Иван Дечев, Пепа Атанасова, Здравко Минев, Весела Янчева, Стела Стоянова 57
15. **Качество на живот при пациенти с исхемична болест на сърцето** - Емил Мушанов, Христо Димитров 62
16. **Ефект на комбинираната високолипидна-високовъгледехидратна диета върху серумната концентрация на TNF- α при женски и мъжки плъхове** - Петър Хрисчев, Катерина Георгиева, Дора Терзиева, Пенка Ангелова, Илиана Стоянова 64
17. **Гликогенов метаболизъм в скелетни мускули на тренирани за издръжливост плъхове след прилагане на антиандроген** - Фанка Гергинска, Слави Делчев, Михаела Шишманова-Досева, Георги Василев, Катерина Георгиева 68
18. **Внедряване на веб-базирана информационна система за оценка и мониторинг на качеството на обучение в медицинските университети – изследване на**

- преподавателските нагласи - Кристина Килова, Нонка Матева, Румяна Стоянова, Таня Китова, Десислава Бакова 73
19. Влияние на Rosuvastatin върху нива на цитокини при модел на остро възпаление при плъхове - Мария Георгиева-Котетарова, Иванка Костадинова, Мариана Мурджева, Делян Делев, Илия Костадинов 77
20. Локално противовъзпалително действие на екстракт от Бреј (Tamus communis L.) - Мартина Савова, Елени Папагияни, Лилия Василева, Кремена Сарачева, Даринка Димитрова, Марияна Аргирова 81
21. Инфекция с Clostridium Difficile при пациент с ХИВ/СПИН - Петър Василев, Марияна Стойчева 86
22. Сърдечно- съдов риск при възпалителните ставни заболявания – участие на RANKL, OPG И TNF ALPHA - Величка Попова, Заприн Въжев, Живко Пешев, Мариела Генева-Попова, Красимир Краев, Константин Баталов, Мария Краева, Марияна Желязкова, Мина Иванова, Йовко Рончев 90
23. Неинвазивни биомаркери за чернодробна фиброза - Даниел Дойков, Владимир Андонов 95
24. Конвенционални и лапароскопски апендектомии - Бойко Атанасов, Николай Белев, Борис Сакакушев, Радослав Пенков, Димитър Хаджиев, Евгени Мошеков, Елена Хаджиева 101
25. Некротичен фасциит на предна коремна стена-хирургични подходи - Бойко Атанасов, Борис Сакакушев, Николай Белев, Радослав Пенков, Димитър Хаджиев, Евгений Мошеков, Елена Хаджиева 105
26. Безоари- хирургично лечение - Бойко Атанасов, Димитър Димитров, Николай Белев, Георги Киприн, Радослав Пенков, Панче Кръстев, Венцеслав Джурков 110
27. Особенности на анестезията при пациенти с циторедуктивна хирургия и последваща хипертермична интраперитонеална химиотерапия. Съвместимост с ERAS протокола - Георги Джаров, Тодор Тодоров, Константин Божилов 114
28. Entero-Atmospheric Fistulas as Complication of Laparostomy - Sakakushev Boris, Chakarov Djevdet, Atanasov Vojko, Hadzhiev Dimitar, Hadzhieva Elena 121
29. Нов подход при определяне на томографски контраст на Гама-камера - Милена Димчева, Петър Триндев 124
30. Късни резултати от оперативното лечение на спонтанните спондилодисцити - Анета Петкова, Мариана Джегълова, Иво Кехайов, Атанас Даварски, Денис Милков, Борислав Китов 128
31. MNSI като инструмент за скрининг и ранна диагноза на диабетната невропатия в условията на общата практика – предварителни резултати от изследване на над 8000 пациенти със захарен диабет - Павлина Николова, Любима Деспотова – Толева 134
32. Фамилно предразположение при ходжкинов лимфом - Ненова Иванка, Спасова Мария, Гумбева Дора, Белева Елина, Георгиева Антоанета, Грудева-Попова Жанет 137
33. Изследване чрез диференциална сканираща калориметрия на ефекта на миртенал против скополамин-индуцирана деменция при гризачи - Силвия Абарова, Румяна Койнова, Стела Захаринаова, Стела Драгоманова, Любка Танчева, Борис Тенчов 140
34. Сравнителен анализ на нестероидни противовъзпалителени лекарствени продукти за периода 2014-2016 г. - Даниела Грекова, Калина Андреевска 144
35. Биологичните агенти и техните антилекарствени антители - Красимир Краев, Мариела Генева-Попова, Константин Баталов, Величка Попова, Лина Краева, Йорданка Башева, Мария Краева, Станислава Попова 148

- 36. Клинично поведение и лечение при ингвинална херния в детската възраст** - Пенка Стефанова, Мартин Симеонов, Евгений Мошеков, Данаил Митковски, Стоян Лупанов, Таньо Стефанов **151**
- 37. Клинично поведение при остър скротум в детската възраст** - Мартин Симеонов, Пенка Стефанова, Евгений Мошеков, Александър Йонков, Момчил Ненов, Таньо Стефанов **155**
- 38. Множествени атрезии на тънките черва** - Пенка Стефанова, Стоян Лупанов, Евгений Мошеков, Данаил Митковски, Димитър Дачев, Бисер Иванов **159**
- 39. Лечение на гигантски омфалоцелега по метода на SCHUSTER, комбиниран с VAC терапия** - Евгений Мошеков, Димитър Дачев, Пенка Стефанова, Данаил Митковски, Иван Кирев **164**
- 40. Оперативно лечение на венозна малформация на долна устна** - Пенка Стефанова, Стела Пейчева, Мария. Ташева, Бисер Иванов, Васил Ташев **167**
- 41. Приложение на бронхоскопия за скрининг на заболяванията на трахеобронхиалното дърво в детската възраст** - Пенка Стефанова, Евгений Мошеков, Бисер Иванов, Стефан Лазаров, Момчил Ненов **171**
- 42. Медикаментозно и аутоимунно обусловена ксеростомия. представяне на клиничен случай** - Николай Марин, Соня Кукушева, Нелия Димитрова, Георги Томов, Мария Панчовска-Мочева **175**
- 43. Радикална простатектомия-късни усложнения** - Димитър Делков, Стефан Здравчев, Петър Антонов, Иван Дечев **179**
- 44. Лечение на бъбречните травми – анализ на принципите и тенденциите за 15-годишен период** - Петър Антонов, Атанас Иванов, Иван Дечев **184**
- 45. Сравнителна оценка на използването на обогатена с тромбоцити плазма (PRP) в ортопедичната амбулаторна практика за лечение на заболявания на сухожилията чрез иновативен метод на получаване** - Николета Иванова, Стоян Иванов, Галина Янева, Цонка Димитрова, Добри Иванов **189**
- 46. Влияние на пластификаторите съдържащи се в ребазиращите материали върху човешкия организъм** - Илиан Христов **194**
- 47. Проучване информираността на лекари по дентална медицина относно различните методи за хирургична ретракция на гингивалния сулкус** - Рада Казакова, Христо Кисов, Георги Томов, Ангелина Влахова, Емилия Караславова, Стефан Златев, Никола Стаменов **197**
- 48. Зависимост между трудов стаж и информираност на лекарите по дентална медицина относно хирургичните методи за ретракция на гингивалния сулкус** - Рада Казакова, Христо Кисов, Георги Томов, Ангелина Влахова, Никола Стаменов, Стефан Златев, Емилия Караславова **201**
- 49. Зависимост между специалност и информираност на лекарите по дентална медицина относно хирургичните методи за ретракция на гингивалния сулкус** - Рада Казакова, Христо Кисов, Георги Томов, Ангелина Влахова, Емилия Караславова, Стефан Златев, Никола Стаменов **205**
- 50. Зависимост между местоживеене и информираност на лекарите по дентална медицина относно хирургичните методи за ретракция на гингивалния сулкус** - Рада Казакова, Христо Кисов, Георги Томов, Ангелина Влахова, Никола Стаменов, Стефан Златев, Емилия Караславова **209**
- 51. CAD / CAM винтово фиксирана керамична корона върху имплант. клиничен случай** - Ангелина Влахова, Виктор Хаджигеаев, Златина Томова, Стефан Златев **213**
- 52. Влияние на безалкохолните напитки и гастроезофагеалния рефлукс върху корозионната устойчивост на неблагородни сплави за металокерамика, произведени по метода на праховата металургия** - Златина Томова, Ангелина Влахова, Димитър Радев, Христо Кисов, Светлин Александров **216**

53. Анализ на резултатите от практически изпит по „Технология на зъбните протези” на студентите от специалност зъботехник при Медицински Колеж-Пловдив - Явор Калъчев, Емил Тенев, Илия Наков, Атанас Ботев 220
54. Application of Artificial Posterior Teeth with 0-Degree of Cuspal Angulations in Removable Prosthesis – Literature Review - Mariana Dimova-Gabrovska, Desislava Dimitrova 224
55. Application of 20-Degrees Teeth in Removable Prosthetics – Literature Review - Mariana Dimova-Gabrovska, Desislava Dimitrova 230
56. Влияние на трудовия стаж върху предпочитаните методи и средства за изграждане на силно разрушени ендодонтски лекувани зъби - Стилиан Христов, Христо Кисов, Стефан Златев, Любомир Грозев, Мартина Аврамова 236
57. Изработване на временни конструкции при неснемаемо протезиране – анкетно проучване - Атанас Дошев, Тая Божкова, Диян Славчев, Добромира Шопова, Васко Дошев, Виолина Александрова 243
58. Видове лицеви дъги в денталната практика - Диян Славчев, Тая Божкова, Атанас Дошев, Добромира Шопова, Парашкева Ганчовска 247
59. Разпространение на зъбния кариес в област Пловдив при деца на възраст 17-18 години - Михаил Онов, Ани Белчева 251
60. Многокомпонентен анализ на процеса на перфориране на компактната кост и твърдата зъбна тъкан (корен) със системите за вътрекостна анестезия- Anesto и Quicksleeper- I-ва част - Емилия Симеонова, Снежана Цанова, Пламен Загорчев, Силвия Димитрова 254
61. Сравнителен анализ на стандартни материали, използвани за 3D принтиране - Добромира Шопова, Тая Божкова, Диян Славчев, Мария Христозова, Илиан Христов 260
62. Системи за изработване на 3D обекти в денталната медицина - Добромира Шопова, Тая Божкова, Диян Славчев, Мария Христозова, Илиан Христов 264
63. Регистриране на полупрозрачната зона и приложение на „карта на полупрозрачната зона“ при протетично лечение на силно оцветен централен резец. Клиничен случай - Стефан Златев, Рангел Тодоров, Ангелина Влахова, Илиан Христов 268
64. Използване на алтернативен метод за препарация при къси клинични корони. Клиничен случай - Виктор Хаджигаяв, Стефан Златев, Ангелина Влахова, Илиан Христов 273
65. Многокомпонентен анализ на процеса на перфориране на компактната кост и твърдата зъбна тъкан (корен) със системите за вътрекостна анестезия- Anesto и Quicksleeper- II-ра част - Емилия Симеонова, Снежана Цанова, Пламен Загорчев, Силвия Димитрова 278
66. Орално хигиенни навици при децата футболисти от 8 до 17 годишна възраст в Пловдив България - Атанасовски Александар, Веселина Кондева, Велина Стоева, Севда Рималовска 285
67. Устройство за автоматизирано записване на резултати при провеждане на Q-SORT изследване - Стефан Златев, Христо Кисов, Рада Казакова, Любомир Ченчев 291
68. Създаване и апробиране на тестова установка за сравняване на фрактурната резистентност при CAD/CAM изработени безметални мостове с различен препарационен дизайн на дисталния крепител - Виктор Хаджигаяв, Стефан Златев, Ангелина Влахова, Свилена Друмева 297

**НАУЧНИ ТРУДОВЕ НА СЪЮЗА НА УЧЕНИТЕ В
БЪЛГАРИЯ-ПЛОВДИВ**

**СЕРИЯ Г. МЕДИЦИНА, ФАРМАЦИЯ И ДЕНТАЛНА
МЕДИЦИНА, ТОМ XXI**

**ISSN 1311-9427 (PRINT)
ISSN 2534-9392 (ON-LINE)**

2018

ДОМ НА УЧЕНИТЕ, ПЛОВДИВ

**ОТГОВОРЕН РЕДАКТОР:
ПРОФ. Д-Р ИНЖ. СИМЕОН ВАСИЛЕВ**

**ТЕХНИЧЕСКИ РЕДАКТОР:
ИНЖ. СОФИЯ ВАСИЛЕВА**

**ТИРАЖ
70**

**НАУЧНИ ТРУДОВЕ НА СЪЮЗА НА УЧЕНИТЕ В
БЪЛГАРИЯ-ПЛОВДИВ**

**СЕРИЯ Г. МЕДИЦИНА, ФАРМАЦИЯ И ДЕНТАЛНА
МЕДИЦИНА, ТОМ XXI**

**ISSN 1311-9427 (PRINT)
ISSN 2534-9392 (ON-LINE)**

2018

ДОМ НА УЧЕНИТЕ, ПЛОВДИВ

**ОТГОВОРЕН РЕДАКТОР:
ПРОФ. Д-Р ИНЖ. СИМЕОН ВАСИЛЕВ**

**ТЕХНИЧЕСКИ РЕДАКТОР:
ИНЖ. СОФИЯ ВАСИЛЕВА**

**ТИРАЖ
70**

ISSN 1311-9427 (Print)
ISSN 2534-9392 (On-line)



СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ - ПЛОВДИВ

ЕВРОПА, БЪЛГАРИЯ, 4000 ПЛОВДИВ
ул. Митрополит Паисий 6, п.к. 172,
тел.: 032/ 62 86 54

UNION OF SCIENTISTS IN BULGARIA
CITY OF PLOVDIV

EUROPE, BULGARIA, 4000 PLOVDIV
6 Mitropolit Paisii Str., P.O. Box 172,
Tel. +359/ 32/62 86 54